

Медицински Университет – София
Медицински факултет
Катедра по Вътрешни болести

Д-р ИВА АЛЕКСАНДРОВА ПЪРВОВА - ХРИСТОВА

**КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ НА НЕЖЕЛАНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ
ПРИ УПОТРЕБАТА НА БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РЕВМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ
БЪЛГАРСКА ПОПУЛАЦИЯ ПАЦИЕНТИ**

Област на висшето образование – 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление – 7.1. Медицина
Научна специалност - Ревматология

Научни ръководители
Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн
Проф. Илко Николаев Гетов, дф

София
2018 г.

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. Въведение	- 6
2. Литературен обзор	- 12
2.1. Част 1. Литературен анализ на публикуваните съобщения за нежелани лекарствени реакции, възникнали по време и след лечение на ревматологични заболявания с биологични лекарствени продукти	- 12
2.2. Част 2. Литературен анализ на публикуваните съобщения в научната литература за приложението на Метода Монте Карло симулации за оценка на риска от изява на нежелани лекарствени реакции при употребата на биологични лекарствени продукти	- 40
3. Цели и задачи	- 44
4. Материали и методи на изследванията	- 45
4.1. Материали	- 45
4.2. Методи	- 60
5. Анализ на резултатите от проучванията	- 63
5.1. Сравнителен анализ на нежеланите лекарствени реакции, установени в предрегистрационният период, съгласно Кратките характеристики на биологичните лекарствени продукти, притежаващи терапевтични показания – лечение на възпалителни ставни заболявания	- 63
5.2. Ретроспективно проучване на клинични серии от случаи на изява на НЛР и анализ на видовете, честотата и тежестта на установените нежелани лекарствени реакции за периода юни 2010 г. – юни 2013 г., при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания и провеждали лечение с биологични лекарствени продукти	- 79
5.3. Проспективно проучване на видовете, честотата и тежестта на установените нежелани лекарствени реакции за периода март 2015 г. – октомври 2016 г., при българска популация пациенти с възпалителни ставни заболявания	- 112
5.4. Сравнителен анализ на предрегистрационните данни за нежеланите лекарствени реакции, данните от ретроспективното проучване на клинични серии от случаи и получените резултати от проспективното проучване	- 138
6. Обсъждане на резултатите	- 147
7. Основни изводи от дисертационния труд	- 150
8. Изводи и препоръки	- 151

9. Приложения	- 152
10. Библиография	- 157

Използвани съкращения на кирилица:

АН – артериално кръвно налягане
АС – анкилозиращ спондилит
БЛП - Биологичен лекарствен продукт
БПАРС – болестопроменящи антиревматични средства
БПАРЛ – болестопроменящи антиревматични лекарства
ВОН – вътреочно налягане
ГДП – горни дихателни пътища
ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина
ЕС – Европейски съюз
ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност
КХП – Кратка характеристика на продукта
ЛП – лекарствен продукт
МУ – Медицински университет
МФ – Медицински факултет
НЗОК – Национална здравно-осигурителна каса
НЛР – нежелана лекарствена реакция
НС – нежелано събитие
НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства
НСПВЛ - нестероидни противовъзпалителни лекарства
ОПЛ – общопрактикуващ лекар
ПМЛ – Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия
ПсА – псориазичен артрит
РА – ревматоиден артрит
РЕС – ретикуло-ендотелна система
РУ – Разрешение за употреба
СЗО – Световна здравна организация
СПИН - Синдром на придобита имунна недостатъчност
СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите
ТБС – тазобедрена става
ТНФ α – тумор-некротичен фактор алфа
УМБАЛ – Университетска многопрофилна болница за активно лечение
ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

Използвани съкращения на латиница:

AE – нежелано събитие
ACR – American college of rheumatology
ADR – нежелана лекарствена реакция
aPL – антифосфолипидни антитела
АСРА – антицитрулинирани пептидни/протеинови антитела
ASAS – The Assessments of Ankylosing Spondylitis International Society
АТС - анатомо-терапевтична и химична класификация

ANA – антинуклеарни антитела
AS – анкилозиращ спондилит
ASAT – аспартат аминотрансфераза
ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – резултат за болестната активност на анкилозиращ спондилит
ALAT – аланин аминотрансфераза
BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – индекс за оценка активността на анкилозиращия спондилит
CPK – креатин фосфокиназа
CRP – С-реактивен протеин
CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events by National Cancer Institute
DAS 28 – Disease Activity Score 28 for rheumatoid arthritis – резултат за болестната активност на ревматоиден артрит, включващ 28 стави
dsDNA – двойно верижна дезоксирибонуклеинова киселина
DMARDs – болестопроменящи противоревматични лекарства
sDMARDs – конвенционални болестопроменящи противоревматични лекарства
ESR – скорост на утаяване на еритроцитите
EMA - Европейска агенция по лекарствата
EULAR – European League Against Rheumatism
GGT – γ глутамил трансфераза
HBV – хепатит Б вирус
HCV – хепатит С вирус
HLA – човешки левкоцитен антиген
LDL – нископлътностни липопротеини
mAbs – моноклонални антитела
MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities- медицински речник за регулаторни дейности
MCH – средна концентрация на хемоглобин
MCV – среден клетъчен обем
IgA - имуноглобулин А
IgG - имуноглобулин G
IgM - имуноглобулин М
IRRs - реакции, свързани с инфузията
PsA – псориазичен артрит
RA – ревматоиден артрит
SOC (MedDRA) – system organ class – системно-органна класификация
TB - туберкулоза
TNF α – тумор-некрозис фактор алфа
VAS – визуална аналогова скала

1. ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години биологичните лекарствени продукти станаха основни терапевтични средства. Днес те представляват основната част от лекарствата на фармацевтичната индустрия, които се намират в стадий на предклинично или клинично разработване и навлизат масово в клиничната практика в области като ревматология, онкология, гастроентерология и други. Биологичните лекарства са по-трудни за охарактеризиране, изследване и мониториране в сравнение с химически получените (напр. получени чрез рекомбинантна ДНК технология, кръвни или плазмени продукти, имунологични продукти, гена и клетъчна терапии и др.).

Биологични лекарствени продукти

Съгласно Директива 2001/ 83/ЕС биологичен лекарствен продукт (БЛП) е лекарствен продукт, чието активно вещество е биологично. Биологично е всяко вещество, което е произведено от или екстрахирано от биологичен източник, като микроорганизми, органи или тъкани от растителен или животински произход, клетки или биологични течности (вкл. кръв или плазма) с човешки или животински произход, биотехнологични клетъчни конструкции (клетъчни субстрати, независимо дали те са рекомбинантни или не, включително първични клетки) и за характеризирани и детерминирани на тяхното качество е необходима комбинация от физични, химични и биологични изпитвания [1]. Едни от най-използваните в миналото биологични лекарствени продукти са пълноценна кръв и кръвни компоненти, органи и тъканни транспланти, стволови клетки, антитела за пасивна имунизация и лечение на вирусни инфекции, инсулини.

В последните години под понятието „биологичен лекарствен продукт” най-често се подразбират продуктите, произведени чрез рекомбинантна ДНК технология. Биологичните лекарствени продукти, произведени чрез рекомбинантна ДНК технология се разделят на 3 основни групи: (1) Вещества, които са идентични (подобни) на собствени ключови сигнални протеини на организма, като: еритропоетин (blood-production stimulating protein); хормон на растежа (growth-stimulating hormone); биосинтетичен човешки инсулин и неговите аналози; (2) Моноклонални антитела (mAbs). Съгласно механизма на действие моноклоналните антитела се разделят на 3 основни категории:

-*Имуномодулатори* – анти- тумор-некротизиращ фактор алфа антитела (anti TNF α mAbs), -*Цитотоксични mAbs* с или без рецепторна модулация – anti-CD20, анти епидермален растежен фактор антитела (anti-EGFR mAbs) или анти- херцептинови антитела (anti – HER2 mAbs), -*Други*, които не попадат в тези категории, като - антимикробни mAbs, спрямо Респираторно-синцитиалния вирус mAbs, (3) Рецепторни конструкции (fusion proteins), на базата на естествено срещаш се рецептор, свързан към структурата на имуноглобулин. В тези случаи, рецепторът осигурява конструкция с детайлна специфичност, докато имуноглобулиновата структура придава стабилност и осъществява фармакологичния ефект [1].

Биологичните лекарствени продукти се разрешават за употреба по т. нар. Централизирана процедура от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) по реда на Регламент (ЕС) № 726/ 2004 на Европейския парламент и на Съвета [2]. Следните лекарствени продукти (ЛП) са предмет на разрешаване от Общността:

1. Лекарствени продукти, получени чрез рекомбинантна ДНК технология;
2. Лекарствени продукти, получени чрез контролирана експресия на гени, кодиращи биологично активни протеини в прокариоти и еукариоти, включително трансформирани клетки от бозайници;

3. Лекарствени продукти, получени чрез хибридомна техника и моноклонални антитела;
4. Лекарствени продукти за модерна терапия (advance therapy);
5. Лекарствени продукти, съдържащи ново активно вещество, терапевтичното показание на което е лечение на някое от следните заболявания: - Синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН); - Онкологични заболявания; - Невродегенеративни заболявания; - Диабет; - Автоимунни заболявания и други нарушения на имунните функции; - Вирусни заболявания.
6. Лекарствени продукти, обозначени като лекарства сираци (orphan drugs) [2].

За първи път биологичен лекарствен продукт с терапевтични показания за приложение в областта на ревматологията е разрешен за употреба по Централизирана процедура на 02.06.1998 г. – Mabthera, с международно непатентно наименование (INN) Rituximab, с показания за лечение - хронична лимфоцитна левкемия, не-Ходжкинов лимфом и Ревматоиден артрит [4].

В табличен вид представяме всички разрешени за употреба биологични лекарствени продукти с терапевтични показания за приложение в областта на ревматологията, подредени хронологично по дата на разрешаване за употреба, международно непатентно наименование, анатоמו-терапевтична и химична класификация (АТС) и терапевтични показания (Таблица 1) [4].

Таблица 1. Разрешени за употреба биологични лекарствени продукти с терапевтични показания за приложение в областта на ревматологията

Търговско име на лекарственият продукт	Международно непатентно наименование INN	АТС код	Терапевтични индикации, съгласно КХП	Година на Разрешаване за употреба
1.Mabthera	rituximab	L01X C02	Хронична лимфоцитна левемия (CLL), Неходжкинов лимфом (NHL); Ревматоиден артрит	02/06/1998
2.Remicade	infliximab	L04AB02	Анкилозиращ спондилит; Ревматоиден артрит; Улцерозен колит; Болест на Крон; Псориатичен артрит; Псориазис	13/08/1999
3.Enbrel	etanercept	L04AB01	Ревматоиден артрит; Ювенилен идиопатичен артрит; Псориатичен артрит; Псориазис; Анкилозиращ спондилит	03.02.2000
4.Kineret	anakinra	L04AC03	Ревматоиден артрит	08.03.2002
5.Trudexa	adalimumab	L04AB04	Ревматоиден артрит;	01.09.2003 –

			Болест на Крон; Псориатичен артрит; Анкилозиращ спондилит	Оттеглено заявление за РУ
6.Humira	adalimumab	L04AB04	Анкилозиращ спондилит; Ревматоиден артрит; Болест на Крон; Псориатичен артрит; Псориазис; Ювенилен идиопатичен артрит	08/09/2003
7.Orencia	abatacept	L04AA24	Ревматоиден артрит; Ювенилен идиопатичен артрит	21.05.2007
8.RoActemra	tocilizumab	L04AC07	Ревматоиден артрит; Ювенилен идиопатичен артрит	16/01/2009
9.Stelara	ustekinumab	L04AC05	Псориазис; Псориатичен артрит	16/01/2009
10.Cimzia	certolizumab pegol	L04AB05	Ревматоиден артрит	01/10/2009
11.Simponi	golimumab	L04AB06	Анкилозиращ спондилит; Ревматоиден артрит; Псориатичен артрит	01/10/2009
12.Xeljanz	tofacitinib	-	Ревматоиден артрит	26.04.2013- Отказ за издаване на РУ
13.Paris	canakinumab	L04AC08	Подагрозен артрит; Ювенилен идиопатичен артрит; Криопирин-свързани периодични синдроми	23.10.2009

Подобни биологични лекарствени продукти

Подобен БЛП (биоподобен или biosimilar) е продукт, който е подобен на разрешен за употреба биологичен продукт, означаван като референтен лекарствен продукт. Активното вещество на подобен биологичен лекарствен продукт е известно биологично активно вещество и е подобно на активното вещество на референтния лекарствен продукт. Подобният лекарствен продукт и референтният лекарствен продукт се очаква да имат еднакъв профил на безопасност и ефикасност и се използват за лечение при едни и същи условия [1,3].

Периодите на патентна защита (patent) и изключителна защита на данните (data exclusivity) на биологичните лекарствени продукти са в процес на изтичане и на фармацевтичния пазар навлизат т.н. Подобни биологични лекарствени продукти [1].

В табличен вид представяме всички разрешени за употреба биоподобни лекарствени продукти, с терапевтични показания за приложение в областта на ревматологията, подредени по дата на разрешаване за употреба, международно

непатентно наименование, анатомо-терапевтична и химична класификация и терапевтични показания (Таблица 2) [4].

Таблица 2. Разрешени за употреба биоподобни лекарствени продукти с терапевтични показания за приложение в областта на ревматологията

Търговско име на лекарственият продукт	Международно непатентно наименование INN	АТС код	Терапевтични индикации, съгласно КХП	Година на Разрешаване за употреба
1. Inflectra	infliximab	L04AB02	Анкилозиращ спондилит; Ревматоиден артрит; Улцерозен колит; Болест на Крон; Псориатичен артрит; Псориазис	10/09/2013
2. Remsima	infliximab	L04AB02	Анкилозиращ спондилит; Ревматоиден артрит; Улцерозен колит; Болест на Крон; Псориатичен артрит; Псориазис	10/09/2013

Данните от фармацевтичното разработване, предклиничната фаза на изпитване, клиничните изпитвания и регистрационния процес на биологичните лекарствени продукти, като: терапевтични показания, противопоказания, дозировка и начин на приложение, фармакологични свойства (фармакодинамични и фармакокинетични), фармацевтични данни са изяснени в значителна степен и тяхната ефикасност е установена.

По различен начин обаче, изглеждат данните за поява на нежелани лекарствени реакции, специалните предупреждения и предпазни мерки за употреба, както и лекарствените взаимодействия и другите форми на взаимодействие. Изследователската фаза е относителна кратка по време, включва малък брой пациенти и събраните данни са достатъчни за разрешаване за употреба, но недостатъчни за цялостна оценка на посочените показатели и параметри.

Това налага в пострегистрационния период да се търсят нови и да се обосновават наличните данни за безопасността на биологичните лекарствени продукти. С други думи - биологичните и биоподобните лекарствени продукти ни изправят пред нови научно-регулаторни и клинично-терапевтични предизвикателства.

От една страна е въпросът за навлизането им в клиничната практика и терапевтичните алгоритми, въпросите за заменяемост и взаимозаменяемост, индивидуалната вариабилност, икономическите и фармакоикономическите аспекти и т.н., а от друга страна са елементите на лекарствената безопасност, в частност появата на нежелани лекарствени реакции и оценката на риска от приложението на тези лекарства.

Лекарствената безопасност включва съвкупност от мерки и дейности, предприети в процеса на разработване, разрешаване и пострегистрационната употреба на лекарствените продукти, целящи постигане на най-ниското и приемливо ниво на

риска, поет за постигане на дадена полза. Наблюдението на безопасността на лекарствата в пострегистрационния период се означава с термина *pharmacovigilance* – фармакологична бдителност или фармакологичен надзор. Според Световната Здравна Организация (СЗО) фармакологичният надзор е наука и дейности, свързани с откриването, оценката, разбирането и предпазването от нежелани лекарствени реакции или други проблеми, произтичащи от употребата на лекарства [5].

Нежелано събитие е всяка неблагоприятна промяна в здравето състояние, наблюдавана при прилагане на лекарствен продукт на пациент или участник в клинично изпитване, която не е непременно причинно свързана с това лечение.

Нежелана лекарствена реакция (НЛР) е всяка вредна и нежелана реакция на даден лекарствен продукт, получаваща се при дози, използвани при човек за профилактика, диагностика или лечение на заболяване, или за възстановяване, корекция или изменение на физиологична функция (по СЗО) [5].

Съгласно Директива 2001/ 83/ЕС “**нежелана лекарствена реакция**” е всеки нежелан и непредвиден отговор към лекарствен продукт, а в случай на клинично изпитване - всеки нежелан и непредвиден отговор към изпитван лекарствен продукт, независимо от приложената доза.

Директива 2010/84/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 15.12.2010 г. преразглежда понятията и това определение придобива по-широк смисъл като обхваща вредни и нежелани последици в резултат не само на разрешена употреба на лекарствен продукт в нормални дози, но и в резултат на грешки на лекарствената терапия и извън условията на Разрешението за употреба, включително неправилната употреба и злоупотреба с лекарствения продукт [6].

Дефинирани са следните **видове** нежелани лекарствени реакции:

- а) "неочаквана" - нежелана лекарствена реакция, която не е посочена в кратката характеристика на продукта или чийто характер, тежест или изход не отговарят на посочените в кратката характеристика на продукта; в случай на клинично изпитване е нежелана лекарствена реакция, чийто характер, тежест или изход не съответстват на информацията за изпитания лекарствен продукт, посочена в брошурата на изследователя;
- б) "подозирана" - нежелана лекарствена реакция, за която съобщителят или притежателят на разрешението за употреба предполага, че има възможна причинно-следствена връзка с приемания лекарствен продукт;
- в) "сериозна" - всеки неблагоприятен ефект върху здравето състояние, който е станал причина за смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация или удължаване срока на хоспитализация, значителни или трайни увреждания, инвалидизация и вродени аномалии;
- г) комбинации между реакции по букви "а", "б" и "в".

Най-общо НЛР са увреждания, причинени от медицински интервенции, свързани с лекарства.

Научните методи и подходи за изучаването на НЛР са част от науката Фармакоепидемиология, която е интердисциплинарна по своя характер и обединява познания по фармакология, клинична фармакология и терапия, епидемиология и съответната клинична специалност – в нашия случай вътрешни болести и ревматология.

Избрахме и формулирахме темата на дисертационния труд, защото:

1. БЛП навлизат масово в областта на ревматологията и по специално за лечение на възпалителните ставни заболявания от 1999 г. насам.

2. Почти всички възпалителните ставни заболявания имат сложни и не напълно изяснени етиология и патогенеза и прилагането на БЛП е от значителен клиничен интерес.

3. БЛП имат кратък “жизнен” цикъл и техните краткосрочен и особено дългосрочен профил на безопасност са в пострегистрационен етап на допълнителни уточнявания и изследвания.

4. Въпроси като продължителност на лечението с БЛП, монотерапия, рефрактерност (резистентност) на лечението с БЛП, прекратяване на лечението поради изява на НЛР, фармакоикономическа целесъобразност и други все още нямат еднозначен отговор.

5. Няма достатъчно публикувани данни, както в международните, така също и в националните издания за оценка на риска от приложението на БЛП и демонстриращи убедителни доказателства за лекарствената им безопасност.

6. Не установихме публикувани данни в научната литература за оценка на лекарствената безопасност и изявата на НЛР при приложението на БЛП при българската популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания.

Прилагайки дескриптивен статистически и фармакоепидемиологичен подход, оценявайки ползата и рисковете от лекарствената терапия и задълбочен клиничен анализ, с настоящия дисертационен труд ще проучим и анализираме видовете, честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции, получени при лечение с биологични лекарствени продукти при българска популация пациенти с възпалителни ставни заболявания, тяхното практическо значение и ще оценим някои аспекти на терапевтичната практика в България.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

За да формулираме правилно целите и задачите на дисертационния труд и за да обосновем методологията, извършихме анализ на публикувани в научната литература съобщения за нежелани лекарствени реакции, възникнали по време и след лечение на ревматологични заболявания с биологични лекарствени продукти. Особен интерес за нас представляват и възможностите за научно предсказване на появата на нежелани лекарствени реакции, поради което извършихме допълнителен литературен анализ на публикуваните съобщения в научната литература за приложението на Метода Монте Карло симулации за оценка на риска от изява на нежелани лекарствени реакции при употребата на биологични лекарствени продукти.

2.1. Литературен обзор Част 1.

Литературен анализ на публикуваните съобщения за нежелани лекарствени реакции, възникнали по време и след лечение на ревматологични заболявания с биологични лекарствени продукти.

Проведохме активно издирване на научни публикации по следните ключови думи: ревматоиден артрит, възпалителни ставни заболявания, лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела, нежелани лекарствени реакции, оценка на риска, в база данни MEDLINE в периода ноември 2002 г. – ноември 2016 г. За период от 14 години открихме 255 научни публикации [7-261], както следва:

Schiemann и Kellner анализират стомашно-чревните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при лечение с глюкокортикостероиди, НСПВЛ и БПАРЛ. Сравняват ги с получените данни за безопасност на Infliximab и Etanercept и обобщават, че навлезлите в клиничната практика към момента anti TNF антагонисти нямат значими стомашно-чревни нежелани лекарствени реакции. [8]

През 2002 г. Fitzcharles и сътрудници публикуват данни от собствен практически опит с Infliximab при пациенти, получили общо 300 инфузии за период от 9+/-5 месеца. Включени са 30 болни с РА, 6 със спондилоартропатии, 2 с псориатичен артрит, 2 с ювенилен полиартрит, 1 със склеродермия. Умерено и значимо клинично подобрене се наблюдава в 96%. 6 пациенти (15%) проявяват тежки НЛР, свързани с приложеното лечение. Умерено тежки реакции, които не изискват прекъсване на лечението, а по-скоро чести медицински интервенции се наблюдават в 93%. [9]

През 2003 г. Shanahan и сътрудници публикуват обзор на данните от клинични проучвания на нови и вече въведени в практиката биологични лекарства при болни с ревматологични заболявания, като се обръща внимание на усилията на изследователите в търсене на нови таргети за лечение на системните възпалителни и аутоимунни заболявания. [10]

През 2003 г. Gause и колектив публикуват анализ на лечението на първични системни васкулити с anti TNF антагонисти. Авторите използват получената информация от отворени проучвания с участието на не повече от 20 пациенти и публикувани клинични случаи. Положителен резултат се наблюдава при 7 болни с ревматоиден васкулит, 39 – с грануломатоза на Вегенер, 3 – с микроскопски полиангиит, 5 – с темпорален артериит или болест на Такаясу, като болните са лекувани с Etanercept или с Infliximab. Лечението с Infliximab дава добър терапевтичен резултат при 4-ма болни с тежка полимиалгия ревматика и при 1 случай на криоглобулинемичен васкулит. Съществуват предварителни данни за лечение с

Infliximab и Etanercept при пациенти с панувеит и други прояви на болестта на Бехчет. [11]

Mohan и сътрудници описват проявите на левкоцитоклазичен васкулит, свързан с приложението на anti TNF антагонисти. Използва се информацията от системата за докладване на нежелани лекарствени реакции (AERS) на Американската агенция по храни и лекарства (FDA), като описаните случаи на този васкулит се наблюдават по време или след лечение с Etanercept и Infliximab от момента на разрешаването на съответния лекарствен продукт до 6 септември 2002 г. Анализирани са 35 случая, 20 след приложение на Etanercept и 15 – след приложение на Infliximab. Авторите обобщават, че лечението с блокери на TNF α може да доведе до развитие на левкоцитоклазичен васкулит. В повечето случаи тази НЛР търпи обратно развитие след прекъсване на лечението. Необходимо е обаче да се изключат други причини за поява на левкоцитоклазичен васкулит, както и да се оцени дали той има системен характер. [13]

През 2004 г. Giles и Bathon в обзорна статия обръщат внимание на повишения риск от опортюнистични инфекции и туберкулоза при пациенти, лекувани с anti TNF антагонисти. Посочва се, че липсва яснота за честотата на инфекциите, причинени от най-разпространените бактериални патогени. [14]

Votsios публикува обзор за безопасността на Etanercept, Infliximab, Adalimumab и Anakinra при пациенти с хронични ревматологични автоимунни заболявания. Отбелязва се, че по-голяма част от информацията за сериозни НЛР при тяхната употреба е получена през пострегистрационния период. Сериозни, но нечести нежелани лекарствени реакции се наблюдават при лечението и с трите блокери на TNF α , например сериозни бактериални инфекции, туберкулоза, определени опортюнистични инфекции, демиелинизиращи заболявания и лупус-подобни реакции. Данните сочат, че тези НЛР могат да бъдат свързани с блокирането на TNF α , поради което могат да бъдат считани за реакции, характерни за този лекарствен клас. Тежестта и степента на риска може да не бъде еднакъв за трите лекарствени продукта. На този етап блокирането на интерлевкин-1 с Anakinra се приема за относително безопасно. В заключение, авторът посочва, че изборът на съответния биологичен лекарствен продукт трябва да се направи въз основа на отношението риск/полза като стремежът е към повишаване ползите от лечението и минимизиране на риска. [15]

Gottenberg и сътрудници публикуват данни за ефикасността и толерантността на Rituximab, използван при пациенти с различни ревматологични автоимунни заболявания, за които няма одобрена индикация в кратката характеристика на продукта. Анализирани се 43 от общо 49 случая като 14 са с ревматоиден артрит, 13 – със системен лупус, 6 с първичен синдром на Съогрен, 5 – със системен васкулит и 5 с други автоимунни заболявания. Поради развитие на лимфом, Rituximab е назначен при двама пациенти с РА и при двама – с първичен синдром на Съогрен. В останалите 39 случая лечението е започнато поради резистентния характер на автоимунното заболяване. Периодът на проследяване е 8,3 месеца (от 2 до 26). Авторите установяват, че лечението с Rituximab се провежда в ежедневната ревматологична практика при рефрактерни автоимунни заболявания, различни от официално одобрените. Анализът посочва добра поносимост и краткотрайна клинична ефикасност със значително намаление на кортикостероидите при болни със системен лупус, първичен синдром на Съогрен, васкулити и полимиозити. [16]

Nochberg и съавтори публикуват обзор за ползата и риска от лечение с anti TNF антагонисти. Посочва се, че липсват проучвания head-to-head, които да покажат предимствата на един лекарствен продукт пред друг. Сред първите описани НЛР по време на лечението с този лекарствен клас са застойна сърдечна недостатъчност,

демиелинизиращи заболявания, системен лупус. Някои (лимфоми и сериозни инфекции) могат да се свържат с основното заболяване или със съпътстващото лечение. Проведеният предварителен скрининг може да намали риска от поява на туберкулоза; препоръчва се на лекари и пациенти да бъдат бдителни по отношение появата на нови инфекции. Редки инфузионни реакции се наблюдават предимно при лечение с Infliximab. [17]

Carmona и сътрудници провеждат анализ на влиянието на официалните препоръки за поведение при латентна туберкулоза върху честотата на активна туберкулоза при пациенти, лекувани с anti TNF антагонисти. Използвани са данни от испанския регистър на лекуваните болни с биологични лекарствени продукти BIOBADASER. Честотата на активна туберкулоза сред пациентите от регистъра се сравнява с тази за общата испанска популация. Освен това пациентите с РА, включени в BIOBADASER се сравняват с кохорта от пациенти със същото заболяване от проучването EMECAR, които не са лекувани с anti TNF антагонисти. Периодът на проследяване е 5 години. Авторите установяват, че препоръките и стратегията, създадена за рисковата популация болни могат ефективно и безопасно да намалят вероятността от развитие на активна туберкулоза при пациенти, лекувани с anti TNF антагонисти. [18]

През 2005 г. Grassi и Montecucco публикуват обзор за нарастващата употреба на Adalimumab, Etanercept и Infliximab при заболявания, различни от одобрените в кратката характеристика на продуктите. Дискутира се приложението на посочените лекарства по време на бременност, ефикасността на втори anti TNF антагонист след незадоволителен ефект или НЛР при лечение с предишен представител и различната ефикасност на лекарствата при различните заболявания. [19]

Desai и Furst публикуват обзор за безопасността на Etanercept, Infliximab и Adalimumab, като използват публикувани данни от клинични случаи или серии, системата за проследяване на нежелани лекарствени реакции на Американската Агенция по храни и лекарства (FDA), абстракти от Американския колеж по ревматология и Европейския конгрес по ревматология през 2005 г. Събраната информация показва повишен риск от реактивиране на грануломатозни заболявания, особено туберкулоза, реактивиране на хронична хепатит Б вирусна инфекция в случаите на липса на съпътстващо противовирусно лечение. Липсват данни за повишена честота на солидните тумори при лечение с anti TNF антагонисти. Изследователите представят различни данни за повишен риск от лимфоми в сравнение с общата популация, но такъв не се установява при пациентите с РА. Проведените клинични изпитвания с anti TNF антагонисти при болни с напреднала сърдечна недостатъчност показват влошаване на прогнозата, поради което тези лекарства е желателно да не бъдат назначавани при това съпътстващо състояние. Лечението с Infliximab и Etanercept е свързано с образуване на автоантитела, но те рядко водят до специфични клинични синдроми. В допълнение се посочва, че лечението с anti TNF антагонисти е свързано с поява на редки нежелани лекарствени реакции като апластична анемия, панцитопения, васкулити и демиелинизиращи заболявания. [20]

Salliot и сътрудници провеждат систематично ретроспективно проучване за оценка честотата на инфекциозните усложнения и потенциалните рискови фактори за възникването им при пациенти с ревматологични заболявания. Честотата на инфекциите по време на лечението с anti TNF антагонисти се сравнява с честотата за периода преди това лечение при същите пациенти. Изследователите установяват, че честотата на сериозните инфекции по време на лечение с anti TNF блокери в ежедневната клинична практика е много по-висока отколкото оценената по време на фаза III клинични изпитвания. [21]

Lee и колектив публикуват проспективен анализ на появата на кожни реакции при болни с ревматологични заболявания, провеждащи лечение с anti TNF антагонисти. Използваните биологични лекарства са Adalimumab, Etanercept и Infliximab. Хроничните възпалителни кожни заболявания като псориазис и екзема-подобните състояния представляват болшинството от наблюдаваните случаи (16 от 35). Също така често (в 13 от 35 случаи) се наблюдават кожни инфекции, причинени от вируси, бактерии и гъби. Единични са случаите на херпетиформен дерматит, левкоцитоклазичен васкулит и алопеция. Авторите не установяват индивидуални рискови фактори за появата на посочените НЛР. [22]

Gomez-Reino и сътрудници оценяват причините за поява на нови случаи на активна туберкулоза при болни, лекувани с anti TNF антагонисти от испанския регистър BIOBADASER след въвеждане на препоръките за предотвратяване реактивирането на латентна туберкулоза. Честотата на случаите на активна туберкулоза от BIOBADASER регистъра след м. март 2002 г. се разпределят според съответствието с препоръките (пълно или непълно съответствие). Освен това те се сравняват с общата честота и честотата в EMECAR проучването, където пациентите не провеждат лечение с anti TNF антагонисти. Честотата на активна туберкулоза сред пациентите, лекувани с Adalimumab, Etanercept и Infliximab се оценява и сравнява само за лечението, което започва след м. септември 2003 г., когато посочените 3 лекарствени продукта са едновременно на пазара. Нови случаи на активна туберкулоза се наблюдават и при трите вида лечение, поради неспазване препоръките за предотвратяване реактивирането на латентна туберкулоза. Вероятността за поява на активна туберкулоза тогава е 7 пъти по-висока. [24]

De Oliveira и сътрудници провеждат ретроспективно клинично наблюдение на серии от педиатрични пациенти с ревматологични заболявания, рефрактерни на конвенционално лечение. Пациентите провеждат лечение с Infliximab и Etanercept. От 30 случая, при 15 (50%) се наблюдават НЛР, като при 7 случая се налага спиране на лечението. Най-честите инфузионни реакции, свързани с приложението на Infliximab са кашлица и гадене. При двама пациенти, лекувани с Etanercept се развиват инфекциозни усложнения, при 7 - в сериите с Infliximab (един смъртен случай поради развитие на сепсис). Не се наблюдава поява на туберкулоза. [25]

През 2007 г. Gerloni и съавтори публикуват обзорна статия за ефикасността на anti TNF антагонисти при активните полиартикуларни форми на ювенилен идиопатичен артрит, рефрактерен на Methotrexate. Установено е, че anti TNF антагонисти притежават благоприятно отношение риск/ полза при това заболяване. Съобщени са случаи на тежки инфекции като туберкулоза и смъртни случаи, но давността на ювенилния артрит, системния му характер, съпътстващото или предишно имуносупресивно лечение допринасят за риска от инфекции и други сериозни НЛР. Въпреки това, авторите посочват, че в случаите, когато не се постига бърз контрол върху болестта с Methotrexate, anti TNF антагонистите могат да се приемат като лечение от първа линия, независимо от факта, че са необходими допълнителни данни за дългосрочната им безопасност. [27]

Toussirot и сътрудници публикуват анализ на инфекциите, наблюдавани по време на лечение с anti TNF антагонисти на заболявания като ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, псориазис и ювенилен идиопатичен артрит от началото на 2000 г. Най-честата опортюнистична инфекция е туберкулозата, като най-висок е рискът от появата ѝ при лечение с Infliximab. Най-нисък риск от поява на тази НЛР се установява при лечение с Etanercept. Посочва се важното значение на пострегистрационното проследяване и създаването на специални регистри от пациенти

за точна оценка профила на безопасност, особено по отношение на инфекциозния риск, свързан с биологичното лечение на възпалителните ревматични болести. [28]

Boren и съавтори през 2008 г. публикуват обзор за развитието на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) при тежки имunosупресивни състояния като лимфоми, солидни тумори и при пациенти след органна трансплантация. Такива случаи са описани също при пациенти с мултиплена склероза, провеждащи лечение с Natalizumab и пациенти с ревматологични заболявания с или без лечение с биологични лекарства. Обсъжда се, че употребата на лечение, което потиска или въздейства на имунната система крие риск от тежка остра инфекция или реактивиране на латентна, какъвто е случаят с реактивирането на Jacob Creutzfeldt (JC) вируса, водещо до появата на PML. [29]

Toussirot и сътрудници публикуват 2 случая на болни с възпалителни ревматологични заболявания – един с АС и втори – с РА, които провеждат anti TNF лечение (съответно Infliximab и Etanercept). Пациентите развиват неказеозни грануломи на белите дробове и лимфните възли, съответстващи на саркоидоза. Въз основа на тези и други публикувани случаи, в заключение авторите посочват, че е възможно да се приеме връзката между употребата на anti TNF антагонисти и развитието на грануломатозни заболявания. [30]

Pierer и Baerwald публикуват обзорна статия за възможностите на биологичното лечение, разрешените и навлезли в практиката моноклонални антитела и разтворими рецептори, както и препоръки за започване на това лечение. [31]

Molloy и Calabrese в своя публикация посочват, че приблизително 2/3 от случаите на PML при болни с хронични ревматологични заболявания, се наблюдават при болни с диагностициран системен лупус. Повече от 40% от тях са провеждали минимална имunosупресивна терапия, което предполага, че системният лупус сам по себе си би могъл да предразполага към развитие на тази болест. [32]

Pena-Sagredo и сътрудници провеждат проучване за честотата на инфекцията с *Listeria monocytogenes* в серии от пациенти с ревматологични заболявания, които провеждат лечение с anti TNF антагонисти, поради незадоволителен ефект от конвенционалното лечение. Използван е испанския регистър BIOBADASER. Установената честота на инфекцията е по-висока от тази за общата европейска популация и честотата от проучването EMECAR. Авторите обобщават, че независимо от ползите от лечението с anti TNF антагонисти е необходимо активно наблюдение, за да бъде намален потенциалния риск от инфекции по време на провеждането му. [34]

Ven m'rad и съавтори в своя статия обсъждат повишената честота на туберкулоза при болни със системни ревматологични заболявания в сравнение с общата популация (рискът е умножен по 5 до 15 при пациентите със системен лупус еритематозус). Туберкулозата при тези пациенти често се манифестира с екстрапулмонални прояви или като дисеминирано заболяване. При диагностициране на латентна туберкулоза е необходимо да се проведе химиопрофилактика най-малко 3 седмици преди започване на лечението с anti TNF антагонисти. Авторите посочват, че скринингът за туберкулоза е необходим за всички пациенти със системни ревматологични заболявания, лекувани с глюкокортикостероиди и/или имunosупресори. [35]

Malaviya и сътрудници оценяват резултатите от 4 скринингови теста за туберкулоза при индийци с ревматологични възпалителни заболявания, провеждащи лечение с anti TNF антагонисти: туберкулинов кожен тест, Квантиферонов туберкулозен тест (QuantiFERON-TB Gold test), рентгенография на бели дробове и сърце, компютър-аксиална томография с контраст на бели дробове и сърце (КАТ). Туберкулозата в Индия е широко разпространена, използването на посочените 4

скринингови теста би могло с голяма степен на сигурност да изключи заболяването (негативна предиктивна стойност NPV 0,97). [37]

Diel и колектив в своя публикация обсъждат повишения риск от туберкулоза по време на лечение с anti TNF антагонисти за РА и други автоимунни заболявания и обсъждат съвкупността от предварителни изследвания за изключване на активна или латентна туберкулоза (рентгенография на бели дробове, подробна анамнеза, високо-специфичен гама-интерферонови тест, туберкулинов кожен тест). За профилактика на латентна туберкулоза се препоръчва 9 месечен курс на лечение с Isoniazid. [38]

Daïen и сътрудници публикуват 10 случая на саркоидозоподобна грануломатоза при пациенти, провеждащи лечение с anti TNF антагонисти: 5 с Etanercept и 5 – с моноклонални антитела; 4 пациенти се лекуват с anti TNF антагонисти за РА и 6 – за спондилоартропатии. Клиничните прояви на грануломатозата са предимно белодробни и кожни. В обобщение авторите посочват, че саркоидозоподобната грануломатоза е рядка, но не невъзможна при болни, лекувани с anti TNF антагонисти (приблизително 1/2800) и не е свързана с пола, заболяването или както в посочените случаи – с вида на използвания anti TNF антагонист (моноклонално антитяло или разтворим рецептор). Прекъсването на лечението обикновено води до възстановяване на болните. [39]

De Benedetti обобщава данните от дългогодишни изпитвания за оценка на ползите и безопасността на Tocilizumab при лечение на хронични възпалителни заболявания. Авторът посочва, че отношението риск/полза е благоприятно при системния ювенилен идиопатичен артрит. [41]

Bradford и сътрудници за първи път публикуват 3 случая на херпес симплекс вирусен енцефалит при пациенти, лекувани с anti TNF антагонисти за различни ревматологични заболявания. [42]

Pena-Sagredo и сътрудници сравняват честотата на нетифна салмонелна инфекция по данни от испанския регистър BIOBADASER с наблюдаваната в кохорта от болни с РА от клинично изпитване за установяване на смъртността и клиничната изява на РА при пациенти, които не са лекувани с anti TNF антагонисти, EMECAR. Честотата, установена от BIOBADASER регистъра сравняват с неревматологична историческа контрола от случаи от северноиспанската популация. Резултатите сочат, че честотата на нетифната салмонелна инфекция не е сигнификантно по-висока при болни, лекувани с anti TNF антагонисти в сравнение с болни с РА, които се лекуват с конвенционалните БПАРЛ или в сравнение с общата популация. Въпреки това най-малко 50% от пациентите, лекувани с anti TNF антагонисти имат тежки усложнения след като веднъж е възникнала подобна инфекция. Този факт предполага, че терапията с anti TNF антагонисти може да бъде предразполагащ фактор по-скоро към салмонелно разпространение, отколкото към инфекция. [44]

Suwannalai и колектив провеждат ретроспективен анализ на случаите на инфекциозни усложнения при 100 тайландци, лекувани с Etanercept или Infliximab за ревматологично и неревматологично заболяване. Независимо от наличието на 2 случая на туберкулоза и хепатит Б вирусно реактивиране след лечение с Etanercept, общата честота на инфекциите изглежда повишена след лечение с Infliximab. [45]

Sauvain и сътрудници създават регистър за дългосрочно проследяване на резултата, ефикасността и нежеланите лекарствени реакции при деца, лекувани с anti TNF антагонисти в Швейцария. Включени са 106 педиатрични пациенти (68 момичета/38 момчета). 61 пациенти са лекувани с Etanercept и 45 – с Infliximab. Съпътстващото лечение в началото включва кортикостероиди при 26% и Methotrexate при 75 % от пациентите. Субективната оценка за активността на болестта след 3 месечно лечение с anti TNF антагонисти е: подобрение в 81% от случаите, влошаване при 4% и стабилно състояние - при 15% от пациентите. [47]

В литературата е публикувано съобщение от неизвестен автор за липсата на сигурно доказателство за по-добро отношение риск/ полза при лечение с Golimumab в сравнение с други имunosупресори, поради липса на проведени head-to-head сравнителни изпитвания с други anti TNF антагонисти. [48]

Ramos-Casals публикува данни от проведено проспективно проучване и обобщава, че лечението с anti TNF антагонисти е безопасно при пациенти с хронична хепатит Б инфекция, получаващи противовирусна профилактика. Остава открит въпросът дали са налице достатъчно доказателства в подкрепа на това заключение. [49]

Collamer и Battafarano публикуват сравнителен анализ на данни за отключване или влошаване на псориазис при пациенти, лекувани с anti TNF антагонисти. Авторите обобщават, че появата на псориазис е добре известна НЛР без познати предразполагащи рискови фактори. Повечето болни могат да бъдат лекувани консервативно без да се прекъсва биологичното им лечение. [50]

Fernandez-Espartero и сътр. оценяват честотата на демиелинизиращи заболявания при пациенти с ревматологични заболявания, лекувани с anti TNF антагонисти. Всички потвърдени демиелинизиращи заболявания, неврит на оптичния нерв и мултипла склероза при пациенти с ревматологични заболявания, провели лечение с anti TNF антагонисти са анализирани от 3 различни източници: 1. Испански биологичен регистър BIOBADASER; 2. Испанска база данни за НЛР FEDRA; 3. Систематичен обзор (PubMed, EMBASE, Cochrane Library). В заключение авторите посочват, че липсват сигурни данни за връзката между повишената честота на демиелинизиращи заболявания при болни с ревматологични заболявания и лечението с anti TNF антагонисти. [51]

Connor публикува сравнителен анализ на НЛР, свързани с имunosупресивните свойства на anti TNF антагонистите. [52]

Iseman публикува статия за повишения риск от микобактериални инфекции при пациенти с ревматологични заболявания, както поради употребата на имunosупресивно лечение, така и поради наличието на предшестващо заболяване на белите дробове вследствие на основната болест. В САЩ е по-висока честотата на инфекциите с нетуберкулозни микобактерии. Значителното количество събрани доказателства за връзката между лечението с anti TNF антагонисти и сериозно нетуберкулозно микобактериално заболяване изисква задължително провеждане на скринингови тестове преди започване на лечение с тях. [53]

Ostensen и Forger анализират публикуваните данни за безопасността на биологичните продукти, използвани през бременността върху новороденото. Авторите посочват, че различията в молекулярната структура на anti TNF антагонисти може да бъде в полза на лекарствата, които не са пълни моноклонални антитела при жени, планиращи бременност. Изключително ограниченият опит с Abatacept, Tocilizumab или Anakinra през бременността не позволява да бъде взето становище по отношение на тяхната употреба през този период. Понастоящем употребата на биологично лечение по време на бременност не се препоръчва. [54]

Ramos-Casals и сътрудници анализират случаи на лекарственоиндуцирано белодробно увреждане при болни със системни ревматологични автоимунни заболявания, лекувани с моноклонални антитела. До м. август 2010 г. са съобщени 118 случая на интерстициална пневмония, 40 случая на саркоидозо-подобно заболяване и васкулити, като 97% от случаите са свързани с употребата на anti TNF антагонисти, цитокин-свързана пулмонална фиброза и образуване на грануломи. Посочва се, че са необходими широки, проспективни, контролирани, пострегистрационни изпитвания, които да покажат реалния риск от белодробно заболяване при болни с автоимунни ревматологични заболявания, лекувани с моноклонални антитела. [55]

Busquets и съавтори публикуват систематичен обзор за оценка на ефикасността и безопасността на лечението с anti TNF антагонисти при възрастни пациенти с ревматологични заболявания спрямо ефикасността и безопасността на същото лечение при по-млади болни. С ниска към умерена степен на достоверност при възрастните пациенти, лекувани с anti TNF антагонисти, се наблюдават повече НЛР в сравнение с по-младите пациенти. [56]

Tesfa и сътрудници правят ретроспективен анализ на кохорта от 209 пациенти с ревматологични заболявания, лекувани с Rituximab в университетска клиника между юни 2003 г. и март 2009 г., за да установят появата на късна неутропения. Тази НЛР е добре позната при болните с лимфоми, провеждащи посоченото лечение. Резултатите сочат, че при болните с ревматологични заболявания, лекувани с Rituximab, късната поява на неутропения е клинично значима НЛР, свързана със значително изчерпване на В-лимфоцитите и тежки инфекции. [57]

Carmona и сътрудници изследват риска от развитие на онкологично заболяване при болни, провеждащи лечение с anti TNF антагонисти. Пациентите са включени в 2 кохорти: в първата са болни от Испанския регистър BIOBADASER 2.0 (2531 болни с РА, 1488 болни със спондилоартропатии и 675 – с други ревматологични заболявания); във втората кохорта участват 789 болни с РА, които не се лекуват с anti TNF антагонисти. Установява се, че възрастта, наличието на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и употребата на стероиди са свързани с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване. Рискът намалява статистически незначимо след първите 4 месеца от лечението. Авторите обобщават, че общата честота на онкологични заболявания и смъртността при пациенти с ревматологични заболявания, лекувани с anti TNF антагонисти не е по-висока от съответната за общата испанска популация. [58]

Nadjinicolaou и колектив правят систематичен обзор на публикуваните до м. юни 2010 г. обзори, метаанализи, клинични изпитвания в т. ч. рандомизирани контролирани изпитвания, случаи и серии на лечение с нови биологични лекарствени продукти - Rituximab, Cetrolizumab pegol, Golimumab, Tocilizumab и Abatacept. Целта е да се установят неинфекциозните белодробни усложнения при лечение с посочените лекарства при ревматологично болни. Резултатите потвърждават връзката между употребата на нови биологични лекарства (Tocilizumab, Rituximab и Golimumab) и развитието на неинфекциозно паренхимно белодробно заболяване при болни с РА. Особено внимание трябва да се обърне в случаите, когато такова лечение се назначава на болни с предварително установено интерстициално белодробно заболяване. [59]

Regnier-Rosencher и сътрудници провеждат изпитване случай-контрола (отношение 1:3) в проспективна кохорта от пациенти с възпалителни ревматологични заболявания, за оценка на факторите, свързани с развитието на тежки кожни инфекции при пациенти, провеждащи биологична терапия. Тежките кожни реакции са дефинирани като изискващи хоспитализация или интравенозно антиинфекциозно лечение. В заключение авторите посочват, че при болните с възпалителни ревматологични заболявания, лекувани с биологични лекарства, рискът от тежки кожни реакции е свързан с фактори като тютюнопушене, лечение с Infliximab или прилагане на високи дози. [62]

Vassilopoulos и Calabrese анализират проучвания от последното десетилетие при болни с ревматологични заболявания, лекувани с anti TNF антагонисти. Данните сочат повишен риск от хепатит Б вирусна реактивация и чернодробно свързани усложнения при инфектирани с хепатит Б пациенти, които се лекуват и с биологични продукти (anti TNF антагонисти). [63]

Molloy и Calabrese оценяват появата на PML при имunosупресивно лечение на автоимунни ревматологични заболявания въз основа на информацията от базата данни на системата за съобщаване на нежелани лекарствени реакции на FDA. Малкото потвърдени случаи на развитие на посочената НЛР след скорошна експозиция на anti TNF антагонисти предполага ниска степен на вероятност на причинно-следствената връзка, но такава е налична по отношение на терапията с Rituximab. Въпреки, че това е рядка НЛР, разрушителното естество на възникналата болест изисква продължително проследяване на лекарствената безопасност, особено при болните, които се лекуват или преди това са лекувани с алкилиращ агент. [64]

Kilic и сътрудници изследват честотата на латентна туберкулоза и оценяват Протокола за проследяване на пациенти с ювенилен идиопатичен артрит и други хронични ревматологични заболявания, лекувани с anti TNF антагонисти (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) в Турция. Авторите обобщават, че лечението с anti TNF антагонисти при деца с хронични възпалителни заболявания е безопасно. Проследяването на пациентите обаче на 6 месеца по отношение на туберкулоза в съответното детско фтизиатрично отделение е важно за предотвратяване на възможните усложнения. [65]

Eisenberg и колектив изучават ефикасността на противогрипната имунизация при болни с ревматологични заболявания, лекувани с Rituximab. Установяват, че възможността за отговор спрямо ваксината е свързан със степента на В-клетъчно възстановяване след имунизацията. Синтезът на антитела в отговор на приложената ваксина е увреден при лечение с Rituximab и това подкрепя становището, че В-клетъчното възстановяване повлиява отговора спрямо противогрипна имунизация. [67]

Burmester и сътрудници публикуват данни от глобални клинични изпитвания за оценка на дългосрочната безопасност при 23 458 пациенти с ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, анкилозиращ спондилит, псориазис и болест на Крон. Нежеланите лекарствени реакции за 100 пациентогодини се изчисляват чрез използването на съобщените реакции след първата доза до 70 дни след последната лекарствена доза. Стандартизираната заболеваемост от злокачествени заболявания се изчислява въз основа на данните от Националния онкологичен институт. Стандартизираната смъртност се изчислява по данни на СЗО. Най-често съобщените сериозни НЛР са инфекциите, с най-голяма честота при болните с РА и болест на Крон. Общата честота на злокачествени заболявания за лекуваните с Adalimumab е както за общата популация; честотата на лимфомите е по-висока при пациентите с РА, но в рамките на очакваната при болните с такова заболяване, които не провеждат лечение с anti TNF антагонист; честотата на не-меланомен кожен рак е по-висока при болните с РА, ПсА и болест на Крон. При всички посочени заболявания смъртността е по-ниска или еднаква с тази за общата популация. Анализът на НЛР, обект на интерес по време на приблизително 12 годишно лечение с Adalimumab при пациенти с различни заболявания, съгласно индикациите на лекарствения продукт, демонстрира индивидуално различие в честотата сред различните болестни популации. На практика липсват нови данни за профила на безопасност на лекарствения клас anti TNF антагонисти. [68]

През март 2013 г. Jain и Singh публикуват преглед на риска от поява на НЛР при лечение с anti TNF антагонисти на възрастни пациенти с ревматологични заболявания. Редица проучвания сочат повишен риск от сериозни инфекции, туберкулоза и други опортюнистични инфекции, като Etanercept показва най-добър профил на безопасност по отношение на посочените НЛР, а Infliximab – най-висок риск от сериозни инфекции. Доказано липсва повишен риск от малигнено заболяване при лечение с anti TNF биологични лекарства, но се установява повишен риск от не-меланомен кожен рак.

Възрастните пациенти, провеждащи това лечение са с повишен риск от съдов инцидент или влошаване на сърдечната недостатъчност. [69]

Moiseev и сътрудници оценяват риска от тежки НЛР за период от 6 месеца след лечение с биологични лекарствени продукти при пациенти с ревматологични заболявания. Анализират 107 пациенти с ревматоиден артрит, анти-неутрофилно-цитоплазмени антители (ANCA) - асоциирани васкулити, системен лупус и други, лекувани с генно-инженерни биологични продукти, основно Rituximab и Infliximab в 6 месечно отворено проучване. Болшинството от пациентите получават подобрене, вкл. пълна и частична ремисия: 62 (57,9%) и 42 (39,3%) съответно. Наблюдават се леки до умерено тежки НЛР при 22 (20,6%) от 107 пациенти, тежки – при 6 (5,6%). Авторите обобщават, че честотата на сериозните НЛР, най-вече инфузионни реакции и инфекции по време на лечение с Infliximab, Rituximab и други биологични лекарства е относително нисък при пациенти с различни ревматологични заболявания. Същевременно употребата на тези лекарствени продукти би могла да понижи активността на заболяванията при наличието на тежки висцерални увреди, рефрактерни на конвенционално имunosупресивно лечение. [71]

Muller и сътрудници изследват ефикасността на реимунизацията върху антивирусния Т-клетъчен отговор при липса на В-клетки при пациенти с автоимунни ревматологични заболявания след противогрипна ваксинация. Вирус-специфичният противогрипен имуноен отговор се анализира след първо и след второ имунизирание с пандермикс ТМ при 16 пациенти с различни ревматологични заболявания, лекувани с Rituximab. Установява се липса на сигнификантен ефект от реимунизацията срещу грипен вирус 2009 H1N1 върху хуморалния имуноен отговор при болните с изчерпани В-лимфоцити и повишаване на антивирусния Т-клетъчен отговор при пациенти с ниски нива на В-клетките. Това показва, че най-вероятно Т-клетките компенсират нарушението в имунитета при тези болни. [72]

Hernandez и колектив анализират честотата и рисковите фактори за кожни НЛР при пациенти с хронични възпалителни ревматологични заболявания, лекувани с anti TNF антагонисти (Infliximab, Etanercept, Adalimumab). Авторите използват данни от Испанския регистър BIOBADASER. Наблюдаваните кожни НЛР са класифицирани като локални или системни кожни манифестации, свързани с назначеното лечение (инфузионна реакция), инфекция, злокачествено заболяване, автоимунно кожно заболяване. Документирани са началото на кожната реакция и изхода от нея. Изследователите установяват, че основния рисков фактор за поява на кожни НЛР е женски пол и лечението с Infliximab, Leflunomide и глюкокортикостероиди. Рискът от поява на кожни НЛР при пациенти, лекувани с anti TNF антагонисти е оценен като статистически значим. [73]

През 2014 г. Abdallah и сътрудници публикуват случай на 57 г. мъж с установени пареза на десния диафрагмален купол и подостър грануломатозен пневмонит след 4 месечно лечение с Adalimumab за ревматоиден артрит. [74]

Schiff и сътрудници публикуват данните от първото head-to-head сравнително клинично проучване при биологични DMARDs, които показват подобни клинична ефикасност, функционални и рентгенологични резултати при подкожното приложение на Abatacept и Adalimumab. Също така подобна е и честотата на появилите се НЛР в двете групи пациенти, като по-малко са отпадналите поради НЛР, сериозни НЛР, сериозни инфекции и локални реакции при лекуваните с Abatacept. [75]

Kirkham и съавтори в своя публикация представят анализ, показващ леко покачване на нивата на 3-глицеридите и LDL в серума при пациенти с РА, лекувани с Golimumab и Methotrexate. Наблюдавани са благоприятни промени в субфракциите на LDL, както и подобрене в показателите на възпалението. [76]

Takase и сътрудници изследват ползата от рутинно изследване на ANA антитела за предсказване развитието на лупус и васкулит при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с биологични DMARDs. Авторите не установяват полза от серийното изследване на ANA/ds DNA за предсказване на сероконверсия и развитие на лупус или васкулит. Предполагат обаче наличие на връзка между позитивирането на антителата и развитието на вторична резистентност към биологичното лечение. [77]

През 2014 г. Fechtenbaum, Md Yusof и Emery публикуват обзор на данните от рандомизирани, фаза III клинични проучвания за оценка на клиничната ефикасност, рентгенологичната прогресия и безопасността на Cetrolizumab pegol. Резултатите показват ниска честота на реакциите на мястото на употреба на лекарствения продукт и вероятна безопасност по време на бременност. Продължителната употреба на Cetrolizumab pegol не е свързана с повишен риск от тежки инфекции в сравнение с общата популация, което е в контраст с предварително получените данни при краткотрайна употреба на продукта. [78]

През същата година Birnbaum и Bingham за първи път описват клинични случаи на малковлакнести невропатии при употребата на ТНФ инхибиторите. Клиничната картина и проведените биопсии показват дегенерация на задно-коренчевите ганглии на гръбначния мозък, както и аксонална дегенерация. Появата на такъв вид невропатии и подобреното на оплакванията след прекъсване на биологичното лечение сочи причинно-следствена връзка между заболяването и инхибиторите на ТНФ. [79]

Bredemeier и сътрудници публикуват мета-анализ на 6 рандомизирани клинични изпитвания и 2 кохортни изпитвания, показващи липса на значима разлика между ниска (2x500 mg) и висока доза (2x1000 mg) Rituximab по отношение изявата на сериозни НЛР. [80]

Nam и колектив съобщават резултатите от проведено сравнително, рандомизирано, контролирано проучване при болни с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с DMARDs, за оценка на ефикасността на Methotrexate и Infliximab срещу Methotrexate и интравенозен кортикостероид за индукция на ремисия. Не са наблюдавани съществени различия в НЛР при включените пациенти. [81]

Друго проучване, публикувано през 2014 г. от Yamamoto и съавтори за оценка ефикасността и безопасността на Cetrolizumab pegol без съпътстващо лечение с Methotrexate при японци с активен ревматоиден артрит показва честота на сериозните НЛР 11,2% в групата на активно лечение спрямо 2,6% в групата на плацебо. В проучването има смъртен изход при пациент с дисекация на аневризма на аортата. [82]

Същите автори представят и резултатите от сравнително, мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване за оценка ефикасността и безопасността на Cetrolizumab pegol и меотрексат при японци с ревматоиден артрит и незадоволителен отговор към Methotrexate. Установява се подобна честота на НЛР между трите групи пациенти, лекувани с подкожен Cetrolizumab pegol. [83]

Tanaka и сътрудници съобщават резултатите от проучване за оценка на дългосрочната ефикасност и безопасност на комбинацията Cetrolizumab pegol и Methotrexate, както и за оценка на ефикасността при 2 поддържащи дозови схеми при японци с ревматоиден артрит и незадоволителен отговор към Methotrexate. Установяват се подобни ефикасност и безопасност между групите, лекувани съответно с Cetrolizumab pegol 200 mg през 2 седмици и Cetrolizumab pegol през 4 седмици. [84]

Същият авторски колектив отново през 2014 г. публикува резултатите от проучване за оценка на дългосрочната ефикасност и безопасност на Cetrolizumab pegol при японци с ревматоиден артрит, без съпътстващ прием на Methotrexate. Установява се

подобна дългосрочна ефикасност и безопасност между групите, лекувани съответно с Cetrolizumab pegol 200 mg през 2 седмици и Cetrolizumab pegol през 4 седмици. [85]

Cho и сътрудници публикуват статия, в която се сравняват честотата и рисковите фактори за поява на сериозни НЛР при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Etanercept или Adalimumab по данни от регистрите на Корея и Япония. Установява се по-висока честота на сериозните НЛР, особено на инфекциите в Япония, в сравнение с Корея, което е свързано с различни демографски и клинични характеристики на пациентите и различията в терапевтичните профили. [86]

В друга публикация от 2014 г. Koike и съавтори посочват, че Adalimumab, особено в комбинация с Methotrexate води до значимо подобрене на болестната активност, без да се наблюдават неочаквани НЛР при японци с РА. [87]

Fukuо и колектив публикуват данни от проучване, които показват, че постепенното намаление продължителността на инфузията на Infliximab първоначално до 1 ч., след което до 30 мин. не повлиява безопасността и ефикасността на лечението. [88]

През декември 2014 г. Michaud и съавтори публикуват мета-анализ на 44 рандомизирани контролирани клинични изпитвания за оценка и актуализиране на данните за безопасност на биологичната терапия с инхибитори на ТНФ при болни с ревматоиден артрит. Установява се повишен риск от сериозни инфекции при лечение с Adalimumab, Cetrolizumab pegol и Infliximab, което вероятно води до по-висока честота на прекъсване на лечението за разлика от Etanercept, при който тази честота е по-ниска. [89]

Curtis и колектив публикуват сравнителен анализ на риска от изява на вътреболнични инфекции при лечение с анти ТНФ и не-анти ТНФ биологични лекарства при американци, ветерани от войните, болни от ревматоиден артрит. Анализът показва, че рискът от вътреболнични бактериални инфекции при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Rituximab или Abatacept е подобен на този при терапия с Etanercept. [90]

През 2014 г. Micallef и Azzopardi представят случай на атипична кожна изява на лайшманиоза при 45 г. жена със серонегативен ревматоиден артрит и имunosупресивно лечение, при която в продължение на 2 седмици се наблюдава макуло-папулозна лезия с разязвяване в областта на лява подбедрица. Биопсичен материал от засегнатия кожен участък е дал положителен резултат за *Leishmania donovani* чрез полимеразно—верижна реакция (PCR). [91]

Nakashita и сътрудници в своя публикация посочват възможния риск от поява на интерстициално белодробно заболяване (ILD) при болни с ревматоиден артрит, които се лекуват с анти ТНФ. Рискът се оценява като по-висок при пациентите с предшестващо интерстициално белодробно засягане. KL-6 е сурогат, който може да се използва за установяване на посоченото белодробно заболяване. В проучването 2 пациенти са починали поради прогресия на интерстициалната белодробна болест. [92]

Reitblat, Wechsler и Reitblat описват 2 случая на късна поява на неутропения при пациенти с ревматоиден артрит и грануломатоза с полиангиит след лечение с Rituximab. При първия пациент неутрофилите са възстановили своя брой след еднократно приложение на гранулоцит-макрофаг-стимулиращ фактор, а при втория – спонтанно. И в двата случая лечението с Rituximab е подновено без по-нататъчни усложнения. [93]

През 2014 г. Bazzichi и сътрудници представят данни от обсервационно ретроспективно-проспективното RUBINO проучване за безопасност на Rituximab при лечение на пациенти с ревматоиден артрит в Италия. Включени са 205 пациенти от 53 ревматологични центъра. 14,2% е относителния дял на пациентите в проценти, които

изявяват най-малко една НЛР степен 3 или 4 по СТСАЕ, в. 3 през периода на наблюдение, 11,2 % от пациентите имат сериозна НЛР. Общо 40% от пациентите проявяват НЛР, което е по-малко в сравнение с DANCER (81% и 85%), REFLEX (85%) и RESET (85% и 69%) проучвания и по-голямо от наблюдаваните в CARERRA регистъра (от 10,2 до 13,9%). Такава разлика може да се обясни с по-краткия период на наблюдение в CARERRA регистъра (12 месеца) в сравнение с RUBINO проучването (до 3 години). [94]

Assante и колектив публикуват рядък случай на поява на туберкулоза на езика при пациент с РА, лекуван с Methotrexate и Adalimumab в продължение на 6 години. Хистологичното изследване на съществуващата язва на езика неочаквано показва хронично грануломатозно възпаление, съответстващо на посочената специфична инфекция. След прекъсване на лечението с Methotrexate и Adalimumab е започната туберкулозостатична терапия с пълно оздравяване на лезията. 3 месеца по-късно след влошаване на РА отново е включен Methotrexate в комбинация с Rituximab като не се наблюдава по-късно нова изява на инфекцията. [95]

Snir и сътрудници публикуват серия от случаи на развитие на инфекция около протезата при пациенти с РА, при които е извършено ендопротезиране и които провеждат лечение с антагонисти на TNF α . При всички пациенти имплантите са функционирали добре за период от 1 до 14 години преди появата на инфекция. Лечението и излекуването обаче на инфекциите при тези пациенти е било много трудно. [96]

Sampaio-Barros и van der Horst-Bruinsma представят обзор на НЛР при лечение с инхибитори на TNF α на пациенти със спондилоартропатии. Авторите обобщават, че най-често срещаните НЛР са инфекциите, които са значително повече при биологично в сравнение с небιологично лечение; реактивирането на латентна туберкулоза е от 3 до 4 пъти по-често при пациентите, лекувани с моноклонални антители в сравнение с лекуваните с разтворими рецептори. Най-често срещаното злокачествено заболяване, свързано с приложението на TNF α антагонистите е немеланомния кожен карцином. При биологичното лечение на спондилоартропатиите могат да се наблюдават и парадоксални НЛР като тласък или първа поява на увеит, новопоявил се псориазис под формата на палмо-плантарна пустулоза или тласък или първа поява на възпалително чревно заболяване, което е характерно най-вече за лечението с Etanercept. [97]

Sebastiani и колектив публикуват анализ на данните от италианския биологичен регистър за оценка на ефикасността и безопасността на Rituximab в комбинация с/без Methotrexate при пациенти с ревматоиден артрит. Резултатите показват добра ефикасност и безопасност на Rituximab в реални условия, независимо от наличието/отсъствието на Methotrexate. [98]

Също през 2014 г. Nicholls и сътрудници публикуват данни от австралийската ревматологична практика за лекарствената употреба на Rituximab при пациенти с РА. Авторите установяват добър профил на безопасност на посочения биологичен продукт в разглежданата популация, където се наблюдава висока честота на съпътстващи заболявания, включително злокачествени и рекурентни инфекции/bronхиектазии. [99]

Biggoggero и Favalli представят анализ и оценка на продължителността на биологичната терапията от първа линия с инхибитори на TNF α при пациенти с РА и спондилоартропатии. Авторите посочват, че цялостното 10 годишно задържане на това лечение е около 23% и е значимо по-високо при пациентите със спондилоартропатии, отколкото с РА. Etanercept показва най-висока честота на случаите на продължаване на лечението в сравнение с Infliximab и Adalimumab. [100]

Payet и колектив публикуват данни от френския автоимуноен регистър на пациентите с РА, лекувани с Rituximab, които показват, че ефикасността и

безопасността на лечението с този биологичен продукт се влияе от възрастта на пациентите. [101]

През 2014 г. Steve-Dumont и сътрудници публикуват случай на късна изява на миелит при 74 г. жена с РА, която провежда лечение с Adalimumab в продължение на повече от 6 г. [102]

Yoshihara и сътрудници представят 5 случая на хроничен синусит след започване на лечение с TNF α инхибитори: 4 пациенти са лекувани с Etanercept, 1 - с Infliximab. В 3 случая е изолиран *Pseudomonas aeruginosa*. При 1 пациент се налага дефинитивно прекъсване на биологичното лечение. [103]

Kaltsonoudis и колектив също през 2014 г. представят изследване на честотата на неврологичните НЛР при пациенти с РА и спондилоартропатии, лекувани с инхибитори на TNF α . Установената честота на посочените НЛР е 4% (при 3 пациенти от общо 75). При първия пациент се установява пареза на левия лицев нерв, при втория – неврит на очния нерв, при третия – периферна невропатия. [104]

Breuer и съавтори публикуват случаи на късна поява на неутропения (LON) след лечение с Rituximab при пациенти с ревматологични заболявания в Израел. Анализът потвърждава натрупаните до момента данни, че тази НЛР обичайно има благоприятен изход и не е абсолютно противопоказание за повторно лечение. Необходимо е обаче провеждането на периодични лабораторни изследвания, особено на 5-тия месец от приложението на Rituximab, когато се очаква най-висок риск от поява на LON. [105]

Thorne и колектив също през 2014 г. публикуват анализ на данните от канадския биологичен регистър на пациентите с РА, лекувани с Infliximab, който показва съпоставим профил на безопасност с по-рано представените данни за терапията с инхибитори на TNF α . [106]

Kim и съавтори представят анализ на ретроспективно съобщени случаи на възстановяване на биологичната терапия след туберкулоstaticно лечение за активна туберкулоза, развила се при предшестваш прием на TNF α антагонисти. Авторите установяват, че включването отново на анти ТНФ при адекватно проведено туберкулоstaticно лечение е безопасно, дори когато последното не е приключило. [107]

Kolartz и сътрудници в своя статия представят проучване на появата на антифосфолипидни антитела по време на 6 месечно лечение с Infliximab. Тъй като съществуват противоречиви данни относно свойството на Infliximab да индуцира появата на този вид антитела, авторите препоръчват ранно откриване на такива антитела и наблюдение на пациентите за наличие на симптоми на тромбемболизъм. [108]

Souabni и сътрудници за първи път публикуват случай на изява на синдром на активация на макрофагите (MAS) при 26-годишна жена с болест на Стил при възрастни, лекувана с Adalimumab в продължение на 2 месеца. Не се установява друга причина за появата на тази НЛР освен провежданата биологична терапия. [109]

През 2014 г. Combe и колектив представят резултатите от проучването GO-MORE за оценка на ефикасността и безопасността на подкожен Golimumab като допълнителна терапия към DMARDs. Наблюдаваните НЛР съответстват на по-рано съобщените за това лечение и другите антагонисти на TNF α при пациенти с активен РА. [110]

През същата година Aeschlimann и колектив публикуват данни от проведен ретроспективен анализ на инфузионните реакции и тежките НЛР за период от 12 години при деца с ревматологични и очни възпалителни заболявания, лекувани с Infliximab. Авторите установяват леки и умерени инфузионни реакции в 17% от наблюдаваните пациенти. Лечение с антихистамини и метилпреднизолон и повишаване

на дозите на Infliximab се предприема при повече от 50% от лекуваните въпреки инфузионните реакции. Тежки инфекции се установяват при 6% (5/82) от пациентите. [111]

Sharma и сътрудници също през 2014 г. представят случай на перитонеална туберкулоза, водеща до бъбречна недостатъчност поради стеноза на уретера при пациент с РА и първоначален отрицателен кожен туберкулинов тест след лечение с Infliximab. [112]

Cobo-Ibanez и сътрудници публикуват проведено изследване на риска и влиянието на фактори върху появата на сериозни инфекции при пациенти с РА и други имуномедиирани съединително-тъканни заболявания (ICTD) при лечение с TNF α антагонист или Rituximab. Използват се данни от испанския регистър BIOBADASER 2.0. Установява се, че възрастта, давността на заболяването, съпътстващите болести, приемът на кортикостероиди и ICTD са независимо свързани с риска от сериозни инфекции. Освен това пациентите с ICTD, лекувани с посочените биологични лекарства са с по-висок риск от тези с РА, отчасти поради повече съпътстващи заболявания и допълнителното имunosупресивно лечение, но и поради естеството на ICTD. [113]

Vigano, Mangia и Lampertico публикуват проучване на безопасността на Rituximab при пациенти с явна или излекувана HBV инфекция и отправят препоръки за неговата безопасна употреба в такива случаи. [114]

Първият индиректен мета-анализ на данните от проведени рандомизирани контролирани клинични проучвания за сравнение ефикасността и безопасността на биоподобен Infliximab и останалите биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на РА, е направен от Wajі и сътрудници през 2014 г. Не се установява значима разлика по отношение на ефикасност и безопасност между посочения биоподобен продукт и Abatacept, Adalimumab, Cetrolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab и Tocilizumab. [115]

Markatseli и сътрудници представят обзор на наличните данни за лечението с Cetrolizumab pegol и посочват, че наблюдаваните НЛР в хода на това лечение като цяло са сравними с тези при терапия с останалите TNF α блокери. [116]

Abdulkader и сътрудници провеждат проучване на честотата на LON до 12-тия месец от лечението с Rituximab при пациенти с РА. Авторите установяват, че това е нечеста НЛР, свързана с посоченото лечение и е възможно клинично да се прояви с инфекция. [117]

Отново през 2014 г. Theibich и колектив публикуват изследване на честотата на демиелинизиращите НЛР на централната и периферната нервна система след лечение с инхибитори на TNF α в кохорта от пациенти с ревматологични заболявания в Копенхаген за период от 4 години. Проследяват се общо 550 пациенти, като броят на посочените НЛР е 6. За сравнение, Датската Лекарствена Агенция съобщава едва 8 случая на НЛР, подобни на мултиплена склероза при лечение с посочените по-горе биологични лекарства за период от 10 г. Това навежда на мисълта, че е възможно демиелинизиращите неврологични НЛР да не се търсят активно и да не се докладват. [118]

Lazzarini и съавтори съобщават случай на поява на универсална алопеция при пациент с РА, който провежда лечение с Leflunomide и Adalimumab. [119]

Mendes, Alves и Batel- Marques представят сравнително проучване на безопасността на Adalimumab, Infliximab и Etanercept и анализират непропорционалните връзки между различните НЛР и отделните биологични продукти в базата данни на спонтанните съобщения на Португалия. Посочените TNF α блокери са непропорционално свързани с инфекции и инфестации и с неоплазми, Etanercept – с

общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, а Infliximab – с имунни нарушения, респираторни, гръдни и медиастинални нарушения и с отклонения в изследванията. Авторите обръщат внимание, че за разлика от Adalimumab и Etanercept при Infliximab е необходимо да се обърне специално внимание преди да се направи заключение за връзка между този биологичен агент и анализирания НЛР. [120]

Toussirot и сътрудници установяват, че продължителната терапия с TNF алфа антагонисти води до значимо натрупване на мастна тъкан от андроилен тип. В своя статия те обсъждат влиянието на тази НЛР върху сърдечно-съдовия профил на пациентите, които провеждат това биологично лечение. [121]

Hadley, Jain и Sreih представят рядък случай на поява на невакуларен автоимунен менингоенцефалит след лечение с Rituximab, който добре се повлиява от интравенозно приложени имуноглобулини. [122]

Breton и сътрудници публикуват 2 случая на кожна актиномикоза при пациенти, лекувани с TNF α антагонисти: първият с Etanercept за РА, вторият – с Infliximab за псориазис. [123]

Maruotti и колектив през 2014 г. публикуват статия за оценка на риска от възникване на инфекции при пациенти с РА или ПсА, лекувани с инхибитори на TNF α . В проучването си авторите анализират данните, получени при лечение с посочените биологични лекарства на болни с хронични артрити. [124]

Dias и съавтори описват в литературата първия случай на развитие на остро ILD при лечение с Adalimumab на пациент с РА без предшестващо белодробно заболяване в Бразилия. [125]

Carvalho и Ortigosa представят случай на пациент с РА, при който се появява сегментно витилиго след двумесечно лечение с Infliximab. [126]

Отново през 2014 г. Vaz, Abreu и Levy проучват промените в титъра на антицитрулинираните пептидни/протеинови антитела (АСРА) при лечение с Infliximab като биологична терапия от първа линия и връзката им с неинфузионните НЛР. Проучването показва, че Infliximab повлиява титъра на АСРА, най-вече в посока намаление, като това не е свързано с появата на неинфузионни НЛР при тази терапия. [127]

Kobak, Karaarslan и Aktakka публикуват случай на поява на бъбречноклетъчен карцином при жена на 57 г., която е с 20 годишна анамнеза за РА, а в последните 4 години се лекува с Adalimumab. [128]

През 2014 г. Ruof и сътрудници представят данните от проведено неинтервенционно проучване за употребата на биологични лекарствени продукти в ежедневната практика при лечение на РА в Германия и ги сравняват с получените резултати от рандомизираните контролирани клинични проучвания на тези лекарства. [129]

Van Sijl, van der Weele и Nurmohamed представят 2 случая на остър миокарден инфаркт след лечение с Rituximab както и обзор на литературните данни за сърдечни нарушения при пациентите, лекувани с този биологичен продукт. [130]

Отново през 2014 г. Takeuchi и колектив публикуват резултатите от клинично проучване за оценка на ефикасността и безопасността на комбинацията Adalimumab+Methotrexate при японци с ранен ревматоиден артрит, които преди това не са лекувани с нито един от посочените лекарствени продукти. Проучването показва добра поносимост и липса на нови НЛР при включените пациенти. [131]

Smolen и сътрудници публикуват данните от проучването OPTIMA, показващи липсата на разлики в разпределението на наблюдаваните НЛР през 2 периода между пациентите от групата, лекувана от самото начало с Methotrexate+Adalimumab, групата, която от начало е лекувана само с Methotrexate и групата, при която през 2 периода Adalimumab е спрян и се лекува само с Methotrexate. [132]

Suh и съавтори изследват безопасността на повторното включване на TNF α блокери при пациенти с РА или АС, които развиват активна туберкулоза след първоначално лечение с тези лекарства. В публикувана статия от 2014 г. те посочват, че въвеждането отново на TNF α инхибитори може да бъде безопасно след започване на туберкулозостатична терапия при посочените по-горе пациенти. [133]

Ferrante, Vermeire и Rutgeerts представят обзор на безопасността на Cetrolizumab pegol при пациенти с РА и болест на Крон. Биологичният продукт има подобен профил на безопасност както останалите анти TNF агенти. Единственото предимство на Cetrolizumab pegol е липсата на активно преминаване през плацентата, поради което може да се препоръча при бременни жени пред останалите представители на този лекарствен клас. [134]

Brunasso, Aberer и Massone съобщават случай на 52 г. жена с тежък серонегативен РА, при която след 16 месечно лечение без прекъсване с Golimumab се диагностицира подостър кожен лупус еритематозус. Подобрене в състоянието на болната се наблюдава след прекъсване на биологичното лечение. [135]

Mok публикува обзор на профила на безопасност на Rituximab при лечение на РА. Анализът на публикуваните данни показва, че това биологично лечение не води до значимо повишаване на честота на сериозните инфекции в сравнение с плацебо и тази честота остава стабилна във времето, но продължителното лечение с Rituximab води до хипогамаглобулинемия, която повишава риска от сериозни и редки опортюнистични инфекции. Възможно е да се наблюдават и други НЛР като реактивиране на хепатит Б вируса при скрита инфекция и рядката, но фатална прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия. Не се наблюдава обаче повишена честота на туберкулоза при терапия с Rituximab. [136]

Keystone и съавтори представят резултатите от 10 годишно проучване за оценка на безопасността на Adalimumab с/без съпътстващ прием на Methotrexate и сравняване на ефикасността на първоначалната комбинирана терапия с монотерапия с Methotrexate или Adalimumab при пациенти с ранен и агресивен РА. Това проучване не показва нови НЛР при дългогодишното лечение с Adalimumab. [137]

Kourbeti, Ziakas и Mylonakis през 2014 г. представят мета-анализ за оценка на риска от възникване на опортюнистични инфекции при биологично лечение на РА. Установява се, че посоченото лечение води до малък, но значим риск от развитие на специфични опортюнистични инфекции. Все още обаче остава неясен ефектът на различните биологични представители при различните опортюнистични инфекции. [138]

През 2015 г. Takeuchi и сътрудници публикуват резултатите от проведено сравнително, рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово изпитване за оценка на фармакокинетична еквивалентност, ефикасност и безопасност на СТ-Р 13 и референтен Infliximab при японци с ревматоиден артрит. Изпитваните лекарствени продукти в доза 3 mg/kg телесно тегло в комбинация с Methotrexate при пациенти с активен ревматоиден артрит имат еквивалентна фармакокинетика и подобни ефикасност и безопасност. [139]

През същата година Vergidis и сътрудници публикуват ретроспективен анализ на 98 случая на хистоплазмоза при лечение с TNF инхибитори. Най-много пациенти са лекувани с Infliximab. Анализът показва, че подновяването на биологичното лечение може да бъде безопасно при провеждане на 12 месечно антимикотично лечение. При 3 пациенти се наблюдава рецидив на микотичната инфекция, при 2 от които отново е включен анти TNF алфа. От тях 1 пациент е починал. [140]

Bingham и колектив публикуват резултатите за 112-седмичната ефикасност и безопасност на откритото продължение на едно клинично изпитване, фаза III за оценка на поддържане на клиничната и рентгенологичната полза при интравенозно приложен

Golimumab и съпътстващо лечение с Methotrexate. Включени са 592 пациенти с активен ревматоиден артрит, 481 пациенти завършват проследяването до 112-та седмица. 79,1% от пациентите излявяват НЛР, 18,2% имат сериозни НЛР. [141]

През 2015 г. Clowse и сътрудници потвърждават по-рано изнесените в литературата резултати за липса на вреден ефект върху плода при бременни, лекувани с Cetrilizumab pegol за болест на Крон и ревматоиден артрит. [142]

Ai и съавтори публикуват мета-анализ на рандомизирани контролирани проучвания и регистри/кохортни проучвания за оценка на риска от поява на туберкулоза при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с инхибитори на ТНФ алфа. Установява се значимо повишен риск от туберкулоза при тези пациенти, като лечението с Etanercept се посочва като най-малко вероятно да предизвика активна туберкулозна инфекция. Посочва се и необходимостта от провеждане на профилактика при установена латентна туберкулоза при пациентите с РА. [143]

Karmacharya и сътрудници публикуват систематичен обзор на случаи на изява на Rituximab-индуцирана серумна болест при пациенти с автоимунни заболявания и злокачествени хемопатии. В описаните 33 случая тази НЛР се появява най-често при жени със синдром на Съогрен. Класическата триада – фебрилитет, обрив и артралгии се наблюдава при 16 пациенти. Независимо, че Rituximab-индуцираната серумна болест обичайно се самоограничава, по-нататъчното лечение с Rituximab трябва да се избягва, тъй като може да предизвика по-сериозни симптоми. [144]

През 2015 г. McGinty, McNamara и Moore публикуват случай поява на придобита дистална демиелинизираща симетрична невропатия при 52 г. мъж, който провежда 2 годишно лечение с Adalimumab за ревматоиден артрит. Месец след спиране на биологичното лечение симптомите на неврологичното усложнение отзвучават. Този вид демиелинизираща невропатия е вид хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия, която трудно се поддава на стандартно лечение и за първи път се съобщава в литературата като НЛР при лечение с анти ТНФ алфа. [145]

Funakubo Asanuma също през 2015 година публикува обзор за лечението на ревматоидния артрит при жени по време на бременност. В статията се посочва, че все още липсват достатъчно данни за дългосрочната безопасност на биологичните лекарства за вътреутробното развитие на плода, но през последните години не се наблюдава повишен риск от спонтанни аборти и вродени аномалии при жени с РА, приемащи анти ТНФ по време на бременност. [146]

Margineanu и сътрудници публикуват случай на поява на бронхоспазъм непосредствено след започване на лечение с Adalimumab и Methotrexate за ревматоиден артрит при пациент без диагностицирана преди това бронхиална астма, атопия или фамилна анамнеза за подобни заболявания. Съществуват и други публикации, свързани с поява на астма или астма-подобни симптоми след лечение с инхибитори на ТНФ алфа. [147]

Berghen N и колектив представят сравнителен анализ на риска от поява на хематологични и солидни тумори при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с анти ТНФ алфа лекарства и риска при общата популация. Резултатите от проведеното кохортно едноцентрово проучване показват, че рискът от злокачествени заболявания при болните с РА, приемащи инхибитори на ТНФ алфа е малко по-висок отколкото в здравата популация; по-важен обаче е рискът от злокачествени хемопатии. [148]

През 2015 г. van Vollenhoven и сътрудници изнасят данни за дългосрочната безопасност на Rituximab при пациенти с ревматоиден артрит, които показват добра поносимост след многократен прием. Не се установяват нови НЛР и липсва повишена честота на каквито и да е НЛР по време на 11 годишно проследяване на включените пациенти. [149]

Phillips и съавтори публикуват ретроспективно кохортно проучване за установяване на влиянието на ТНФ инхибиторното лечение върху риска от повторна поява на злокачествено заболяване на главата и шията (HNC) или HNC-свързана смърт при пациенти с РА по данни на националния американски регистър на ветераните от войните. Проучването не показва, че посоченото биологично лечение с анти ТНФи е свързано с повишена повторна изява или HNC-свързана смърт при тези пациенти. [150]

Smolen и сътрудници през 2015 г. съобщават резултати от фаза III рандомизирано контролирано клинично проучване с открито продължение за оценка на дългосрочната ефикасност и безопасност на Cetrolizumab pegol при пациенти с активен РА, приемащи Methotrexate. Анализът показва, че независимо от съпътстващото лечение с Methotrexate, Cetrolizumab pegol се понася добре и липсват данни за нови НЛР за 5 годишен период. [151]

Verheijen и колектив докладват данни за повишена честота на установяване на JC-полиомавирус при пациенти с РА, лекувани с много биологични лекарствени продукти. Развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия е рядка, но потенциално фатална НЛР, наблюдавана при лечение на пациенти с ревматоиден артрит и системен лупус еритематозус с Rituximab. В проведеното проучване авторите установяват, че скринингът за анти JC-полиомавирус антитела би бил полезен като част от методите за определяне на риска от поява на PML при пациентите с РА в бъдеще. [152]

През 2015 г. Matsumoto представя парадоксален отговор, състоящ се в клинично и рентгенологично влошаване на съществуваща туберкулоза или развитие на нови лезии по време на туберкулостатична терапия. Авторът и неговият екип проследяват и анализират всички случаи на изява на специфичната инфекция по време на лечението с Adalimumab при японци с РА. Туберкулозо-свързаните смъртни случаи се дължат на парадоксален отговор след развитие на милиарна туберкулоза. Внезапното прекъсване на инхибиторите на TNF α след поява на туберкулоза може да активира имунния отговор и да доведе до описания парадоксален ефект, който от своя страна може да причини тежки последствия, включително смърт. Поради това продължаването на биологичното лечение за ревматоиден артрит при болните с активна туберкулоза, появила се вследствие на това лечение е по-благоприятно, отколкото прекъсването му. [153]

През същата година Aaltonen и колектив публикуват резултатите от проучване за оценка на риска от сериозни инфекции, които водят до хоспитализация и злокачествени заболявания при пациенти с РА, провеждащи лечение с инхибитори на TNF α или Rituximab. Използват се данни от националния регистър за биологично лечение на Финландия и медицинската документация на лекуваните с конвенционални болестопроменящи антиревматични лекарства (cDMARDs) пациенти от Централната Болница на Централна Финландия. Установява се по-висока честота на малигнените заболявания при лекуваните с cDMARDs и Rituximab като цяло и най-ниска - при лекуваните с Infliximab. [154]

Lahiri и Dixon изготвят обзор за оценка на риска от развитие на сериозни инфекции при биологично лечение на пациенти с ревматоиден артрит. Авторите се спират на риска от изява на туберкулоза, други опортюнистични инфекции и херпес зостер и на значението на скрининга за честотата на туберкулозната инфекция. Въз основа на постоянните и променливите характеристики на пациентите с РА като възраст, придружаващи заболявания, употреба на глюкокортикостероиди, функционалния статус и прекарани наскоро сериозни инфекции, рискът при тях може да бъде определен. [155]

Furst и сътрудници през 2015 г. представят резултатите от проведено мултицентрово, рандомизирано, фаза III клинично изпитване за оценка на дългосрочната ефективност и безопасност при 10 годишно лечение с Adalimumab на пациенти с РА и незадоволителен отговор към cDMARDs. Проучването показва, че Adalimumab води до стабилен клиничен и функционален отговор в 33,8% от пациентите, рефрактерни на лечение с cDMARDs за посочения период от време. Установява се, че при болните с кратка продължителност на заболяването се получава по-добър терапевтичен отговор, което подчертава необходимостта от ранно включване на биологичното лечение. По време на цялото проучване не се наблюдават неочаквани НЛР. [156]

Pulivarthi и съавтори представят случай на диагностицирана мозъчна токсоплазма при пациентка на 76 г. с РА, провеждаща лечение с Methotrexate и Infliximab, която отглежда котка в домашни условия. От проведените изследвания във връзка с неврологичната симптоматика се установяват единствено положителни анти-токсоплазма IgG антитела. Съмнението за токсоплазма се потвърждава след мозъчна биопсия. [157]

Kreitenberg и сътрудници през 2015 г. съобщават за първи път в литературата за поява на исхемичен приапизъм при пациент с РА след първа апликация на 40 mg Adalimumab. Предполага се, че повишената концентрация на TNF алфа при РА може да смуги интракавернозната гладкомускулна и ендотелна функция; теоретично TNF α инхибицията може да доведе до излишък на азотен оксид и последващ приапизъм. [158]

Lieberman и съавтори публикуват случай на поява на анти TNF α индуциран лупус при пациент с РА, лекуван с Adalimumab. След прекъсване на биологичното лечение симптомите на лупуса се подобряват. [159]

Covach и колектив представят 2 случая на поява на голяма грануларна лимфоцитна (LGL) лимфоцитоза при пациенти с автоимунни заболявания, лекувани с моноклонални антитела срещу TNF алфа. Това са първите описани случаи на този вариант на LGL болест, при които CD 4(+) лимфоцитите слабо експресират CD 8, вместо CD 56 при пациенти с автоимунни заболявания. Допуска се, че при тази НЛР се появява напълно нов клон Т-лимфоцити вследствие на ятрогенно предизвиканата имунна модуляция. [160]

Varone и колектив през 2015 г. публикуват проведено проучване за оценка на безопасността на дългосрочното биологично лечение при пациенти с ревматологични заболявания, с излекувана преди това HBV инфекция. Авторите установяват, че при тези пациенти не се наблюдава реактивиране на посочената инфекция при продължителна биологична терапия. Това предполага липсата на необходимост от провеждане на универсална профилактика в тези случаи. [161]

Catala и сътрудници изнасят данни за първи случай на поява на висцерална лайшманиоза с кожно засягане при пациент с РА, лекуван с Adalimumab. [162]

Кау и съавтори публикуват резултатите от проведен анализ на безопасността на Golimumab по данни от проведените дългосрочни открити продължения на рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с РА, ПсА и АС. 3-годишното проследяване на безопасността на подкожен Golimumab показва, че доза от 100 mg води до повече сериозни инфекции, демиелинизираци заболявания и лимфоми, отколкото доза от 50 mg. [163]

Scailteux и сътрудници докладват 2 случая на развитие на саркоидоза по време на лечение с Adalimumab на пациенти с ревматологични възпалителни заболявания. В единия случай включването отново на TNF α инхибитора води до увеличаване на симптомите. [164]

Bykerk и колектив изготвят обобщен анализ на профила на безопасност на Cetrolizumab pegol при пациенти с РА, който показва липса на неочаквани или нови НЛР и намаляване честотата на сериозните инфекции при продължително лечение с този анти TNF α . [165]

Pritchard и съавтори проучват безопасността на Rituximab при по-бързо провеждане на инфузията при пациенти с РА за период от 2 часа. Проучването показва, че скъсяването на инфузионното време от втората и всяка последваща инфузия не е свързано с по-висока честота на тежките инфузионни реакции. [166]

Jung и съавтори изследват имуногенността на TNF α инхибиторите при РА и АС и установяват, че най-голяма имуногенност има Infliximab, а значимо по-ниска Etanercept. [167]

През 2016 г. Liao и сътрудници представят ретроспективно проучване за оценка на честотата и рисковите фактори за поява на туберкулоза при пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с различни терапевтични схеми. Освен това авторите изследват ефективността на Isoniazid за превенция на туберкулоза и честотата на смъртните изходи след диагностициране на специфичната инфекция при пациенти с РА, получаващи различни лекарствени продукти. Включените пациенти се лекуват с cDMARDs, Etanercept, Adalimumab или Rituximab. Проучването показва повишен риск от туберкулоза при пациентите, получаващи инхибитори на TNF алфа, но рискът е относително нисък при пациентите, лекувани с Rituximab. Isoniazid е ефективен за превенция на свързаната с биологичното лечение туберкулоза, а смъртността от нейната поява може да се намали чрез повишаване на бдителността на порвеждащите лечението специалисти. [168]

През 2016 г. Combe и колектив обобщават данните от 2 проведени клинични изпитвания, фаза III за оценка ефикасността на Cetrolizumab pegol при 3 дозови режима на Methotrexate: Methotrexate < 10 mg/седмично, Methotrexate > 10 и < 15 mg/седмично и Methotrexate > 15 mg/седмично. Резултатите показват, че ефикасността на Cetrolizumab pegol не се повлиява от избраната доза на съпътстващия Methotrexate. Допуска се обаче, че за минимизиране на НЛР, изискващи незабавно лечение, изходната доза на Methotrexate трябва да се адаптира съобразно поносимостта на конкретния болен, без това да се отрази на ефикасността на Cetrolizumab pegol. [169]

През същата година Schuler, Brunner и Bernauer съобщават за първи път в литературата случай на поява на остра ретинална некроза при пациент със склеромалация и ревматоиден артрит, лекуван с Rituximab. [170]

Delobeau и съавтори анализират серия от 4 случая на парадоксална поява на гноен хидраденит при пациенти с добър терапевтичен отговор към Adalimumab. Времето на изява или влошаване на хидраденита от началото на лечението с анти TNF е от няколко седмици до 24 месеца. След излекуване на усложнението при 3 пациенти е продължено лечението с TNF инхибитор, при 2 от които отново с Adalimumab, при 1 – Ustekinumab. [171]

Chen и сътрудници изготвят мета-анализ за оценка на риска от злокачествени заболявания при лечение с анти TNF лекарствени продукти. Анализирани са систематични обзори, мета-анализи на рандомизирани контролирани проучвания, обсервационни проучвания и серии от случаи, оценяващи риска от злокачествени заболявания при употреба на TNF блокери. Този риск се свързва най-често с пациентите с ревматоиден артрит и възпалителни чревни заболявания. При болните с ревматоиден артрит не се установява повишен риск от поява на карцином на гърдата, лимфоми и немеланомен кожен карцином. Остава неясно обаче дали лечението с посочените лекарствени продукти е свързано с по-висок общ риск от малигнени

заболявания. Липсват достатъчно доказателства, че анти ТНФ лечението е свързано с повишен злокачествен риск. [172]

Watanabe и колектив докладват данни от широкообхватно проучване при японци с ревматоиден артрит, лекувани с Adalimumab за установяване на клиничните характеристики и рисковите фактори за поява на туберкулоза. Включени са общо 7755 пациенти с РА, като случаите на туберкулоза са 22. При 17 пациенти е диагностицирана екстрапулмонална изява на специфичната инфекция, но при всички 22 болни има белодробна симптоматика. Авторите наблюдават относително висок процент пациенти, които имат латентна туберкулозна инфекция в началото, което налага да се проведе профилактично лечение с туберкулостатици. При нито един от проделите профилактика по-късно не се установява активна туберкулоза след лечение с Adalimumab. Статистическата обработка на данните показва, че възраст 65 г., предишна или настояща бъбречна дисфункция и наличие на захарен диабет са потенциални рискови фактори за поява на туберкулоза. [173]

Saito и Matsushita публикуват обзор, касаещ появата на инфекция на мястото на оперативната ортопедична намеса при пациенти с ревматоиден артрит, приемащи анти ТНФ. В литературата са представени няколко случая, които показват, че биологичните агенти могат да повишат риска от инфекции на оперативната рана при цялостно ставно ендопротезиране. Липсват обаче безспорни данни за повишената честота на тези инфекции при ортопедични интервенции на такива пациенти. [174]

Harrold и сътрудници изнасят данни от сравнителен анализ на ефективността и безопасността на Rituximab спрямо последващ анти ТНФ алфа при пациенти с ревматоиден артрит и предшестваща анти ТНФ терапия в американския регистър Corrona. Авторите установяват подобен профил на безопасност на Rituximab и последващото лечение с друг anti TNF антагонист при тази група пациенти с РА. [175]

Keystone и колектив съобщават резултати от проведено клинично проучване GO-FORWARD за оценка на ефикасността и безопасността на Golimumab + Methotrexate при пациенти с активен РА за период от 5 години. Анализът показва, че данните за безопасност на лечението с Golimumab съответстват на по-рано съобщените и не се наблюдава повишен риск от НЛР при 5 годишната му употреба. [176]

Систематизирахме данните от Част 1 на Литературния обзор по следните критерии:

1. Анализ на научните съобщения по видове – оригинални статии, обзори, клинични случаи, коментари, писма до издателите, публикувани официални ръководни документи на научни дружества – национални и международни, и други – резултатите са посочени в Таблица 3. Най-голям дял от научните публикации заемат обзори и оригинални статии, което придава съответната научна значимост на данните, особено на тези от оригиналните статии.

Таблица 3. Видове научни съобщения

Вид научно съобщение	Брой
Оригинална статия	146
Обзор	62
Клиничен случай	34
Писма до издателите и коментари	7
Консенсус	3
Препоръки	3
Общо	255

2. Биологични лекарствени продукти, обект на търсене (цитирания) в научните публикации (Таблица 4).

Таблица 4. БЛП цитирани в научните публикации

Биологични лекарствени продукти, обект на изследване (цитирани) в научните публикации	Брой
Rituximab	35
Infliximab	14
Etanercept	включва се в комбинираните публикации
Адалимумаб	23
Tocilizumab	35
Golimumab	10
Abatacept	1
Cetrolizumab pegol	15
Anakinra	включва се в комбинираните публикации
Други биологични лекарствени продукти, в т.ч. биоподобни	21
Научни публикации, разглеждащи повече от 1 биологичен лекарствен продукт (комбинирани публикации):	
- Биологични лекарства	41
- anti TNF	74
- Моноклонални антитела	5
Имуносупресивно лечение	8

Общият брой на научните публикации, посочен в Таблица 4 е повече от действителния брой 255, защото голяма част от научните публикации разглеждат повече от един биологичен лекарствен продукт.

Обобщената информация от Таблица 4 показва, че в клиничната практика на държавите, от които произхождат клиничните съобщения, се използват всички налични разрешени за употреба биологични лекарствени продукти. Най-голям брой научни съобщения се откриват за първите три и най-рано разрешени за употреба лекарствени продукти – Rituximab, Infliximab и Etanercept, поради обективния факт, че те са с най-голяма употреба и с тях има най-голям опит и най-дълга терапевтична експозиция.

Тези данни контрастират с българската терапевтична практика. За изследвания период клиничния опит в България с употребата на Rituximab и Infliximab в областта на ревматологията е силно ограничен, с изключение на единични случаи на приложение благодарение на осигурени мостри от фармацевтични компании.

Лекарствените продукти с INN Abatacept, Canakinumab и Anakinra изобщо не са пускани на пазара в България и за тях разполагаме само с регулаторна и научна информация.

Tocilizumab, Golimumab и Cetrolizumab pegol навлизат на пазара едва от 2-3 години, въпреки че са разрешени за употреба през 2009 г., и клиничният опит с тях все още е силно ограничен.

Отнесено към периода на анализите в този дисертационен труд българският опит се основава предимно на употребата на Etanercept и Adalimumab.

3. Заболявания, посочени в научните публикации, при които е провеждано биологично лечение (Таблицы 5 и 6).

Разделихме заболяванията, разглеждани в научните публикации на две основни групи- ревматологични заболявания и други заболявания, при които биологичните лекарствени продукти са показани за приложение.

Таблица 5. Ревматологични заболявания

Ревматологични заболявания	Брой
Ревматоиден артрит	136
Първичен синдром на Съогрен	5
Анкилозиращ спондилит	включен в комбинирани публикации
Псориатичен артрит	1
Хроничен артрит при фамилна средиземноморска треска	1
Спондилоартропатии	1
Ревматоиден васкулит	1
Системен лупус еритематозус	1
Васкулити	1
ANCA васкулити	1
Темпорален артериит и/ или болест на Такаясу	1
Полимиалгия ревматика	1
Склеродермия	1
Микроскопски полиангиит	2
Грануломатоза на Вегенер	2
Дерматомиозит	1
Релапсиращ полихондрит	1
Научни публикации, разглеждащи повече от 1 ревматологично заболяване* или ревматологично и неревматологично заболяване (комбинирани публикации)	102
Болест на Стил при възрастни	3

*ревматологични заболявания при възрастни и при деца, като Ювенилен идиопатичен артрит, Ентезит-свързан артрит, Ювенилен псориатичен артрит, Ювенилен дерматомиозит, Синдром на Блау и CINCA синдром

Общият брой на научните публикации, посочен в Таблица 5 е повече от действителния брой 255, защото някои от научните публикации разглеждат повече от едно заболяване.

Таблица 6. Други заболявания и приложение на биологичната терапия през бременността

Други заболявания	Брой
Псориазис	1
Болест на Крон и възпалителни чревни заболявания	1
Хроничен идиопатичен увеит	2
Панувеит при болестта на Бехчет	1
Приложение на биологични лекарствени продукти при бременност	7

Данните посочени в Таблицы 5 и 6 показват много широк спектър от нозологични единици, при които е прилагано биологично лечение. Интересен факт е, че биологичните продукти са прилагани, както в съответствие с одобрените терапевтични показания, така също се установява и широко приложение off label, т.е. извън условията на Разрешението за употреба.

Отново прави впечатление контрастът с българската терапевтична практика, където ако биологичният лекарствен продукт с оглед високата му цена за нашите стандарти, не е включен в системата за реимбурсиране, то до него няма достъп.

Или през призмата на рационалната лекарствена употреба биологичните лекарствени продукти в България са налични (availability), но недостъпни (affordability).

4. Структурата на докладваните нежелани лекарствени реакции по вид, честота и тежест, представени по системно-органната класификация на MedDRA, версия 12.0, са посочени в Таблица 7.

Най-често съобщаваните НЛР (*посочени в червен цвят*) са:

1. Инфекции от общ характер, включително сериозни инфекции.
2. Развитие (активиране) на туберкулозна инфекция.
3. Злокачествени заболявания.
4. Инфузионна реакция.
5. Имуногенност.
6. Локална реакция на мястото на приложение.
7. Неутропения.
8. Демиелиниращи заболявания в т. ч. Мултиплена склероза, хепатит Б и хепатит С вирусна реактивация и чернодробно увреждане при инфектирани пациенти и псориазисни кожни лезии (индукция или екзацербация на псориазис) и др. локални кожни прояви в т. ч. екзема и кожен васкулит.
9. Опортюнистични инфекции,

Систематизирани по органи и системи най-честите НЛР се подреждат, както следва:

1. Инфекции и инфестации.
2. Нарушения на имунната система.
3. Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени.
4. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение.
5. Нарушения на нервната система.
6. Нарушения на кръвта и лимфната система и сърдечни нарушения.

Таблица 7. Видове нежелани лекарствени реакции по системо-органната класификация на MedDRA, версия 12,0 [373].

Системо-органни класове	Подклас	Брой
Инфекции и инфестации	Опортюнистични инфекции	8
	Туберкулоза (инфекция с <i>M. tuberculosis</i>)	33
	Немикобактериални инфекции	1
	Бактериални инфекции	4
	Инфекции в т. ч. Сериозни инфекции	53
	Миелит	1
	Синузит	1
	Актиномикоза	1
	Хистоплазмоза	1
	Лайшманиоза	2
	Токсоплазмоза	1
	Гноен хидраденит	1
	Плеврит	1
	Ринофарингит	4
	Кожна инфекция с херпес зостер	2
	Нетифна салмонелозна инфекция	1
	Инфекция с <i>Listeria monocytogenes</i>	1
	Хепатит Б и хепатит С вирусна реактивация и чернодробно увреждане при инфектирани пациенти	9
	Неоплазми–доброкачествени, злокачествени и неопределени	Солидни тумори
Злокачествено Образуване		16
Немеланомен кожен рак		3
Лимфоми		6
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения	10
	Апластична анемия	1
	Панцитопения	1
Нарушения на имунната система	Стимулиране на Т-клетъчния имунен отговор след допълнителна противогрипна имунизация	1
	Намален хуморален имунен отговор след противогрипна ваксина при проведено лечение с Rituximab	1

	Левкоцитоклазични васкулити	1
	Автоимунни кожни заболявания	1
	Саркоидозоподобна Грануломатоза	6
	Имуногенност	12
	Анти ТНФ α -индуциран лупус (ATIL)	3
	Серумна болест	1
	Субакутен лупус	1
	ANA	1
	aPL	1
	АСРА	1
	Голяма грануларна лимфоцитоза	1
	Неваскулитен автоимунен менингоенцефалит	1
	Синдром на активирани макрофагите	1
	Васкулити	3
Нарушения на нервната система	Херпес симплекс вирусен енцефалит	1
	Демиелинизиращи заболявания в т. ч. Мултипла склероза	9
	Неврит на очния нерв	2
	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	6
Сърдечни нарушения	Влошаване на сърдечна недостатъчност	3
	Миокарден инфаркт	1
	Остър коронарен синдром	1
	Сърдечно-съдов инцидент или сърдечно-съдови събития	6
	Сърдечна дисфункция	1
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Неинфекциозни белодробни реакции	6
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревни реакции	7
	Стомашно-чревна перфорация	1

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Псориастични кожни лезии (индукция или екзацербация на псориазис) и др. локални кожни прояви в т. ч. екзема и кожен васкулит	9
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Инфузионна реакция	13
	Умора	1
Изследвания	Локална реакция на мястото на приложение	11
	Показатели на възпалението	1
Нарушения на метаболизма и храненето	Отклонения в изследванията – общо	1
	Повишаване на телесното тегло	1
Нарушения на очите	Отклонения в стойностите на липидите	3
	Некроза на ретината	1
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Увеит	1
	Еректилна дисфункция	1
Хепатобилиарни нарушения	Хепатотоксичност	1
	Чернодробни събития	1
	Отклонения в трансминазите	2

Таблица 8. Нежелани лекарствени реакции, които не могат да се класифицират по MedDRA, версия 12.0

Употребявано понятие за НЛР или НС	Брой статии
Нежелани събития, изискващи спешни терапевтични мероприятия (TEAE)	3
Serious AE	20
AEs/ ADRs	76

В 19 научни публикации се посочват брой починали пациенти, конкретна причина или са представени данни за честотата на смъртните случаи в проведените от изследователите проучвания.

От цитираните в литературния обзор научни публикации не могат да се направят достоверни изводи за честотата и тежестта на посочените в Таблица 7 нежелани лекарствени реакции, поради което се въздържа да ги класифицираме в пълно съответствие със Системо-органната класификация по MedDRA.

2.2. Литературен обзор Част 2.

Литературен анализ на публикуваните съобщения в научната литература за приложението на Метода Монте Карло симулации за оценка на риска от изява на нежелани лекарствени реакции при употребата на биологични лекарствени продукти.

Проведохме активно издирване на научни публикации в база данни MEDLINE за периода февруари 2004 г. – ноември 2016 г. по следните ключови думи: възпалителни ставни заболявания, нежелани лекарствени реакции, оценка на риска чрез Монте Карло симулации, лекарствена безопасност. За цитирания период от 12 години открихме общо 111 научни публикации [262-372].

От разгледаните научни публикации от номер 262 до номер 275 включително (по приложената справка за използвана литература), установихме само 1 публикация за приложението на Монте Карло симулации при оценката на риска от НЛР при употреба на биологични ЛП (публикация 275).

Научните публикации, третиращи проблема за оценка на риска от изява на НЛР при употреба на лекарствени продукти изобщо при човек чрез метода Монте Карло симулации, са общо **14**, както следва:

Pouillot и сътрудници използват втори ред Монте Карло симулация за оценка на риска от водна инфекция с *Cryptosporidium parvum* и криптоспоридиоза при имунокомпетентни и имунокомпрометирани французи. [262]

Sclar и колектив сравняват ефикасността на рекомбинантния антихемофилен фактор, получен чрез плазма/албумин свободен метод (rAHF-PFM), оценена като количество лекарство в използвани международни единици (IUs) спрямо В-доминантно откъснат рекомбинантен фактор VIII (BDDr-FVIII), необходим за спиране епизодите на кръвене при пациенти с хемофилия А, които преди това са лекувани „на поискване” (on-demand treatment). Освен това те сравняват разходите, свързани със здравно обслужване при употреба на rAHF-PFM спрямо BDDr-FVIII и финансовата ползност на rAHF-PFM във връзка с възможния риск от поява на нови и инфекциозни вируси, предавани по кръвен път. Използва се Монте Карло симулация за да се сравнят: ефикасността на лечението; оползотворяването на здравни услуги чрез разходите, свързани с необходимостта от следваща инфузия и потенциалните усложнения, произтичащи от неуспеха на първата инфузия/ии. Резултатите показват, че употребата на rAHF-PFM при режим на поискване за лечение на хемофилия А предлага по-голяма безопасност и е финансово благоразумна терапевтична стратегия. [263]

Gula и сътрудници оценяват влиянието на тестването на дефибрилационния праг на имплантирани кардиовертер-дефибрилатори по отношение преживяемостта при болни със сърдечна патология. Монте Карло симулация се използва за оценка на очакваните резултати от тестването на дефибрилационния праг. Преживяемостта на хипотетична кохорта от болни се оценява според две стратегии: рутинно тестване по време на имплантиране на устройството спрямо пълната липса на тест. Установява се много близка 5 годишна преживяемост за първата и втората стратегии, съответно 59,72% и 59,36%. Получените резултати от Монте Карло симулацията са качествено подобни на изходния модел и съответстват на малко и незначително подобрене на преживяемостта при рутинно тестване на дефибрилационния праг. В заключение авторите посочват, че влиянието на тестването на дефибрилационния праг върху 5 годишната преживяемост при пациенти с имплантиран кардиовертер-дефибрилатор, ако такава е налице, е минимално. [264]

Kubota и колектив провеждат епидемиологично проучване в Япония, префектура Miyagi за да оценят тежестта на хранителните инфекции, предизвикани от

Campylobacter, *Salmonella* и *Vibrio parahaemolyticus*. Лабораторно потвърдените инфекции сред болните с диария, предизвикана от посочените по-горе патогени са от две клинични лаборатории за периода април 2005 г. – март 2006 г. Оценката на честотата на заболявания, при които липсва лабораторно потвърждение на инфекцията, се основава на данни за честотата на консултациите от лекар при пациенти с остра диария, чрез анализ на данните за хранителни епидемии, причинени от всеки патоген и честотата на назначените от лекар изследвания на изпражнения. Използвайки Монте Карло симулация авторите получават честота на хранителни инфекции на 100 000 души годишно за региона - 237 случая на *Campylobacter*, 32 – за *Salmonella*, 15 – за *Vibrio parahaemolyticus*. Резултатите сочат значима разлика между установената при епидемиологичното проучване честота и съобщените случаи на хранително отравяне в региона. [265]

През 2011 г. Yoshida и сътрудници изследват ефикасността и безопасността на Мохифлоксацин при лечение на придобита в обществото бактериална пневмония, чрез фармакокинетичен анализ. Използвайки Монте Карло симулация те установяват, че лечението с Мохифлоксацин 400 mg ежедневно е удачно при този вид пневмония и се очаква да покаже отлична ефикасност и безопасност, както и да предотврати появата на резистентност. [266]

През 2006-2007 г. Kubota и колектив провеждат две двуседмични крос-секционни популационни проучвания по телефона за оценка на общата тежест на острите гастроентерити в префектура Miyagi, Япония. Броят на острите гастроентерити, причинени от *Campylobacter*, *Salmonella* и *Vibrio parahaemolyticus* е определен чрез използване на данните за всеки патоген от лабораторните изследвания през 2005-2006 г.; оказаната медицинска помощ и назначаването на изследване на изпражнения чрез популационно проучване по телефона. Използването на Монте Карло позволява включване на несигурността. Регистрирани са общо 44 200 епизода на остър гастроентерит годишно за този регион. Честотата на медицинските прегледи сред заболяванията е 32%, като 10,9% са дали фекална проба за микробиологично изследване. Установеният брой на *Campylobacter*, *Salmonella* и *Vibrio parahaemolyticus* - свързаните епизоди на остър гастроентерит е съответно 1,512, 209 и 100 на 100 000 население годишно. Това е значително по-голям брой в сравнение с регистрираните случаи за този регион. [267]

Mizuyachi и сътрудници провеждат рандомизирано, двойно-сляпо плацебо контролирано клинично изпитване за оценка на фармакокинетиката на Colistin и наблюдаваната безопасност при японци. Включени са общо 22 здрави мъже. Безопасността се изследва чрез определяне на уринните нива на N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза, протеин и бета2-микроглобулин. Чрез Монте Карло симулация се оценява разпределението на отношението площ под несвързана концентрация-време крива (fAUC) спрямо минимална инхибиторна концентрация (fAUC/MIC) при хора и се изчислява процента на получилите бактериостатичен и бактерициден ефект. В заключение авторите посочват, че Colistin е назначен безопасно при здрави доброволци, като се получава транзиторно повишаване на N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза и протеин в урината. Проучването показва, че най-високата препоръчителна терапевтична доза Colistin има достатъчен бактериостатичен ефект. [268]

Bourguignon и сътрудници оценяват ретроспективно риска от предозиране на Buflomedil във връзка с последните препоръки на френската агенция по лекарствата. Първоначално концентрациите на лекарствения продукт се измерват при 24 възрастни болни чрез непараметричен популационен подход. След това фармакокинетичния модел се използва за представяне на 1000 пациенти чрез Монте Карло симулация за два

препоръчителни дозови режима. Максималните лекарствени концентрации, достигнати след 10 дни са сравнени с нивата, наблюдавани в съобщените случаи на токсичност за да се оцени вероятността от предозиране. Получените резултати показват, че приложението на 2 препоръчителни дозови режима Vuflomedil се свързва с предозиране и потенциална токсичност при 2,9 % от възрастните болни. В случаите с лека бъбречна недостатъчност, когато поради терапевтична грешка се назначава по-висока доза, вероятността от предозиране е 6,2%. Независимо от специфичните препоръки за дозовия режим при болни с бъбречна недостатъчност, се наблюдава значим риск от предозиране при възрастни. Този ретроспективен анализ показва как Монте Карло симулациите могат да бъдат от полза в пострегистрационното оценяване на безопасността при потенциално токсични лекарствени продукти. [269]

Weng и колектив оценяват актуалната грешка на вероятностите за бивариантен бинарен ефикасност-безопасност отговор в голяма потвърдителна група от последователни изпитвания. Оценените вероятности са верифицирани чрез Монте Карло симулация. Те установяват, че грешка от I род в анализите на ефикасността намалява, когато корелацията ефикасност-безопасност или междугруповата разлика в честотата на събитията, свързани с безопасността се увеличава. [270]

De Wet и сътрудници екстраполират прецизността и силата на вариантите на записите на клиничните прегледи чрез Монте Карло симулации. [271]

Arunraj и сътрудници прилагат теорията на размитото множество (fuzzy set theory) и Монте Карло симулация за оценка на индустриалния риск при единица бензенова екстракция в химически завод. Установява се, че методът приема едновременно вариабилността и несигурността на информацията при оценка на риска и вместо една стойност на риска предлага интервална оценка за даден персентил на риска. [272]

Wise и колектив използват Монте Карло симулация за оценка на годишния брой кръвни инфекции, свързани с централен източник в американски болници. Тези инфекции са предотвратими, ако се въведат съответните предпазни практики, основани на доказателствата. Установено е, че за периода 1990-2010 г. са регистрирани между 462 000 и 636 000 кръвни инфекции при не-неонатални пациенти в критично състояние. През 2010 г. са регистрирани 15 000 кръвни инфекции, свързани с централен източник при не-неонатални пациенти в критично състояние. В обобщение се посочва, че е налице значителен прогрес по отношение намалението на посочените кръвни инфекции в САЩ през последните 2 десетилетия. Концентрирането им в средно големите и големи университетски болници предполага, че разгледаният подход може да бъде оправдан с оглед по-нататъчното намаление на кръвните инфекции, свързани с централен източник в национален план. [273]

Patrick и сътрудници осъществяват продължително проследяване на пациенти, лекувани с Clopidogrel и Prasugrel с оглед сравнителна оценка на безопасността на лечението по отношение на стомашно-чревното кървене. Те предлагат количествена оценка на очакваната информация от мониторирането, предвид възможността за намаление на здравните загуби за бъдещи пациенти, която да се противопостави на здравните разходи за лекуваните вече пациенти. В заключение авторите посочват, че предложеният от тях метод включва едновременно очакваните вреди и ползи от продължителното проследяване при взимане на решение за повишаване бдителността по отношение на лекарствената безопасност. [274]

През 2015 г. Singh и сътрудници провеждат систематичен преглед и мета-анализ на сериозните инфекции при пациенти с РА, лекувани с биологични лекарства в сравнение с тези, лекувани с cDMARDs. Въз основа на получените резултати, авторите обобщават, че използваните биологични лекарствени продукти в стандартни и високи

доза (с или без cDMARDs) водят до повишаване броя на сериозните инфекции при болните с РА, в сравнение със синтетичните DMARDs. [275]

Цел на повторното търсене и преглед на научните публикации бе:

1. Да установим дали в научната литература се откриват данни за приложението на метода Монте Карло симулации за оценка на риска от НЛР при употребата на биологични лекарствени продукти с терапевтични показания – лечение на възпалителни ставни заболявания.
2. Да установим дали Методът Монте Карло симулации е приложим за оценка на нежеланите лекарствени реакции.
3. Дали получените резултати биха били статистически значими и
4. Дали достоверността на резултатите ще бъде релевантна към клиничната практика и практическото приложение на биологичните лекарствени продукти в областта на ревматологията.

За съжаление не открихме достатъчно убедителни данни, които да ни мотивират да насочим изследователския процес и в тази насока.

3. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

3.1. ЦЕЛИТЕ на този дисертационен труд са:

3.1.1. Да оценим лекарствената безопасност и появата на НЛР при приложението на БЛП при българската популация от пациенти и

3.1.2. Да предложим нови подходи за идентифициране на нежеланите лекарствени реакции и оценка на риска от приложението на биологични лекарствени продукти.

Анализите ще бъдат направени при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, провеждали лечение с биологични лекарствени продукти.

3.2. За постигането на тези цели трябва да бъдат разрешени следните ЗАДАЧИ:

3.2.1. Сравнителен анализ на нежеланите лекарствени реакции, установени в предрегистрационният период, съгласно Кратките характеристики на биологични лекарствени продукти, притежаващи терапевтични показания – лечение на възпалителни ставни заболявания.

3.2.2. Ретроспективно проучване на клинични серии от случаи на изява на НЛР и анализ на видовете, честотата и тежестта на установените нежелани лекарствени реакции за периода юни 2010 г. – юни 2013 г. при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, провеждали лечение с биологични лекарствени продукти.

3.2.3. Да направим анализ на данни от **проспективно проучване** на видовете, честотата и тежестта на установените нежелани лекарствени реакции за периода март 2015 г. – октомври 2016 г. при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, които ще провеждат лечение с биологични лекарствени продукти, чрез активно търсене на нежеланите лекарствени реакции по предварително зададени критерии.

3.2.4. Да направим **статистическа оценка на установените в ретроспективното и проспективното проучване нежелани лекарствени реакции,** да анализираме данните за нежелани лекарствени реакции от предрегистрационния и пострегистрационния период на прилаганите биологични лекарствени продукти и да направим сравнителен анализ.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. МАТЕРИАЛИ

4.1.1. Материали по Задача № 1

Както вече споменахме в уводната част, биологичните лекарствени продукти се разрешават за употреба по т. н. Централизирана процедура от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) по реда на Регламент (ЕС) № 726/ 2004 на Европейския парламент и на Съвета [2]. За да направим сравнителен анализ на нежеланите лекарствени реакции, установени в предрегистрационният период на биологичните лекарствени продукти, притежаващи терапевтични показания – лечение на възпалителни ставни заболявания, използвахме като източник на информация Кратките характеристики на разрешените за употреба биологични лекарствени продукти, така както са публикувани на интернет страницата на ЕМА, раздел “Лекарства за хуманна употреба” – към 31.07.2014 г. [4]. За целите на сравнителния анализ използвахме разделите от КХП: 4.1 Терапевтични показания и 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

4.1.2. Материали по Задача № 2

До началото на “здравната реформа” през 2000 г. Клиниката по ревматология към Катедра по вътрешни болести при МФ на МУ- София провеждаше диспансеризация на пациенти по основните нозологични единици. През 2000 г. клиничните бази бяха лишени от тази възможност, диспансеризацията остана към първичната извънболнична медицинска помощ (общопрактикуващите лекари - ОПЛ) и към специализираната извънболнична помощ.

В периода 2005-2009 г., с въвеждането на обособен ред от НЗОК за предписване и отпускане на т. нар. “скъпоструващо лечение с лекарствени продукти” и Протоколи ІА, отнасящи се до предписване на лечение с биотехнологични и високо-технологични лекарствени продукти, пред Клиниките по ревматология в България с **особена острота възникна въпроса за създаването и поддържането на масиви “бази-данни” с информация**, както по отношение на **диагностичния план**, така също и по отношение на **лечебните алгоритми** по нозологични единици.

При Клиниката по ревматология (УМБАЛ „Свети Иван Рилски” ЕАД) към Катедра по вътрешни болести на МФ на МУ- София беше създадена Комисия за издаване на Протоколи за лечение с биологични лекарствени продукти.

Правното основание за създаването на тази комисия се открива в Наредба № 4 от 4.03.2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти [397]. В Раздел ІV на Наредбата (чл.23, ал.1 и 4 и чл.24) се определят реда и начините за предписване на лекарствени продукти, заплащани напълно или частично от НЗОК, кои медицински специалисти или специализирани комисии в лечебни заведения за болнична помощ, сключили договор с НЗОК могат да издават Протоколи за лекарствени продукти, заплащани от НЗОК по ред, определен в националните рамкови договори по реда на Закона за здравното осигуряване.

Изискванията на НЗОК при издаване на Протоколи за провеждане на лечение се утвърждават от Директора на НЗОК. [398].

В Република България функционират 3 (три) Комисии за издаване на Протоколи за лечение с биологични лекарствени продукти в следните лечебни заведения - Клиника по ревматология към УМБАЛ „Свети Иван Рилски” ЕАД, гр. София; Клиника по

ревматология към УМБАЛ „Свети Георги” ЕАД, гр. Пловдив и Клиника по ревматология към УМБАЛ „Света Марина” ЕАД, гр. Варна.

Ръководството на Клиниката по ревматология към УМБАЛ „Свети Иван Рилски” ЕАД, гр.София, оценявайки огромната отговорност при изпълнение на възложената дейност, взе решение за създаването и поддържането на информационни регистри. Данните на всички пациенти, преминали през Комисията се оценяваха и включваха в специално изградени за целта собствени бази данни (in-house), след надлежно информирано съгласие, беседа и попълване на анкетна карта. Основна цел беше изграждане на “историческа и информационна памет” за дейността на Комисията.

За целите и задачите на този дисертационен труд ще използваме натрупаните данни в цитираните регистри за периода 2010 – 2013 г., отразяващи проследяването на лекарствената безопасност.

Главните цели разделихме на две основни групи:

I. Първични цели:

1. Проследяване ефикасността на провежданото лечение.
2. Pharmacovigilance (проследяване на безопасността на провежданото лечение).

II. Вторични цели:

1. Създаване на “proof” от пациенти.
2. Създаване на информационен масив с административни и демографски данни.
3. Унифициране на критериите за диагноза на национално равнище.
4. Установяване на съответствието с утвърдените диагностични алгоритми по нозологични единици.
5. Оценка на активността на заболяването.
6. Оценка на клиничните данни.
7. Анализ на лабораторните изследвания.
8. Анализ на данните от инструменталните и образните изследвания.
9. Оценка и анализ на усложненията и съпътстващите заболявания.
10. Оценяване на лечението на основното заболяване.
11. Оценяване на съпътстващо лечение.
12. Събиране на НЛР, анализ и оценка на НЛР, систематизиране на данните.
13. НЛР като причина за прекратяване на лечението и липса на ефикасност.

Предварително заложи очаквани практически ползи от създаването на диагностично-лечебния информационен масив:

I. За пациентите:

1. Индивидуален подход към пациента.
2. Индивидуализиране на терапията.
3. ”p-drug”- намиране на личното лекарство.

II. За ревматолозите:

1. Систематичен и научно-обоснован подход при взимането на индивидуални решения.

III. За МЗ и Национална здравно-осигурителна каса:

1. Основа за формиране на политики и прогнози.
2. Изходна база за фармакоикономически анализи на национално равнище.

IV. За научната общност:

1. Диагностично-лечебни алгоритми.
2. Споделяне на опит чрез научни публикации.
3. Иновации.

V. Първа стъпка към изграждане на Национални регистри.

Видове регистри:

Създадени и поддържани бяха 2 (два) информационни регистъра. Информационните масиви са базирани на таблици на Microsoft Excel собствена разработка. Първият регистър включва пациенти със серопозитивен ревматоиден артрит и псориатичен артрит, а вторият – пациенти с анкилозиращ спондилит (Болест на Бехтерев).

Структура на регистрите:

Структурата на регистрите следва логиката на утвърдените Изисквания на НЗОК при издаване на Протоколи за провеждане на лечение с биологични лекарствени продукти, като значително е разширена със събирането на допълнителни данни. Ще представим последователно структурата на двата регистъра, а именно:

Регистър на пациенти със серопозитивен ревматоиден артрит и псориатичен артрит (Снимка 1):

1. Административна (паспортна) част – номер на вписване, идентификационен номер на пациента, трите имена, възраст, пол, адрес, телефонен номер за контакт.
2. Давност на заболяването, диагноза, форма, стадий.
3. Ставно-възпалителен синдром – брой болезнени стави, брой оточни стави, сутрешна скованост, DAS 28, VAS.
3. Лабораторни данни – острофазов комплекс – СУЕ, С-реактивен протеин, фибриноген.
4. Висцерални прояви – ПЕС, дихателна система (бели дробове), сърдечно-съдова система (сърце), кожа.
5. Антитела – IgA, IgG, IgM, ССР, ANA, HLA, други.
6. Лабораторни данни – пълна кръвна картина, желязо, желязосвързващ капацитет, кръвна захар, креатинин, албумин, ASAT, ALAT, СРК, пикочна киселина, други.
7. Усложнения – остеопороза с фрактура, остеопороза без фрактура, асептична некроза - локализация, мускулни промени, други.
8. Операции на опорно-двигателния апарат.
9. Други болести (съпътстващи заболявания).
10. Лечение – НСПВС, БПАРС, биологично лечение, локално лечение, физиотерапия.
11. Инструментални методи за изследване – рентгенови изследвания, ехография, ядрено-магнитен резонанс, сцинтиграфски изследвания.
12. Нежелани лекарствени реакции в хода на провежданото лечение с биологични лекарствени продукти.
13. Лекуващ лекар

Снимка 1.

“Print screen” на заглавна страница на Регистър на пациенти със серопозитивен ревматоиден артрит и псориатичен артрит (личните данни на пациентите са отстранени).

№	А	С	В	Г	Н	И	К	Л	М	О	Р	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z			
1	№ пациент	Паспортна част	Възраст	Форма и Стадии	Ставно-възпал. синдром	Острофазов комплекс	Висцерални прояви	Антитела																
2	Column1	Идентификационен №	Давност	Диагноза	Column4	Брой болезнени стави	Брой оток	свиловност	BAS2	VAS2	СУЕ	CRP	фибриноген	РЕС	Б.дроб	Сърц	Кожа	РФ III	РФ II	РФ I	ССР	ANA	Дру	
3	1	ИваМРА	от 2007 г.	Псориатичен-III рент. стад.	болка													lgG	lgA	lgM				
4	2	ЕваМПА	2000 г.	Псориатична артропатия	A2, A3II, III, IV и VRL, A4D1	A2, A3, A4, I	3-4 часа		7.93	80	65	86.4	5.37					73.1	49.4	114	300	ND	ND	
5	3	ВасЯМРА	2002 г.	Ревматоиден полиартрит	A2, A3, A4, A5 и A6, F5D1L	A2, A3, A4, I	над 2 часа																	
6	4		1986 г.	Ревмат. полиартрит -IV рс	A2, A3, A4, F5 - D.L. общо	A2, A3, A4, I	около 2 часа																	
7	5	ИваМРА	1989 г.	Ревмат. полиартрит -III рс	A2 II, III, I, A3 II, III, A4 D1L, F5D1L	A2, A3, A4, I	около 2 часа		5.9	60	10	11.1	ND											
8	6	АнаБМРА	2000 г.	Ревмат. полиартрит-III рс	A2, A3, A4D1L, F5D1L	A2, A3, A4D1	около 2 часа		6.8	50	51	16.46	ND			ексудативен перикард								
9	7	НавБДРА	2000 г.	Ревмат. полиартрит -III,IV	A4	A2D1, A2D2	около 1 часа		3.72	50	14	0.35	ND											
10	8	ГерДПА	от 7 години	Псориатична артропатия	A2-II LD, A3-II LD, F5 DL	A2-II LD, A3-II LD	около 2 часа		0	73	88.0 mg/l	ND												
11	9	КерВМРА	от 1991г.	РА серопозитивен, III рс	A2D1L, A3D1L, A4D1L, A5D1L	A2D1L, A3D1L	около 2 часа		7.4	70	82	38.6	ND											
12	10	Ль-ББРА	2009	Ревматоиден полиартрит	A2D1L, A3D1L, A4D1L, A5 D1L	A2D1L	до обяд		5.29	70	16	2.4	3.45											
13	11	КрасМРА	от 2006 г.	Ревматоиден полиартрит	A4D1L, A5D1L, F5D1L	A4D1L, A5D1L	около 1 час		6.04	70	16	38.1	ND					негатив.	негатив.	негатив.				
14	12			доказан пре-псориатична артропатия	A2D1L, A3D1L, A4D1L, A5D1L, A2D1L, A3D1L	повече от 2			0	46	8.2	ND			рентген на бял дроб и сърце									
15	13	ВасИСТА	от 5-6 г.	псориатична артропатия					0	5		3.5												
16	14	ЗинаМРА	10 г.	Ревматоиден полиартрит	A4D1L, A3D1L, F5D1L	A4D1L, A3D1L	повече от 2		5.79	100	28	6												
17	15	КлавБМРА	от 1994 г.	РА, серо-/+, III рент. стад.	A4D1L, A3D1L, F5D1L	A4D1L, A3D1L	повече от 1		5.09	80	45	1.23	ND											
18	16		от 2009 г.	ревм. Полиартрит-II рент.	A4D1L, A3D1L, F5D1L	A4D1L, A3D1L	от 30 мин до		5.77	100	28	1.9	ND		Рентг. на бял дроб и сърце - от 25.01.2010 г.	разширен								
19	17	МарЦМРА	2001 г.	Ревматоиден полиартрит	A2D1L, A3D1L, A4D1L, F5D1L	A2D1L, A3D1L	3-4 ч.		7.05	90	46	полож.	2.69											
20	18	ДешЦМРА	2002 г.	Ревматоиден полиартрит	A4L, A5D, F5D, F5L	A4L, F5D	около 1 ч.		5.16	90	40	62.5	ND											
21	19	ИваММРА	2002 г.	Ревматоиден полиартрит	A2-I, II, III и V, D, A2-I, II и III, A2-I, II, III и V	над 1ч.			5.74	70	28	3.2												
22	20		1981 г.	полиартрит - IV рент.	Ста A2 D1L, A3 D1L, A4 D1L, F5 D1A2D1L, A3D1L	около 2-3 ч.			6.06	70	не в изслед.	0.11mg/l норма до 0.5.			пулмофиброза 3/3	Плеврален брнд.	в паявата основа.				40			
23	21	ДонЦМРА	от 1981 г.	Ревматоиден полиартрит	A2 D1L, A3 D1L, A4 D1L, F5 D1A2D1L, A3D1L	4-5 ч.			6.97	50	34	26.19	ND		не	двустранин.	не							
24	22	ГанССТА	от около 9 г	псориатична артропатия	RL A 2,3,4 + , X ; RL F2, 3, 4, 5 + , X, 0;	15-20 мин.			0	48	16.68	ND												
25	23		2004 г.	ревматоиден полиартрит	RLA 2,3,4 + , X ; RLF 5 + , X	от 30 мин. до			3.29	70	34	500mg/l	ND			усилена и съставена								
26	24	ЛюБМПА	2006 г.	псориатична артропатия	A4 D1L, синовиал на двете ст	A4D1L, F2D1L	1-2 ч.		0	0	0	0.12 mg/l	ND											
27	25		2006 г.	ревматоиден полиартрит	RL A2, 3, 4 + X, RL F5 +	около 30 мин			6.79	80	42	в норма	ND											
28	26		от 2008 г.	ревматоиден полиартрит III рент.	RL A4, F5RL, общо 4 стави	около 1-2 до			4.71	28	24	mg/l	ND											
29	27	МилаБМРА	1986 г.	Ревм. полиартрит III-III рент.	A3RL, A4RL, F5RL	F5 RL	около 1 ч.		6.1	80	30	68 при норма до 6.0			пневмофиброза-новсни данни									
30	28	РенАМПА	артрит и е д	псориатичен артрит	A1, A3, A4, F4, F6 RL	A4 D1L, F5 D	около 2 ч.		0	13	16	ND		не	не	не	псориатиз							
31	29	МариМРА	от 2002 г.	с серопозитивен ревм. поли	10	8	няма		5.58	31	40	12	ND											
32	30	НавДМРА	от детска въ	Ревматоиден полиартрит	A4 R, L, A3RL, F5 RL, F6 RL	A4 R, A3	до 30 мин.		5.52	60	48	5mg/l	ND											
33	31	СейМРА	2003 г.	Ревматоиден полиартрит	A4 R, L, A3RL, F5 RL, F6 RL	A4RL, A2RL	3-4 ч.		6.42	60	56	3.21	ND											
34	32		1999 г.	Ревматоиден полиартрит	A4 R, L, F5 RL, общо 4 став	A4RL, F5 RL	1-2 ч.		4.65	70	43	16.5	ND											
35	33	ТонДМРА	1982 г.	Ревматоиден полиартрит	A2 RL, A3 RL, A4 RL, F5 RL	A2 RL, A3 RL	2-3 ч.		6.1	90	32	16.1	ND											
36	34		1990 г.	Ревматоиден полиартрит	A3 IV RL, A2 IV RL, A2 II RL	A3 IV RL, A1 ч.			6.34	100	48	3.65	ND											
37	35	Рен МБРА	1992 г.	Ревматоиден полиартрит	A2RL, A3 RL, A4 RL, F5 RL	A2RL, A3 RL	3-4 ч.		7.04	80	40	9.4	ND											
38	36		от 3 г.	Псориатичен артрит	RL A2,3,4, RL F5	RL A2,3,4	1 ч.		0	100	41	не	не											
39	37	ВасАМПА	1990 г.	Псориатичен артрит	ABR, F6L, A1 RL, F1RL	A1RL, F1RL	1-2 ч.		0	80	77	37	не											
40	38	СейМРА	2004 г.	Ревматоиден полиартрит	CR1L, F5RL, общо	CR1L, F5RL	3-4 ч.		5.06	100	48	1.52mg/d	не											
41	39	ГейКМПА	преди 5 г.	Псориатичен артрит	RLA2, 3,4 +X0, RLF2,3,4,5 +X	около 1 ч.			0	40	12mg/l	не												
42	40		началото на	Ревматоиден артрит-серо	RL C, RL A3, RL F5 общо	14RL C, RL A3	около 1 ч.		6.54	90	40	24	не											
43	41	НавММРА	от 2004 г.	Ревматоиден артрит-серо	RL A3 II, III, IV и V, RL A4, RL A3 II, III	около 30 мин			6.01	80	52	20.5	не		Рентгенография на бял дроб и с									
44	42		преди 6 г.	Ревматоиден полиартрит	RL A2 II, III, RL C, RL A6, об	RLA2 II, III	около 1 час		6.12	100	64	58.6 mg/l	не		Рентгенография на бял дроб и с									
45	43	ЕмиГМРА	от 30 г.	Ревматоиден артрит-серо	артрит на малите стави на	артрит на	около 1-2 ч.		0	80	60	27	не		Рентгенография на бял дроб-бе									
46	44	ДобИСРА	от 15 г.	Серопозитивен ревмат ар	двустранин карпит, синови	двустранин	около 1/2 ч.		4.83	80	45	18	не		приложена									
47	45		от 10 г.	Псориатичен артрит			около 20 мин		0	100	0	не												
48	46	РанЧМДА	от 1084 г.	Ревматоиден полиартрит	RL A2, 3, 4, 5, 6, D1, F5, общо	2RL F5, общо	около 1 ч		7.55	100	60	161	17.13		пневмофиброза на дилатираният, изразен	шум								

Регистър на пациенти с анкилозиращ спондилит (Болест на Бехтерев) (Снимка 2):

- Административна (паспортна) част – номер на вписване, идентификационен номер на пациента, трите имена, възраст, пол, адрес, телефонен номер за контакт.
- Давност на заболяването, форма.
- BASDAI.
- Биологично лечение.
- Нежелани лекарствени реакции в хода на провежданото лечение с биологични лекарствени продукти.
- Лекуващ лекар
- В следствие бе добавен ASDAS скор като допълнителен показател за ефикасността на лечението, съгласно изискванията на НЗОК.

В регистъра са включени пациенти, одобрени за лечение с БЛП, започнали биологично лечение и явили се за продължаване на лечение с втори, трети или последващ курс.

Снимка 2.

“Print screen” на заглавна страница на Регистър на пациенти с анкилозиращ спондилит (Болест на Бехтерев) (личните данни на пациентите и лекуващите ревматолози са отстранени).

№	Име, презиме, фамилия	Идентификационен №	Адрес	Телефон	Форма	Възраст	BASDAI	Изпращащ ревматолог	Биологично лечение	Column	HNP	ASDAS	Column
1	Стойк				централна	от 2007	6.60		Умира	през 2009 г. Е лекуван с Умира за 11 месеца			
2	Ион				централна - 3-4 рента	Старт от 1994 г.	8.90		Умира				
3	Андр				централно-периферна	от 10 години	7.4 от 13.09.2010		Ембрил	начало			
4	Тод				гъбично-периферна	свс от 2008 г.	7.30		Умира			не	
5					гъбично-периферна	1999 г.	7.80		Умира				
6					централна форма, сакроит	от 2004 г.	6.90		Умира				
7					ризомилечна	от 2000 г.	7.60		Умира				
8					гъбично-периферна форма	2000 г.	8.30		Ембрил				
9					гъбично-периферна	1985 г.	2.8 от 08.09.2010		Умира	продължение			
10					ризомилечна форма	от 1999 г.	3.5 от м. 08.2010 г.		Умира	продължение			
11					централна форма, сакроит	от години, оплакван	7.50		Ремикейд				
12					гъбично-периферна	от 22 г. Възраст	6.3 от 01.09.2010		Умира			не	
13					централна	от 2 г.	3.8 от 28.07.2010		Умира				
14					ризомилечна форма	от 2003 г.			Умира				
15					гъбична	установен през 2009	9.0 от 15.07.2010		Умира				
16					ризомилечна	през 2002	8.6 от 12.07.2010		Умира				
17					централна	от 1996 г.	7.50		Умира				
18					гъбично-периферна	от 12 г.	8.00		Ембрил	начало		не	
19					ризомилечна форма	2000 г.	7.00		Умира				
20					ризомилечна	2006 г.	5.9-23.09.2010; 4.8 от 21.06.2010		Умира				
21					гъбично-периферна, с дв	2003 г.	2 от 23.09.2010 г.; 5.1 от 17.03.2010 г.		Умира	продължение		2.1	
22					централна форма, сакроит	от 2003 г.	2.5 от 23.09.2010 г.;		Умира	продължение			
23					централно-периферна	от 20 години	5.2 - 12.04.2010 отново 5.2		Умира	начало			
24					ризомилечна	2005 г.	7.90		Умира				
25					гъбично-периферна	от 6 месеца	7.3 от 21.07.2010		Ембрил				
26					гъбично-периферна	от 2001 г.	7.6 от 28.06.2010 г.		Умира	начало			
27					ризомилечна	от 2002 г.	3.9 от 06.07.2010, предишен 8.4 от м. 01.2010 г.		Умира	продължение			
28					централна	от 1995 г.	8.5 от 22.07.2010		Умира	начало		не	
29					гъбично-периферна, HLA	2006 г.	6.7 от 29.07.2010		Умира	начало			
30					ризомилечна, сакроит	1998 г.	8.6 от 06.07.2010 г.		Умира	начало			
31					централна с хроничен двуст	от 10 г.	7.0 от 07.07.2010 г.		Умира	начало			
32					централна форма, HLA B27	от 19 г. възраст с от	8.1 от 08.07.2010 г.		Умира	начало			
33					гъбично-периферна, двуст	2004 г.	5.8 от 08.07.2010 г.		Ембрил	начало			
34					гъбично-периферна, HLA	от 2000 г.	7.70		Ембрил	начало			
35					гъбично-периферна	от 2004 г.	5.70		Ембрил	начало		2	
36					гъбично-периферна	от 2007 г.	нвд 7.0		Ембрил	начало след 8-месеца Умира - без необход		1.5	
37					централна, двустранен сакр	от 13 г.	7.5 от 06.07.2010 г.		Умира	начало		не	
38					централно-периферна, HLA	от 3 години	не в посочен		Умира	продължение		не	
39					централно-периферна, HLA	от 1981 г.	8.10		Ембрил	начало		не	
40					централно-периферна форма	от 5 г.	не в посочен		Ембрил	начало		не	
41					гъбично-периферна, HLA	от 2005 г.	не в посочен		Ембрил	начало		не	
42					централна	2009 г.	1.90		Ембрил	продълж			
43					централно-периферна	от 6 г.	2.90		Ембрил	начало, преди това е лекуван От Умира-еритро-папулозен обрив, съблц			
44					централна, HLA B27+ IV рен	от 12 г. Възраст	7.70		Умира				
45					гъбично-периферна, сакр	от 7 години	6.80		Ембрил				
46					централна форма, HLA B27	15 години	7.6 от 21.09.2010		Умира				
47					ризомилечна	от 2005 г.	7.8 от 30.09.2010		Умира				

Технология на работата на Комисията за издаване на Протоколи за лечение с биологични лекарствени продукти, съгласно Изискванията на НЗОК.

Специалист, сключил договор с НЗОК насочва пациента към Комисията с Протокол за започване на терапията – пациентът се явява на заседание на Комисията с предварително подготвени документи: амбулаторен лист или етапна епикриза от последния преглед с приложени всички необходими изследвания; попълнено и подписано приложение – лист за определяне на критериите и “Протокол за предписване на лекарства, заплащани от НЗОК/ РЗОК” – по образец МЗ-НЗОК.

Специализираната комисия издава Експертно становище с ясна положителна или отрицателна медицинска мотивация, като задължително се отбелязва липса на изключващи критерии и членовете на комисията подписват “Протокол за предписване на лекарства, заплащани от НЗОК/РЗОК” – обр. МЗ–НЗОК и насочват пациента към Комисия по чл. 78, т. 2 от ЗЗО в централното управление на НЗОК. При положително становище следва Заверка на протокола в РЗОК. Първият и всеки следващ протокол се издават за период от 6 месеца.

През шестмесечния период пациентите се проследяват двукратно от специалист ревматолог. При необходимост от продължаване на лечението за повече от 6 месеца, пациентът се насочва отново към комисия по описания вече ред.

4.1.3. Материали по Задача № 3

Ще направим анализ на данни от обсервационно, неинтервенционално, проспективно проучване на видовете, честотата и тежестта на установените нежелани лекарствени реакции за периода март 2015 г. – октомври 2016 г. при ограничена група от 24 или 48 пациенти с възпалителни ставни заболявания, които отговарят на изискванията да провеждат лечение с биологични лекарствени продукти, чрез активно търсене на нежеланите лекарствени реакции по предварително зададени критерии.

Правно основание за провеждане на проспективно проучване.

Планираното от нас „Прспективно проучване на видовете, честотата и тежестта на установените нежелани лекарствени реакции за периода март 2015 г. – октомври 2016 г. при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания” по съществува си представлява неинтервенционално обсервационно проучване.

Съгласно ЗЛПХМ чл. 145.(1) – „Неинтервенционално проучване се провежда с разрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, когато се изпитват за получаване на допълнителна информация за продукта, предписван по обичайния начин в съответствие с условията, определени в Разрешението за употреба. На участниците в неинтервенционални проучвания не се прилагат диагностични или проследяващи процедури, различни от обичайната практика, като за анализ на получените данни се използват епидемиологични методи” [403].

По реда на чл. 145а.(1) – „Неинтервенционални постмаркетингови проучвания за безопасност се провеждат по инициатива на притежателя на Разрешението за употреба или в изпълнение на условията по чл. 55а и 56а и са свързани със събиране на данни по лекарствена безопасност от пациенти и медицински специалисти”.

Така цитираните разпоредби на ЗЛПХМ изключват планираното от нас проучване от обхвата на ЗЛПХМ и не следва да се прилагат правилата и процедурите, описани в този закон, въпреки че по дефиниция има пълно съвпадение с определението за неинтервенционално проучване. Поради това не е представян Протокол на изпитването за одобрение от Местната комисия по етика при УМБАЛ „Св.Иван Рилски” ЕАД.

Изпитването не попада и под разпоредбите на Закона за здравето, Глава седма. Раздел IV. Медицински научни изследвания върху хора. Медицинска наука [402], тъй като касае проспективно наблюдение на лекарствени продукти под условията на Разрешението им за употреба в реалната клинична практика.

Протокол на проспективното проучване.

Таблица 9. Информация за проучването

Тема	Едноцентрово, открито, проспективно, обсервационно, неинтервенционално проучване за установяване на видовете, честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при българска популация от пациенти с възпалителни ставни
-------------	--

	заболявания, които отговарят на критериите на НЗОК и ще провеждат лечение с биологични лекарствени продукти в периода март 2015 г. – октомври 2016 г.
Вид на протокола	Оригинален протокол
Версия на протокола	IP-REU-001/15.10.2014
Лекарствени продукти – търговски наименования	Enbrel Humira Simponi Cimzia Mabthera Methotrexat
Лекарствени продукти – международни непатентни наименования	Etanercept Adalimumab Golimumab Certolizumab pegol Rituximab Methotrexate
Брошура на изследвателя	Кратки характеристики на лекарствените продукти, така както са разрешени от ЕМА и от ИАЛ

Таблица 10. Съдържание

1. Обосновка
2. Изследователски въпрос и цели
2.1. Цели
2.2. Крайни точки
2.2.1. Първична крайна точка
2.2.2. Вторични крайни точки
3. Изследователски методи
3.1. Дизайн на проучването
3.2. Условия за включване в проучването
3.2.1. Включващи критерии
3.2.2. Изключващи критерии
3.2.3. Процедури (схема) на проучването
3.2.3.1. Скрининг
3.2.3.2. Проследяващи визити
3.3. Анализи
3.3.1. Оценка на безопасност
3.4. Определяне големината на извадката
3.5. Управление на данните
3.5.1. Клинична карта на пациента
3.5.2. Съхранение на данните
3.5.3. Управление на качеството на данните
4. Защита правата на пациентите
4.1. Информация за пациентите и Информирано съгласие
4.2. Оттегляне на пациенти от проучването

4.3. Провеждане на проучването в съответствие с етичните стандарти
5. Нежелани лекарствени реакции
5.1. Дефиниции за нежелани лекарствени реакции
5.2. Изисквания и срокове за докладване
5.3. Референтни документи за безопасност
6. Съобщаване и публикуване на резултатите от проучването
6.1. Публикуване на резултатите в специализирани научни издания
7. Референции
8. Списък на фигури
9. Приложения

1. Обосновка на проучването

Ревматоидният артрит (РА) е системно хронично възпалително заболяване, което клинично се проявява със симетричен прогресиращ ерозивен артрит. Болестта засяга 0.5-1 % от населението на Европа и Северна Америка. Жените боледуват два до три пъти по-често от мъжете. Лечението на РА с инхибитори на тумор некрозис фактор алфа (TNF α) като Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol и Golimumab значително подобрява състоянието и прогнозата на пациентите с това заболяване, които са показали незадоволителен отговор към конвенционалните болестопроменящи антиревматични лекарства (DMARDs). Rituximab е биологично лекарство, предназначено за лечение на пациенти с активен РА, при които е налице незадоволителен отговор към конвенционалните DMARDs или към инхибиторите на TNF α .

Анкилозиращият спондилит (АС) е хронично възпалително заболяване, което засяга предимно аксиалния скелет (гръбначен стълб и сакроилиачни стави) и по-рядко периферните стави и околоставните инсерции. Разпространението на болестта в различните популации варира от 0,1% при африканци и ескимоси до 0,5-1,0 % при бялата раса в Обединеното Кралство и Съединените Щати. Разпространението на АС е свързано с разпространението на човешкия левкоцитен антиген (HLA) B27 при различните народи. Заболяването е по-често при мъжете, като отношението мъже:жени е приблизително 2:1. Лечението на АС с инхибитори на TNF α бързо подобрява симптомите на болестта при значителен брой пациенти и намалява острото възпаление на сакроилиачните стави и гръбначния стълб. За лечение на АС са показани Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab и Certolizumab pegol.

Псориазичният артрит (ПсА) е хронично възпалително ставно заболяване, което е свързано с псориазис. Около 26% от пациентите с псориазис имат ПсА, което определя честота на поява сред населението от 0,3-1%. От ПсА боледуват еднакво мъже и жени. От инхибиторите на TNF α за лечение на това заболяване са показани същите пет лекарствени продукти, които се използват за лечение на РА и АС. В последните години в България се предлага още един биологичен лекарствен продукт (БЛП) – Ustekinumab.

Etanercept е разтворим фузионен протеин, който се състои от два TNF рецептор тип 2 (R2) извънклетъчни домейна и Fc фрагмент на човешки имуноглобулин G₁.

Adalimumab и *Golimumab* са напълно хуманизирани моноклонални антитела (mAbs), получени чрез рекомбинантна ДНК технология.

Certolizumab pegol се състои от хуманизиран Fab фрагмент, конюгиран с полиетилен гликол. Свързването с полиетилен гликол с маса 40 kDa води до

удължаване полуживота на лекарствения продукт в сравнение с неконюгираното моноклонално антитяло. Също така отсъствието на Fc фрагмент в молекулата възпрепятства развитието на ефекторен отговор като комплемент-зависимата лиза и антитяло-зависимата клетъчно-медирана цитотоксичност. Това е единственият инхибитор на TNF α , който се получава от бактериални клетки (*E. coli*).

Rituximab е химерно човешко/ мишо моноклонално антитяло, насочено срещу трансмембрания антиген CD20 на пре-B и зрелите B лимфоцити. В комбинация с *Methotrexate* е показан за лечение на възрастни болни с активен тежък РА, които са имали неадекватен отговор или непоносимост към други DMARDs, включително лечение с един или повече инхибитори на TNF α .

Както вече сме посочили в уводната част (страница 9) предрегистрационните данни за лекарствените продукти са изяснени в значителна степен и ефикасността на биологичните лекарствени продукти е добре установена. Данните по отношение на лекарствената безопасност (pharmacovigilance), краткосрочни и дългосрочни, все още са непълни. Изследователската фаза е относителна кратка по време, включва малък брой пациенти и събраните данни са достатъчни за разрешаване за употреба, но недостатъчни за цялостна оценка на посочените показатели и параметри. Поради това провеждането на проспективни наблюдения и активно търсене на НЛР е обосновано в научно и практическо отношение.

Цел на това фармакоепидемиологично проучване е да се проследят и оценят нежеланите лекарствени реакции при български пациенти с ревматологични заболявания, които ще провеждат биологично лечение в продължение на 1 година. Скринираните пациенти ще бъдат проследени след като получат Протокол за лечение с биологични лекарства от Комисия за издаване на Протоколи за лечение с биологични лекарствени продукти към Клиника по ревматология при УМБАЛ „Свети Иван Рилски” ЕАД – гр. София.

2. Изследователски въпрос и цели

2.1. Цели

Първична цел е да се направи оценка на лекарствената безопасност и появата на НЛР при приложение на биологични лекарства при българската популация от пациенти с ревматологични заболявания за период от 1 година.

2.2. Крайни точки

2.2.1. Първична крайна точка - проследяване на безопасността на БЛП (*Etanercept*, *Adalimumab*, *Golimumab*, *Certolizumab pegol*, *Rituximab*) при пациенти с РА, ПсА и АС, провеждащи лечение в продължение на 1 година.

2.2.2. Вторични крайни точки – оценка на видовете, честотата, времето на поява, продължителността, тежестта и изхода от нежеланите лекарствени реакции при пациенти с РА, ПсА и АС, провеждащи лечение с биологични лекарствени продукти в продължение на 1 година.

3. Изследователски методи

3.1. Дизайн на проучването

Едноцентрово, открито, проспективно, обсервационно, неинтервенционно проучване за установяване на видовете, честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, които

отговарят на критериите на НЗОК и ще провеждат лечение с биологични лекарствени продукти в периода март 2015 г. – октомври 2016 г.

Нежеланите лекарствени реакции ще бъдат събирани за период не по-кратък от 6 месеца и не по-дълъг от 12 месеца след инициращата визита.

3.2. Условия за включване в проучването

3.2.1. Включващи критерии

Пациентите включени в проучването трябва да отговарят на всички от следните критерии:

1. Мъже и жени на възраст ≥ 18 години.

2. Мъже и жени със сигурна диагноза:

- ✓ Ревматоиден артрит – наличие на 4 и повече критерии от следните 7, съгласно American College of Rheumatology (ACR) от 1987 г.:
 - сутрешна скованост, продължаваща повече от 60 минути
 - артрит на 3 и повече ставни зони
 - артрит на ставите на ръцете
 - симетричен артрит
 - ревматоидни възли
 - наличие на ревматоиден фактор в кръвта
 - рентгенови данни за ревматоиден артрит; необходимо е първите 4 критерии да са налице в продължение на поне 6 седмици; или
- ✓ Анкилозиращ спондилит – наличие на рентгенологични данни за сакроилиит и поне 1 клиничен критерий, съгласно модифицираните критерии на ACR от New York, 1984 г.:
 - болка и скованост в лумбалната област в продължение на поне 3 месеца, намаляваща при движение, не изчезваща в покой
 - ограничена подвижност на лумбалния гръбнак в сагиталната и фронталната равнина
 - намаляване подвижността на гръдния кош под нормалната за съответната възраст
 - двустранен сакроилиит – II-IV рентгенов стадий или едностранен сакроилиит – III-IV рентгенов стадий; или
- ✓ Псориазисен артрит – наличие на възпалително ставно заболяване и 3 или повече точки, съгласно CASPAR критериите:
 - наличие на псориазис, лична или фамилна анамнеза за псориазис
 - типични нокътни лезии
 - отрицателен тест за ревматоиден фактор, с изключение на латексова проба
 - наличие или анамнеза за дактилит, диагностициран от ревматолог
 - рентгенологични данни за псориазисен артрит (извънставно формиране на нова кост);

3. Да не са провеждали предхождащо лечение с биологични лекарствени продукти - Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Rituximab, Ustekinumab. Изключение от това изискване ще бъдат пациенти, които ще провеждат лечение с Rituximab. Те обичайно са лекувани преди това с един или повече инхибитори на TNF α , но са имали незадоволителен терапевтичен отговор и при тях се назначава биологична терапия от втора линия.

4. Да не са провеждали лечение с биоподобни лекарствени продукти – Remsima, Inflectra.

5. Да отговарят на критериите на НЗОК за лечение с биологични лекарствени продукти. [398]
6. Липса на изключващи критерии, съгласно изискванията на НЗОК за лечение с биологични лекарствени продукти.
6. Подписано и датирано Информирано съгласие, че пациентите са запознати с всички аспекти на проучването.

3.2.2. Изключващи критерии

1. Отказ от подписване на информиране съгласие.
2. Възраст под 18 години.
3. Пациенти с ревматоиден артрит, анкилозираш спондилит или псориатичен артрит, провеждали предхождащо лечение с биологични лекарствени продукти - Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Ustekinumab или Rituximab. Изключение от това изискване ще бъдат пациенти, които ще провеждат лечение с Rituximab. Те обичайно са лекувани преди това с един или повече инхибитори на TNF α , но са имали незадоволителен терапевтичен отговор и при тях се назначава биологична терапия от втора линия.
4. Пациенти с ревматоиден артрит, анкилозираш спондилит или псориатичен артрит, провеждали предхождащо лечение с биоподобни лекарствени продукти - Remsima, Inflectra.
5. Несъответствие с критериите на НЗОК за започване на лечение с биологични лекарствени продукти.
6. Несъответствие с критериите на НЗОК за продължаване на лечението с биологични лекарствени продукти.
7. Наличие на изключващи критерии, съгласно изискванията на НЗОК за лечение с биологични лекарствени продукти.

3.2.3. Процедури по проучването

3.2.3.1. Скрининг (визита за оценка на първоначалното състояние)

Скриниращата визита се провежда след подписване на Информирано съгласие от пациента и до 4 седмици от започване на биологичното лечение. Пациентите се считат за отпаднали при скрининга в случай, че е налице дори 1 изключващ критерий.

По време на скриниращата визита ще бъде събрана следната информация за пациента:

- ✓ Подпис и дата на Информираното съгласие на пациента;
- ✓ Оценка на включващите и изключващите критерии;
- ✓ Вид на биологичния лекарствен продукт за РА, АС или ПсА (Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Rituximab, настояща лекарствена доза, честота на прием и дата на последната доза).
- ✓ Демографски данни (възраст, пол, адрес и телефонен номер за контакт);
- ✓ Дата на диагнозата на основното заболяване - РА, АС, или ПсА;
- ✓ Съпътстващи заболявания
- ✓ Съпътстващо лечение (както за основното заболяване, така и за придружаващите заболявания);
- ✓ Проверка за нежелани лекарствени реакции;

По време на скриниращата визита всеки пациент получава анкетна карта за регистриране на нежелани лекарствени реакции и инструкции за нейното попълване;

3.2.3.2. Проследяващи визити

Проучването включва 2 проследяващи визити, които се провеждат през 6 месеца. По време на проследяващите визити ще бъде събрана следната информация от пациента:

- ✓ Оценка на включващите и изключващите критерии;

- ✓ Доза, честота и дата на последната доза на биологичния лекарствен продукт;
- ✓ Съпътстващо лечение (Methotrexate, други cDMARDs, кортикостероиди, нестероидни противовъзпалителни лекарства, НСПВЛ) както за основното ревматологично заболяване, така и за придружаващите заболявания;
- ✓ Съпътстващи заболявания
- ✓ Проверка на анкетната карта за коректно попълване на данните от пациента;

Таблица 11. Схема на проучването

Дейности по проучването	Скрининг	Проследяващи визити 6 и 12 месец
Информирано съгласие	✓	
Оценка на включващите и на изключващите критерии	✓	✓
Вид на използвания биологичен лекарствен продукт, доза, честота на приложение	✓	✓
Демографски данни	✓	
Дата на диагноза на ревматологичното заболяване – РА, АС или ПсА	✓	
Съпътстващи заболявания	✓	✓
Съпътстващо лечение	✓	✓
Регистриране на нежелани лекарствени реакции	✓	✓

3.3. Анализи

3.3.1. Оценка на безопасността

Оценката на безопасността ще се направи чрез анализ на събраната информация, получена от анкетните карти на пациентите. Безопасността на биологичното лечение при всеки пациент ще се проследява през 6 месеца до 12-тия месец включително.

3.4. Определяне големината на изследваната популация и анализ на данните

Ще бъде определена големината на популацията. Ще се анализират получените данни за НЛР по брой пациенти, заболявания, демографски показатели, и др. Ще се проведе анализ на епидемиологични данни и съотношения.

3.5. Управление на данните

3.5.1. Клинична карта на пациента

За целите на проспективното проучване са разработени Клинични карти за пациента, в зависимост от това на какъв вид лечение ще бъдат. Клиничните (анкетни) карти са изработени в съответствие с КХП на съответния лекарствен продукт и съдържат данни за подозираните нежелани лекарствени реакции, така както са установени в предрегистрационния период (*Виж т.9 Приложения към дисертационния труд*).

3.5.2. Съхранение на данните

Документацията по проучването (Информирано съгласие на всеки пациент и анкетни карти) ще се съхраняват от изследователя по това фармакоепидемиологично проучване за период от 5 години.

3.5.3. Управление на качеството на данните

По време на всяка проследяваща визита, изследователят по това проучване, съвместно с пациента ще проверява коректността на данните, попълнени в анкетната карта. При наличие на неясноти и затруднения при попълването същите ще бъдат отстранявани и анализирани.

4. Защита правата на пациентите

4.1. Информация за пациентите и Информирано съгласие

Личните данни на пациентите, включени в това фармакоепидемиологично проучване ще бъдат защитени, като на анкетната карта и последващите публикации няма да се отразят имената им, а ще се използват инициали. Информираното съгласие, което се използва в проучването е изработено съгласно българските регулаторни изисквания и законовите разпоредби. Изследователят декларира, че всеки пациент или неговия/нейния законен представител е напълно информиран за естеството и целите на проучването, както и за възможните рискове, свързани с участието му. Изследователят ще получи подписано Информирано съгласие от пациента или неговия/нейния законен представител преди започване на всички дейности по това проучване. Изследователят ще съхранява оригиналната форма на подписаното Информирано съгласие на всеки пациент (*Виж т.9 Приложения към дисертационния труд*).

4.2. Оттегляне на пациенти от проучването

Всеки пациент може да оттегли съгласието си за участие в проучването по собствено желание по всяко време, или да отпадне по преценка на изследователя. След отпадането на пациент от проучването допълнителна информация за него няма да се събира, а получените данни преди оттегляне на Информираното му съгласие могат да се използват и съхраняват от изследователя.

4.3. Провеждане на проучването в съответствие с етичните стандарти

Настоящото проучване ще се проведе съгласно законовите и регулаторните изисквания и приетите изследователски практики, описани в Добра Фармакоепидемиологична Практика на Международното Общество по Фармакоепидемиология (ISPE), Добра Епидемиологична Практика на Международната Епидемиологична Асоциация, Международни Етични насоки за Фармакоепидемиологични Проучвания на Съвета за Международни Организации на Медицинските Науки (CIOMS), Европейската Агенция по Лекарствата (EMA), Ръководство по Методологични Стандарти във

Фармакоепидемиологията на Европейската Мрежа от Центрове за Фармакоепидемиология и Лекарствена Безопасност.

5. Нежелани лекарствени реакции

Изследователят по това проучване не е ангажиран с докладването на сериозните нежелани лекарствени реакции в Изпълнителната Агенция по Лекарствата и ЕМА. Тази задача остава в компетенциите на наблюдаващия ревматолог и лекуващия лекар. Това условие не освобождава изследователя от задължението за докладване в случаи, когато изследователят е първият медицински специалист, уведомен за изявата на НЛР.

5.1. Дефиниции за нежелани лекарствени реакции

Посочени в уводната част на дисертационния труд- стр.9.

5.2. Изисквания и срокове за докладване

Съгласно ЗЛПХМ. [403]

5.3. Референтни документи за безопасност

ЗЛПХМ, Кратки характеристики на лекарствени продукти и Публични оценъчни доклади- Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Rituximab, Methotrexate.

Използвана литература: [1, 2, 3, 4, 5, 6, 402, 403].

6. Съобщаване и публикуване на резултатите от проучването

Резултатите от настоящото фармакоепидемиологично проучване ще бъдат публикувани в дисертационния труд на изследователя и в специализирани научни издания.

7. Референции

Кратки характеристики на лекарствени продукти и Публични оценъчни доклади- Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Rituximab, Methotrexate.

Използвана литература: [1, 2, 3, 4, 5, 6, 402, 403].

8. Списък на таблици и фигури

Таблици №№ 9, 10 и 11.

10. Приложения

10.1. Форма за Информирано съгласие

10.2. Анкетна карта на пациента – видовоспецифични анкетни карти за различните лекарствени продукти: Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Rituximab.

10.3. Критерии на НЗОК за лечение с биологични лекарствени продукти (Приложение 1А, 1В, 1Г или 1Д от Изисквания на НЗОК при издаване на протоколи за провеждане на лечение на умерен до тежък активен серопозитивен ревматоиден артрит, активен ювенилен артрит, активен и прогресиращ псориатичен артрит и тежък активен анкилозиращ спондилит с биологични антиревматични лекарствени продукти на болни над 18 годишна възраст в извънболничната помощ). [398]

4.1.4. Материали по Задача № 4

Ще направим сравнителен анализ на получените резултати и данни от Задачи 2 и 3 чрез различни дескриптивни статистически методи: определяне на средна аритметична (като мярка на централна тенденция), мода, медиана, стандартно отклонение (като мярка на разсейването), доверителен интервал. Ще бъде направен и вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум, сравняване на средни величини при нормално разпределение, сравняване на средни величини в отсъствие на нормално разпределение, сравняване на относителни дялове.

4.2. МЕТОДИ

Използваните методи в дисертационния труд най-общо могат да бъдат определени като общи методи, специфични методи, статистически, фармакоепидемиологични и други.

4.2.1. Фармакоепидемиологични методи:

Представяват епидемиологични методи, използвани за нуждите на фармакоепидемиологията, която изучава употребата и ефектите на лекарствата върху голяма група хора. Най-често използваните в практиката фармакоепидемиологични проучвания, според дизайна са:

1. Рандомизирано клинично проучване.

Това е единственият дизайн, който позволява да се контролират непознати или неизмерими фактори, които могат да повлияят изхода от терапията. Основен недостатък е изключително високата цена.

2. Кохортно проучване.

Този вид проучване позволява да се изучат няколко различни резултата едновременно при еднократна експозиция, особено при относително нечеста експозиция.

При кохортните проучвания се отграничават групи от индивиди от определена популация, които се проследяват за определен период от време и се търсят различията в крайните резултати. Този вид фармакоепидемиологични проучвания се използват основно за сравнение между експонирани и неекспонирани пациенти, въпреки, че могат да послужат и за сравнение на една експозиция с друга. Налице е много ниска вероятност за грешка при селекцията, също така могат да се получат честотни данни. Кохортните проучвания могат да се провеждат проспективно или ретроспективно. Ако този вид проучване се планира и провежда проспективно може да отнеме години до завършването му. Проспективните кохортни проучвания не притежават спорната валидност на ретроспективно получените данни. Този вид проучвания са особено полезни в постмаркетинговото проследяване на лекарствената безопасност на новорегистрираните лекарствени продукти.

3. Проучване случай-контрола.

При този вид проучвания се сравняват случаи с определено заболяване с контроли без заболяване, като се търсят различията в предшестващите експозиции.

Проучването позволява да се изучат няколко експозиции едновременно, най-често се прилага за анализиране и изучаване на нечести заболявания. От логистична гледна точка това проучване е по-лесно, по-бързо и по-евтино. Основни проблеми са контролът при селекцията и възможността да се получат отклонения в данните за експозицията.

4. Анализи на дългосрочни тенденции.

Този вид проучвания дава възможност за бърза проверка на хипотези, но се използват сборни групови данни, а не индивидуални. Основен недостатък при тези проучвания е липсата на контрол върху променливите, които могат да доведат до грешка.

5. Серии от случаи.

Сериите позволяват лесно определяне на честота и честотни параметри. Не съществува обаче контролна група, поради което не могат да се използват за проверка на хипотези. Този вид проучвания позволяват да се опишат клинично

съответното заболяване или пациентите, които получават определена експозиция.

6. Докладвани случаи.

Това е евтин и лесен метод за изграждане на хипотеза, без да може да се използва за тестване на хипотези. Много рядко е възможно докладван случай да позволи твърдение за причинно-следствена връзка. Изключение може да бъде например когато изходът е изключително рядък и характерен за експозицията и е известно, че има вероятност да бъде предизвикан от експозиционния фактор, дори когато данните за експозиция са неясни. Друго изключение е когато е известен ходът на определено заболяване и лечението предизвиква видима промяна в хода на болестта.

4.2.2. Анализ на ретроспективни данни от информационни регистри на Комисията за издаване на Протоколи IA за лечение с биологични лекарствени продукти при Клиника по ревматология към Катедра по вътрешни болести на МФ на МУ-София.

Създаването на регистрите, анализирането и отчитането на данните за безопасност на биологичните продукти е направено в съответствие с изискванията на EULAR.[254]

4.2.3. Анализ на данни от проспективно проучване на видовете, честотата и тежестта на установените нежелани лекарствени реакции за периода март 2015 г. – октомври 2016 г. при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, които ще провеждат лечение с биологични лекарствени продукти.

Докладваните случаи, сериите от случаи, анализите на дългосрочни тенденции, проучванията случай-контрола и кохортните се основават на обсервационни дизайни на проучвания или неекспериментални дизайни. В тези случаи изследователят не контролира лечението на пациентите, а наблюдава и оценява резултатите. Случай-контрола, кохортните и рандомизираните клинични изпитвания могат да се обединят под наименованието аналитични изпитвания. Те позволяват да бъде проверена дадена хипотеза.

4.2.4. Документален метод:

Анализ на данни от специализирана литература, материали, публикации, епикризи за провеждано лечение, медицинска документация, клинични и лабораторни изследвания и др.

4.2.5. Беседа:

С всички пациенти, явили се за издаване на Протоколи за лечение с БЛП е провеждана персонална беседа за проверка и допълване на истинността на медицинската документация и събиране на допълнителна информация.

4.2.6. Статистически методи и методи за обработване на емпирични данни:

4.2.6.1. Дескриптивен анализ:

- Средна аритметична – мярка на централната тенденция
- Мода – мярка на централната тенденция
- Медиана – мярка на централната тенденция
- Стандартно отклонение – мярка на разсейването
- Доверителен интервал – интервална оценка

4.2.6.2. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум, мода. Ще се използва Т-критерий на Student за сравняване на средни величини при нормално разпределение. Ще се проведе диагностичен анализ за проверка на разлика в изчислени емпирични относителни дялове. Получените резултати ще се верифицират и потвърждават и с алтернативни оценки на емпиричните нива на значимост (Clopper-Pearson method), които не зависят от традиционните такива, базиращи се на апроксимации.

За оценка на нивото на значимост на определените емпирични характеристики ще използваме базираните на предположения нива, относно разпределението на тестваните признаци. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика ще се сравняват с тази гранична стойност от 0.05. Ако тя е по-малка от 0.05, тествания ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0.05, тествания ефект се приема за статистически незначим.

Резултатите от проведените анализи се представят чрез:

- Честотни таблици – едномерни таблици на честотно разпределение:
 - Абсолютни честоти – определяне на броя на единиците в отделно взета група;
 - Относителни честоти – определяне на структура чрез относителни дялове и на разновидността на признаците, характеризиращи различните параметри.
- Двумерни таблици на честотното разпределение (крос-табулация) между категорияните величини.

4.2.6.3. Графичен анализ и изображения, за визуализация на получените резултати, са осъществени с програмни продукти Microsoft Excel и Power Point..

4.2.6.4. Въвеждането на данните, тяхната първоначална обработка, графичното представяне и статистическите изчисления са направени със SPSS версия 16.0.

5. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА

5.1. Сравнителен анализ на нежеланите лекарствени реакции, установени в предрегистрационният период, съгласно Кратките характеристики на биологичните лекарствени продукти, притежаващи терапевтични показания – лечение на възпалителни ставни заболявания.

През последните години чрез промени на съществуващите научни ръководства и създаването на нови, по различни нозологични единици се провежда целенасочена научно-регулаторна политика за увеличаване на продължителността на клиничните изпитвания, увеличаване на минималния брой пациенти и здрави доброволци включвани в клиничните изпитвания с цел установяването на по-убедителни доказателства, както за ефикасност, така и за безопасност.

Основните понятия, с които борави лекарствената безопасност посочихме в уводната част – стр.9.

Освен определянето на вида НЛР, от особено значение за клиничната практика е определянето на Честотата на изява на НЛР и Системо-органното разпределение на НЛР.

Под „**честота**” се разбира брой пациенти, за които се очаква да получат конкретна НЛР. Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на т. нар. Системо-органна класификация по MedDRA (**SOC MedDRA** – System organ class of Medical Dictionary for Regulatory Activities) [373].

В зависимост от честотата им на изява НЛР се класифицират, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); (засягат повече от 1 на 10 пациенти)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); (засягат по-малко от 1 до 10 пациенти на всеки 100)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); (засягат от 1 до 10 пациенти на всеки 1 000)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); (засягат от 1 до 10 пациенти на всеки 10 000)

Много редки ($< 1/10\ 000$), (засягат по-малко от 1 на 10 000 души)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Видовете нежелани лекарствени реакции също се класифицират и систематизират по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0 – т. е. НЛР се типизират по органи и системи и за всяка система от органи, нежеланите реакции се изброяват със съответната им честота, например:

Сърдечни нарушения:

Много чести

Чести

Нечести

Редки

Много редки

С неизвестна честота

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много чести

Чести

Нечести

Редки

Много редки

С неизвестна честота

Хепатобилиарни нарушения:

Много чести

Чести

Нечести
Редки
Много редки
С неизвестна честота и т.н.

Въпреки това, поради малкия брой индивиди, участващи в клинични изпитвания I, II и III фаза нежеланите лекарствени реакции с ниска честота (нечести, редки, много редки, с неизвестна честота) на поява обичайно не могат да се регистрират. Идентифицирането на НЛР с ниска честота е възможно едва след разрешаването за употреба, т.е. в пострегистрационния период и в клинични изпитвания IV фаза.

Ще направим сравнителен анализ на нежеланите лекарствени реакции, установени в предрегистрационния период, съгласно Кратките характеристики на биологичните лекарствени продукти, притежаващи терапевтични показания – лечение на възпалителни ставни заболявания и клиничните серии от случаи по отношение на вид, честота и тежест за периода юни 2010 г. – юни 2013 г., така както са посочени в т. 5.2.

Пациентите с пригодни данни за анализ, включени в сериите от случаи по реда на **Задача № 2** са провеждали лечение с 5 (пет) вида лекарствени продукти:

1. **Enbrel** с INN Etanercept и АТС код L04AB01;
2. **Humira** с INN Adalimumab и АТС код L04AB04;
3. **Simponi** с INN Golimumab и АТС код L04AB06;
4. **Cimzia** с INN Certolizumab pegol и АТС код L04AB05;
5. **Mabthera** с INN Rituximab и АТС код L01X C02.

5.1.1. Обобщение на профила на безопасност на Enbrel

При клиничните проучвания при възрастни и от постмаркетинговия опит са установени следните нежелани лекарствени реакции:

Инфекции и инфестации:

Много чести: Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)

Нечести: Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис и паразитна инфекция)

Редки: Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции и *Legionella*)

С неизвестна честота: *Listeria*, реактивиране на хепатит Б

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи):

Нечести: Немеланомен кожен рак

Редки: Лимфом, меланом

С неизвестна честота: Левкемия, Меркел-клетъчен карцином

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Нечести: Тромбоцитопения

Редки: Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения

Много редки: Апластична анемия

Нарушения на имунната система:

Чести: Алергични реакции

Нечести: Системен васкулит (включително васкулит позитивен за антитела срещу

неутрофилите в цитоплазмата)

Редки: Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм), саркоидоза

С неизвестна честота: Синдром на активиране на макрофагите, влошаване на симптомите на дерматомиозит

Нарушения на нервната система:

Редки: Гърчове. Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит

Много редки: Случаи на периферна демиелинизация, включително синдром на Guillain-Barre, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия

Нарушения на очите:

Нечести: Увеит, склерит

Сърдечни нарушения:

Редки: Влошаване на застойната сърдечна недостатъчност

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: Интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза)

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: Повишени чернодробни ензими, автоимунен хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Сърбеж

Нечести: Ангиоедем, уртикария, обрив, псориазиформен обрив, псориазис (включително нов пристъп или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)

Редки: Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе

Много редки: Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: Подостър кожен лупус еритематодес, дискоиден лупус еритематодес, лупус-подобен синдром

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)

Чести: Треска

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане. Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за Etanercept. TNF-антагонисти, като Etanercept, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекцията и рак.

Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с Etanercept. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на Etanercept са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом). Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за

апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на Etanercept. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус и васкулит.

5.1.2. Обобщение на профила на безопасност на Humira

Adalimumab е изследван в основни контролирани и отворени проучвания при 8 152 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, както и пациенти с анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС, псориазис, болестта на Crohn, улцерозен колит и псориазис. Данните се базират на основните контролирани проучвания, обхващащи 5 312 пациенти, получаващи Adalimumab и 3 133 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период и спонтанните съобщения.

НЛР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба са:

Инфекции и инфестации

Много чести: Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)

Чести: Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции

Нечести: Неврологични инфекции (включително вирусен менингит), опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от *Mycobacterium avium complex*), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Чести: Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином), доброкачествени неоплазми

Нечести: Лимфом, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом

Редки: Левкемия

С неизвестна честота: Хепато-спленален Т-клетъчен лимфом, Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия

Чести: Левкоцитоза, тромбоцитопения

Нечести: Идиопатична тромбоцитопенична пурпура

Редки: Панцитопения

Нарушения на имунната система

Чести: Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)

Нечести: Саркоидоза

Редки: Анафилаксия

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Повишение на липидите

Чести: Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация

Психични нарушения

Чести: Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Чести: Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания

Нечести: Мозъчно-съдови инциденти, тремор, невропатия

Редки: Множествена склероза, демиелинизираци нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré)

Нарушения на очите

Чести: Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите

Нечести: Диплопия

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: Вертиго

Нечести: Глухота, тинитус

Сърдечни нарушения

Чести: Тахикардия

Нечести: Миокарден инфаркт, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност

Редки: Сърдечен арест

Съдови нарушения

Чести: Хипертония, зачервяване, хематом

Редки: Аневризма на аортата, оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Астма, диспнея, кашлица

Нечести: Белодробен емболизъм, интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив

Редки: Белодробна фиброза

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Коремна болка, гадене и повръщане

Чести: Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, *sicca syndrome* (сухота в устата)

Нечести: Панкреатит, дисфагия, оток на лицето

Редки: Перфорация на червата

Хепатобилиарни нарушения

Много чести: Повишение на чернодробните ензими

Нечести: Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина

Редки: Хепатит, реактивация на хепатит Б, аутоимунен хепатит

С неизвестна честота: Чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Обрив (включително ексфолиативен обрив)

Чести: Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис), уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция, пруритус

Нечести: Нощно изпотяване, поява на белези

Редки: Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, кожен васкулит

С неизвестна честота: Влошаване на симптомите на дерматомиозита

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много често: Мускулно-скелетна болка

Чести: Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)

Нечести: Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес

Редки: Лупус-подобен синдром

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: Увреждане на бъбреците, хематурия

Нечести: Никтурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много често: Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)

Чести: Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия

Нечести: Възпаление

Изследвания

Чести: Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: Нарушено заздравяване

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка. Докладвани са и сериозни нежелани реакции за Adalimumab. TNF-антагонистите, като Adalimumab засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак. Фатални и живото-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепатоспленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на Adalimumab. Докладвани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демиелинизиращи заболявания и съобщения за лупус, свързани с лупус състояния и синдром на Stevens-Johnson. Нежеланите събития при педиатрични пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с наблюдаваните при възрастни пациенти.

Делът на пациентите, които са преустановили лечението си поради нежелани събития по време на двойнослепия, контролиран период на основните проучвания е 6,1% при пациентите, приемащи Adalimumab и 5,8% при пациентите, лекувани с контрола.

5.1.3. Обобщение на профила на безопасност на Simponi

НЛР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на Golimumab в света са описани, както следва:

Инфекции и инфестации

Много чести: Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)

Чести: Бактериални инфекции (като целулит), инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции, абсцес

Нечести: Сепсис, включително септичен шок, опортюнистични инфекции (като инвазивни гъбични инфекции (хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза), бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), бактериален артрит, пиелонефрит

Редки: Реактивация на вируса на хепатит Б, туберкулоза, инфекциозен бурсит

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени

Нечести: Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)

Редки: Лимфом, левкемия, меланом

С неизвестна честота: Меркел-клетъчен карцином, хепатолиенален Т-клетъчен лимфом

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Анемия

Нечести: Левкопения, тромбоцитопения, панцитопения

Редки: Апластична анемия

Нарушения на имунната система

Чести: Алергични реакции (бронхоспазъм, свръхчувствителност, уртикария), позитивиране на автоантитела

Редки: Сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит (системен), саркоидоза

Нарушения на ендокринната система

Нечести: Тиреоидни нарушения (като хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и ендемична гуша)

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите

Психични нарушения

Чести: Депресия, безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: Замайване, главоболие, парестезия

Нечести: Нарушено равновесие

Редки: Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), дисгеузия

Нарушения на очите

Нечести: Нарушения на зрението (като замъглено зрение и намалена зрителна острота), конюнктивит, алергия на очите (като сърбеж в очите и дразнене)

Сърдечни нарушения

Нечести: Аритмия, исхемични коронарни нарушения

Редки: Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща)

Съдови нарушения

Чести: Артериална хипертония

Нечести: Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), зачервяване на лицето

Редки: Феномен на Raynaud

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност)

Нечести: Интерстициална белодробна болест

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене, стомашно-чревни възпалителни нарушения (като гастрит и колит), стоматит

Нечести: Констипация, гастроезофагеална рефлуксна болест

Хепатобилиарни нарушения

Чести: Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспаргат аминотрансферазата

Нечести: Холелитиаза, чернодробни нарушения

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Пруритус, обрив, алопеция, дерматит

Нечести: Псориазис (ново появил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария

Редки: Екسفолация на кожата, васкулит (кожен)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: Лупус-подобен синдром

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Нарушения на пикочния мехур, бъбречни нарушения

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Нарушения на гърдите, менструални нарушения

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Пирексия, астения, реакция на мястото на инжектиране (като еритем на мястото на инжектиране, уртикария, индурация, болка, кръвонасядане, пруритус, дразнене, и парестезия), дискомфорт в областта на гръдния кош

Редки: Забавено зарастване на рани

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Чести: Фрактури на костите

През контролирания период на основните изпитвания за РА, ПсА, АС и улцерозен колит, инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана лекарствена реакция, която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с Golimumab в сравнение с 10,7% при контролните пациенти. Най-сериозните НЛР, съобщени за Golimumab, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, лимфом, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром) и хематологични реакции.

5.1.4. Обобщение на профила на безопасност на Cimzia

Нежеланите реакции, съобщавани по време на клиничните изпитвания при ревматоиден артрит и случаи от пост-маркетинговата употреба, поне възможно свързани с Cimzia, са представени според тяхната честота и системно-органи класове.

Инфекции и инфестации

Чести: Бактериални инфекции (включително абсцес), вирусни инфекции (включително херпес, папиломавирус и инфлуенца)

Нечести: Сепсис (включително мултиорганична недостатъчност, септичен шок) туберкулоза, гъбични инфекции (включително опортюнистични)

Неоплазми – доброкачествени и злокачествени (включително кисти и полипи)

Нечести: Злокачествени заболявания на кръвта и лимфната система (включително лимфом и левкемия), солидни тумори на органите, немеланомни карциноми на кожата, преканцерозни лезии (включително левкоплакия на устната кухина, меланоцитен невус), доброкачествени тумори и кисти (включително кожен папилом)

Редки: Гастроинтестинални тумори, маланом

С неизвестна честота: Меркел-клетъчен карцином

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Еозинофилни нарушения, левкопения (включително неутропения, лимфопения)

Нечести: Анемия, лимфаденопатия, тромбоцитопения, тромбоцитоза

Редки: Панцитопения, спленомегалия, еритроцитоза, нарушение в морфологията на белите кръвни клетки

Нарушения на имунната система

Нечести: Васкулити, лупус еритематозус, лекарствена свръхчувствителност (включително анафилактичен шок), уртикария, алергични състояния, положителни автоантитела

Редки: Ангионевротичен оток, саркоидоза, серумна болест, паникулит (включително еритема нудозум)

Нарушения на ендокринната система

Редки: Нарушения на щитовидната жлеза

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Електролитен дисбаланс, дислипидемия, нарушения на апетита, промяна на телното

Редки: Хемосидероза

Психични нарушения

Нечести: Тревожност и нарушения в настроението (включително свързани симптоми)

Редки: Опит за самоубийство, делир, психично увреждане

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболіе (включително мигрена), сетивни нарушения

Нечести: Периферни невропатии, замаяност, тремор

Редки: Припадък, възпаление на черепно-мозъчните нерви, нарушение на координацията или равновесието

С неизвестна честота: Множествена склероза, синдром на Гилен-Баре

Нарушения на очите

Нечести: Зрително нарушение (включително намаление на зрението), възпаление на окото и клепача, нарушение в слъзоотделянето

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Вертиго

Редки: Шум в ушите

Сърдечни нарушения

Нечести: Кардиомиопатии (включително сърдечна недостатъчност), исхемични нарушения на коронарната артерия, аритмии (включително предсърдни фибрилации), палпитации

Редки: Перикардит, артрио-вентрикуларен блок

Съдови нарушения

Чести: Хипертония

Нечести: хеморагия или кървене (произволно място), хиперкоагулация (включително тромбоза, белодробен емболизъм), синкоп, оток (включително периферен и лицев), екхимози (включително хематом, петехии)

Редки: Мозъчно-съдов инцидент, атеросклероза, феномен на Raynaud, ливедо ретикуларис, телеангиектазия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Астма и свързани симптоми, плеврален излив и симптоми, конгестия на дихателните пътища и възпаление, кашлица

Редки: Интерстициална белодробна болест, пневмонит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене

Нечести: Асцит, стомашно-чревни улцерация и перфорация, стомашно-чревно възпаление (произволно място), стоматит, диспепсия, подуване на корема, орофарингеална сухота

Редки: Одинофагия, хипермотилитет

Хепатобилиарни нарушения

Чести: Хепатит (включително повишение на чернодробните ензими),

Нечести: Хепатопатия (включително цироза), холестаза, повишение на билирубина в кръвта

Редки: Холелитиаза

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив

Нечести: Алоpecia, поява или влошаване на псориазис (включително палмо-плантарен пустулозен псориазис) и свързани с него състояния, дерматити и екзема, нарушения на потните жлези, кожни улцерации, фоточувствителност, акне, обезцветяване на кожата, суха кожа, нарушения на ноктите и нокътното легло

Редки: Кожна ексфолиация и десквамация, булозни състояния, нарушение в структурата на косъма

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни нарушения, повишение на креатин фосфокиназата в кръвта

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Бъбречно увреждане, кръв в урината, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата

Редки: Нефропатия (включително нефрит)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Нарушение на менструалния цикъл и маточно кървене (включително аменорея), нарушения от страна на гърдите

Редки: Сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Пирексия, болка (произволно място), умора, пруритус (произволно място), реакция на мястото на приложение

Нечести: Втрисане, грипоподобно заболяване, променено усещане за температура, нощно изпотяване, горещи вълни

Редки: Фистула (произволно място)

Изследвания

Нечести: Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, удължаване на времето на коагулация

Редки: Повишение на пикочната киселина в кръвта

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Нечести: Кожни наранявания, нарушено заздравяване

Сimzia е изследвана при 4 049 пациенти с ревматоиден артрит в контролирани и отворени изпитвания в продължение до 92 месеца. Посочените данни за НЛР са главно

на базата на плацебо контролирани изпитвания, включващи 2 965 пациенти, приемали Cimzia и 1 137 пациенти, приемали плацебо по време на контролирания период. В плацебо-контролираните изпитвания пациентите, приемали Cimzia, са имали около 4 пъти по-голяма продължителност на експозиция в сравнение с групата на плацебо.

Процентът на пациентите, прекъснали лечението поради нежелани събития по време на контролираните изпитвания, е 4,4% при пациентите на лечение с Cimzia и 2,7% при пациентите, приемали плацебо.

Най-честите нежелани реакции принадлежат към системно-органичните класове „Инфекции и инфестации“, съобщавани при 14,4% от пациентите на Cimzia и 8,0% от пациентите на плацебо, „Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение“, съобщавани при 8,8% от пациентите на Cimzia и 7,4% от пациентите на плацебо и „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“, съобщавани в 7,0% от пациентите на Cimzia и 2,4% от пациентите на плацебо.

Профилът на безопасност при пациенти с анкилозиращ спондилоартрит и при пациенти с псориазичен артрит, лекувани с Cimzia, е бил в съответствие с профила на безопасност при ревматоиден артрит.

5.1.5. Обобщение на профила на безопасност на Mabthera

Общият профил на безопасност на Mabthera при ревматоиден артрит се основава на данни от пациентите от клиничните изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение. Профилът на безопасност на Mabthera при пациенти с тежък ревматоиден артрит е обобщен в разделите по-долу. По време на клиничните изпитвания повече от 3 100 пациенти са получили най-малко един курс на лечение и са проследени в продължение на период от 6 месеца до над 5 години; приблизително 2 400 пациенти са получили два или повече курса на лечение, като над 1 000 са преминали 5 или повече курса. Информацията за безопасност, събрана по време на постмаркетинговия опит, отразява очаквания профил на нежелани реакции, наблюдавани по време на клиничните изпитвания с Mabthera. Пациентите са получили 2 x 1 000 mg Mabthera, разделени от интервал от две седмици, добавен към Methotrexate (10-25 mg седмично). Инфузиите с Mabthera са прилагани след интравенозна инфузия на 100 mg Methylprednisolon; пациентите са получавали също и Prednisone перорално в продължение на 15 дни. Най-честите нежелани реакции, за които се счита, че са свързани с приемането на Mabthera, са реакции, свързани с инфузията (infusion related reactions IRRs). Общата честота на IRRs по време на клиничните изпитвания е 23 % при първата инфузия, като намалява при последващите инфузии. Сериозните IRRs са нечести (при 0,5% от пациентите) и са наблюдавани предимно по време на началния курс. Освен нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания на Mabthera при пациенти с РА, по време на постмаркетинговия период се съобщава за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) и реакция, подобна на серумна болест.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания или на постмаркетинговото наблюдение, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит, получаващи MabThera:

Инфекции и инфестации

Много чести: Инфекция на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища

Чести: Бронхит, синусит, гастроентерит, tinea pedis

Много редки: ПМЛ, реактивиране на хепатит Б

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Неутропения

Редки: Късна неутропения

Много редки: Реакция, подобна на серумна болест

Сърдечни нарушения

Редки: Ангина пекторис, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт

Много редки: Предсърдно трептене

Нарушения на имунната система

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции, свързани с инфузията (хипертония, гадене, обрив, пирексия, сърбеж, уртикария, дразнене в гърлото, горещи вълни, хипотония, ринит, ригор, тахикардия, умора, орофарингеална болка, периферен оток, еритем)

Нечести: Реакции, свързани с инфузията (генерализиран оток, бронхоспазъм, хрипове, оток на ларинкса, ангионевротичен оток, генерализиран сърбеж, анафилаксия, анафилактоидна реакция)

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Хиперхолестеролемия

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболіе

Чести: Парестезия, мигрена, замайване и ишиас

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: алопеция

Много редки: Токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), синдром на Stevens-Johnson

Психични нарушения

Чести: Депресия, тревожност

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диспепсия, диария, гастро-езофагеален рефлукс, разязвявания на устата, болка в горните отдели на корема

Нарушения на мускулно-скелетната система

Чести: Артралгия/мускулно-скелетна болка, остеоартрит, бурсит

Изследвания

Много чести: Понижени нива на IgM

Чести: Понижени нива на IgG

Многократните курсове на лечение с Rituximab са свързани с профил на НЛР, подобен на наблюдавания след първата експозиция. Честотата на всички НЛР след първата експозиция на Rituximab е най-висока през първите 6 месеца и намалява след това. Те включват предимно IRRs (най-чести през първия курс на лечение), обостряне на РА и инфекции, като всички те са най-чести през първите 6 месеца на лечение.

Най-честите НЛР след получаване на Rituximab по време на клиничните изпитвания са IRRs. При 3189 пациенти, лекувани с Rituximab, 1 135 (36 %) са получили поне една IRR, а 733/3 189 (23 %) от пациентите са получили IRR след първата инфузия на първата експозиция на Rituximab.

Честотата на IRRs намалява при всички последващи инфузии. По време на клиничните изпитвания под 1% (17/3 189) от пациентите са получили сериозна IRR.

При клиничните изпитвания не са наблюдавани смъртни случаи, дължащи се на IRRs. Премедикацията с интравенозен глюкокортикостероид значимо намалява честотата и тежестта на IRRs. При постмаркетингови условия се съобщават тежки IRRs

с фатален изход. В едно изпитване за оценка на безопасността на по-бързата инфузия на Mabthera при пациенти с ревматоиден артрит, на пациентите с умерен до тежък активен РА, които не са получили сериозна IRR по време на или до 24 часа след първата изпитвана инфузия, е било позволено да получат 2-часова интравенозна инфузия на Mabthera. Пациентите с анамнеза за сериозна реакция, свързана с инфузията, са били изключени от участие в изпитването.

5.1.6. Сравнителни анализи на данните за безопасност на цитираните биологични лекарствени продукти

Считаме данните за прекратяване на лечение поради изява на НЛР в предрегистрационния период за особено важни, поради което в табличен вид са представени публикуваните в КХП относителни дялове. Резултатите са посочени в Таблица 12.

Прави впечатление, че в КХП са посочени обобщени данни за всички проведени клинични изпитвания само за два от лекарствените продукти – Adalimumab и Certolizumab pegol.

За останалите 3 биологични лекарствени продукти не открихме данни в КХП, което считаме за сериозен недостатък на публично оповестената информация.

Таблица 12. Относителни данни за прекратяване на лечение в хода на клиничните изпитвания, поради изява на НЛР

Лекарствен продукт	Прекратяване на лечението, поради изява на НЛР в %
Etanercept	—*
Adalimumab	6,1%
Certolizumab pegol	4,4%
Golimumab	—*
Rituximab	—*

*В КХП не са посочени обобщени данни

На Таблица 13 представяме най-честите (много чести и чести) НЛР, систематизирани по Системо-органна класификация по MedDRA, версия 12.0 и разпределението по лекарствени продукти.

Таблица 13. Много чести и чести НЛР- сравнителни данни

ЛП НЛР- честота	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab pegol	Rituximab
Много чести (≥ 1/10)	1. Инфекции и инфестации 2. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	1. Инфекции и инфестации 2. Нарушения на кръвта и лимфната система 3. Нарушения на метаболизма	1. Инфекции и инфестации	Няма	1. Инфекции и инфестации 2. Нарушения на имунната система 3. Общи нарушения и ефекти на

		и храненето 4. Нарушения на нервната система 5. Хепатобилиарни нарушения 6. Нарушения на кожата и подкожната тъкан 7. Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан 8. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			мястото на приложение 4. Нарушения на нервната система 5. Изследвания
Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	1. Нарушения на имунната система 2. Нарушения на кожата и подкожната тъкан	1. Нарушения на имунната система 2. Неоплазми 3. Психични нарушения 4. Нарушения на очите 5. Нарушения на ухо и лабиринт 6. Сърдечни нарушения 7. Респираторни гръдни и медиастинални нарушения 8. Нарушения на бъбреците и пикочните пътища 9. Изследвания 10. Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	1. Нарушения на имунната система 2. Нарушения на кръвта и лимфната система 3. Психични нарушения 4. Нарушения на нервната система 5. Съдови нарушения 6. Респира - торни, гръдни и медиастинални нарушения 7. Стомашно-чревни нарушения 8. Хепатобилиарни нарушения 9. Нарушения на кожата и подкожната тъкан	1. Инфекции и инфестации 2. Нарушения на кръвта и лимфната система 3. Съдови нарушения 4. Стомашно-чревни нарушения 5. Хепатобилиарни нарушения 6. Нарушения на кожата и подкожната тъкан 7. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	1. Нарушения на кръвта и лимфната система 2. Нарушения на метаболизма и храненето 3. Нарушения на кожата и подкожната тъкан 4. Психични нарушения 5. Стомашно-чревни нарушения 6. Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

			<p>10.Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</p> <p>11.Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</p>		
--	--	--	--	--	--

Данните от анализа на НЛР показват сходен профил на безопасност между разглежданите 5 (пет) биологични лекарствени продукти, касателно много чести и чести НЛР.

Най-често установяваните нежелани лекарствени реакции са:

1. Инфекции и инфестации;
2. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение;
3. Нарушения на имунната система;
4. Нарушения на кръвта и лимфната система;
5. Нарушения на нервната система;
6. Нарушения на кожата и подкожната тъкан;
7. Психични нарушения и други.

Налице е пълна съпоставимост при много честите НЛР при всички анализирани от нас биологични лекарствени, а именно - Инфекции и инфестации и Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение. При всички продукти това са най-често засяганите органи и системи.

Изключение се установява за Certolizumab pegol – при този лекарствен продукт не се установяват никакви НЛР, които могат да бъдат определени като много чести, а обичайно установяваните при другите продукти НЛР са определени като чести.

При класифицираните като чести НЛР се установява преобладаване на НЛР определени като:

1. Нарушения на имунната система;
2. Нарушения на кожата и подкожната тъкан;
3. Нарушения на кръвта и лимфната система;
4. Психични нарушения;
5. Нарушения на нервната система.

Най-голям абсолютен дял на много чести и чести НЛР, систематизирани по органи и системи се наблюдава при:

1. Adalimumab – 18 локализации по Системо-органна класификация по MedDRA;
2. Golimumab – 12 локализации;
3. Rituximab – 11 локализации;
4. Certolizumab pegol – 7 локализации;
5. Etanercept – 4 локализации.

Направихме сравнение на получените данни за НЛР от Раздел 2.1. Част 1. ”Литературен анализ на публикуваните съобщения за нежелани лекарствени реакции, възникнали по време и след лечение на ревматологични заболявания с биологични лекарствени продукти” и Раздел 5.1. ”Сравнителен анализ на нежеланите лекарствени реакции, установени в предрегистрационния период, съгласно Кратките характеристики на биологичните лекарствени продукти, притежаващи терапевтични показания – лечение на възпалителни ставни заболявания”. Получените резултати са посочени в табличен вид, както следва:

Таблица 14. Сравнение на данни за локализация на НЛР от литературен обзор и КХП

	Най-чести научни съобщения за НЛР по литературен обзор	Най-чести НЛР по КХП
1.	Инфекции и инфестации	Инфекции и инфестации
2.	Нарушения на имунната система	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
3.	Неоплазми– доброкачествени, злокачествени и неопределени	Нарушения на имунната система
4.	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нарушения на кръвта и лимфната система
5.	Нарушения на нервната система	Нарушения на нервната система

Както вече посочихме в обзора част, по литературни данни се установява, че в пострегистрационния стадий най-чести са научните съобщения за инфекции и инфестации, а на второ място по честота на съобщаване са нарушенията на имунната система. Следват неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени.

Този факт ярко контрастира с данните от предрегистрационния период посочени в КХП, където неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени не се установяват сред първите пет най-често посочвани локализации за поява на НЛР, въпреки условността на направеното от нас сравнение.

Най-вероятната причина за това е относително краткия период на проследяване и относително кратката терапевтична експозиция.

Данните от литературния обзор не дават достатъчно и убедително основание да се ангажираме с механизма на развитието на този тип НЛР.

Както бе посочено вече, в 19 публикации общо се коментират или броя починали пациенти, конкретна причина или са представени данни за честотата на смъртните случаи в проведените проучвания. Не във всички случаи обаче е налице причинно-следствена връзка с използваното биологично лечение.

При анализа на данните от КХП на разглежданите в тази дисертация биологични лекарствени продукти, не са докладвани смъртни случаи в предрегистрационния период.

В заключение - като основен извод се налага обстоятелството, че в пострегистрационната фаза в резултат на по-дългата терапевтична експозиция развитието на имунологични нарушения и неоплазми се явяват значими НЛР, които трябва да се търсят проактивно, да се мониторира и анализират, защото те са съществена причина за компроментиране употребата на биологичните лекарствени продукти.

5.2. Анализ на видовете, честотата и тежестта на установените нежелани лекарствени реакции в ретроспективно представените клинични серии от случаи за периода юни 2010 г. – юни 2013 г. при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, провеждали лечение с биологични лекарствени продукти.

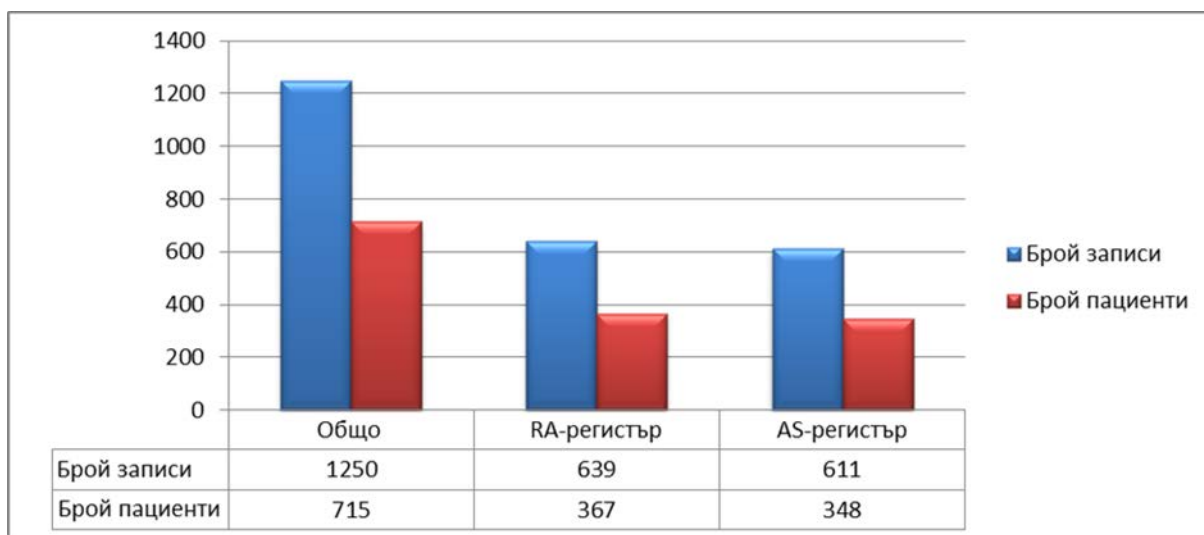
5.2.1. Анализ на данни от регистрите:

В регистрите са включени данни на пациенти за оценка на съответствието за започване на лечение с биологични лекарства и пациенти, оценявани при необходимост от продължаване на лечението с биологични лекарствени продукти. Всяка визита на пациент се записва в съответния регистър с пореден номер, независимо от това дали е иницираща или последваща и представлява една самостоятелна регистрационна единица (запис).

Регистърът на пациентите с Анкилозиращ спондилит съдържа 611 регистрационни единици като информацията за всяка една от тях е описана в 14 колони. В него са отразени данни на 348 пациенти. Регистърът на пациентите със серопозитивен Ревматоиден артрит и Псориатичен артрит съдържа 639 регистрационни единици като информацията за всяка една от тях е описана в 64 колони. В него са отразени данни на 367 пациенти.

За изследвания период общо двата регистъра съдържат 1 250 записа с данни за 715 пациента. Общият брой на регистрационните единици (записи) е по-голям от действителния брой на пациентите, чиито данни са обработени, тъй като голям брой пациенти са регистрирани повече от един път. Графичното изображение на изследваната съвкупност - регистрационни единици и брой пациенти за периода юни 2010 г. – юни 2013 г., отразени в двата регистъра е представено на Фигура 1.

Ще представим анализите на данни поотделно за двата вида регистри и съответно трите проследени заболявания.

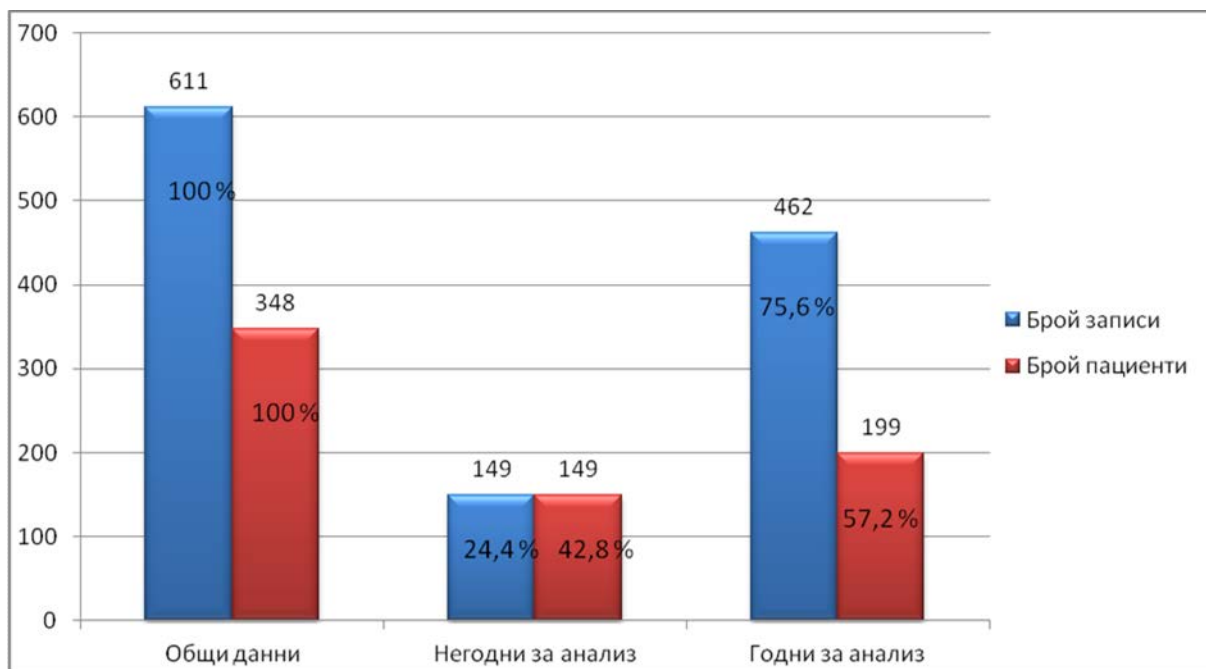


Фигура 1. Обработени регистрационни единици и съответен брой пациенти

5.2.2. Анализ на данни от Регистър на пациентите с анкилозиращ спондилит

Регистърът на пациентите с анкилозиращ спондилит включва 611 записи на данни за общо 348 болни. От общият брой пациенти, чиито данни са включени в

регистъра, 149 пациенти не са се явили за повторна оценка на състоянието след 6 месеца, какъвто е нормативно определен срок за лечение с биологични лекарствени продукти, съгласно изискванията на НЗОК и за тях фигурира само инициращ запис. Тези 149 записа няма да бъдат включвани в анализите. С оглед на горепосоченото годни за извършване на планираните ретроспективни анализи са 462 регистрационни записа, отразяващи данни за проведеното лечение при 199 пациенти. Пригодността на данните е представена графично на Фигура 2.



Фигура 2.

Под пригодни за анализ данни разбираме данните на пациенти, отговарящи на критериите за започване на биологично лечение, получили Протокол IA, започнали лечение и явявали се поне веднъж на всеки 6 месеца за оценка на ефекта от лечението или за издаване на нов протокол за продължаване на лечението.

Извършихме анализи на определените като пригодни данни по Фигура 2 по следните показатели: демографски данни - пол, възраст, възрастови групи, провеждано биологично лечение по лекарствен продукт, средна възраст на проследените пациенти и средна продължителност на проследяването им. Представяме получените резултати в табличен и графичен вид.

Таблица 15. Разпределение на пациентите с анкилозиращ спондилит по пол в абсолютна стойност и %

Пациенти с Анкилозиращ спондилит (n)	Мъже	Жени
199 (100%)	153 (76,9 %)	46 (23,1 %)

Таблица 16. Разпределение на пациентите с анкилозиращ спондилит по възрастови групи в абсолютна стойност и %; възрастови показатели

Възрастови показатели	Мъже	Жени	Общо
18-45 г.	122 (61,3 %)	27 (13,5 %)	149 (74,9%)
46-65 г.	31 (15,5 %)	18 (9,2 %)	49 (24,6%)
Над 65 г.	-	1 (0,5 %)	1 (0,5%)
Брой	153 (76,9 %)	46 (23,1 %)	199 (100,0%)
Средна	37,4	42,3	41,2
Медиана	36,0	42,0	37,0
Мода	34,0	39,0	35,0
Стандартно отклонение	14,1	15,1	12,5

Средна възраст на проследените жени в регистъра на пациенти с анкилозиращ спондилит – 42,3 г., медианната стойност е 42 години, а най-често срещаната възраст е 39 години (стандартно отклонение 15,1 години).

Средна възраст на проследените мъже в регистъра на пациенти с анкилозиращ спондилит – 37,4 г. медианната стойност е 36 години, а най-често срещаната възраст е 34 години (стандартно отклонение 14,1 години).

Получените резултати за разпределение на пациентите с анкилозиращ спондилит по пол в абсолютна стойност и процентно разпределение (%) показват, че мъжете, започнали лечение с БЛП са около 3,3 пъти повече в сравнение с жените. За възрастовата група 18-45 г. отношението мъже : жени е 4,5:1. За следващата възрастова група 46-65 г. това отношение е около 1,5:1 в полза на мъжете. По литературни данни заболяемостта от анкилозиращ спондилит е най-висока във възрастовия диапазон 16-30 г., като болестта е два пъти по-честа при мъжете. Нашите данни показват, че при мъжете с това заболяване биологичното лечение започва по-рано, на по-ранна възраст и по-често в сравнение с жените. При пациентите на възраст между 46 и 65 г. малко повече мъже провеждат лечение с БЛП отколкото жени [399].

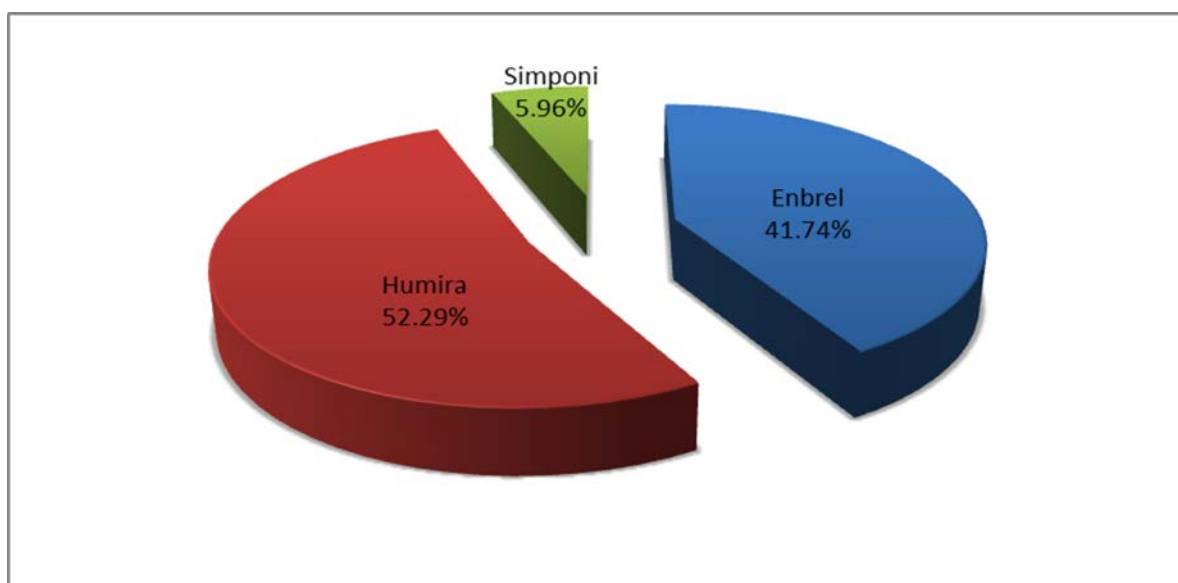
Пациентите с пригодни данни за анализ са провеждали лечение с 3 (три) вида лекарствени продукти – **Enbrel** с INN Etanercept и АТС код L04AB01; **Humira** с INN Adalimumab и АТС код L04AB04 и **Simponi** с INN Golimumab и АТС код L04AB06. Едномерното разпределение е посочено в Таблица 17, а също така е изразено графично на Фигура 3.

Общият брой на проследените пациенти е по-голям от 199, тъй като 19 пациенти са провели лечение с повече от 1 биологичен лекарствен продукт.

Таблица 17. Разпределение на пациентите по вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

Лекарствен продукт	Брой пациенти	Относителен дял %
Etanercept	91	41,7
Adalimumab	114	52,3
Golimumab	13	6,0
Общо	218	100,0

Най-голям е дялът на пациентите провеждали лечение с Adalimumab и Etanercept – представляват над 94% от проследените пациенти, като броят на пациентите провеждали лечение със Golimumab е незначителен.



Фигура 3. Относителен дял на пациентите по вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

Анализирахме разпределението на пациентите с анкилозиращ спондилит според вида и продължителността на проведеното биологично лечение (Таблица 18.)

Таблица 18. Продължителност на лечението и вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

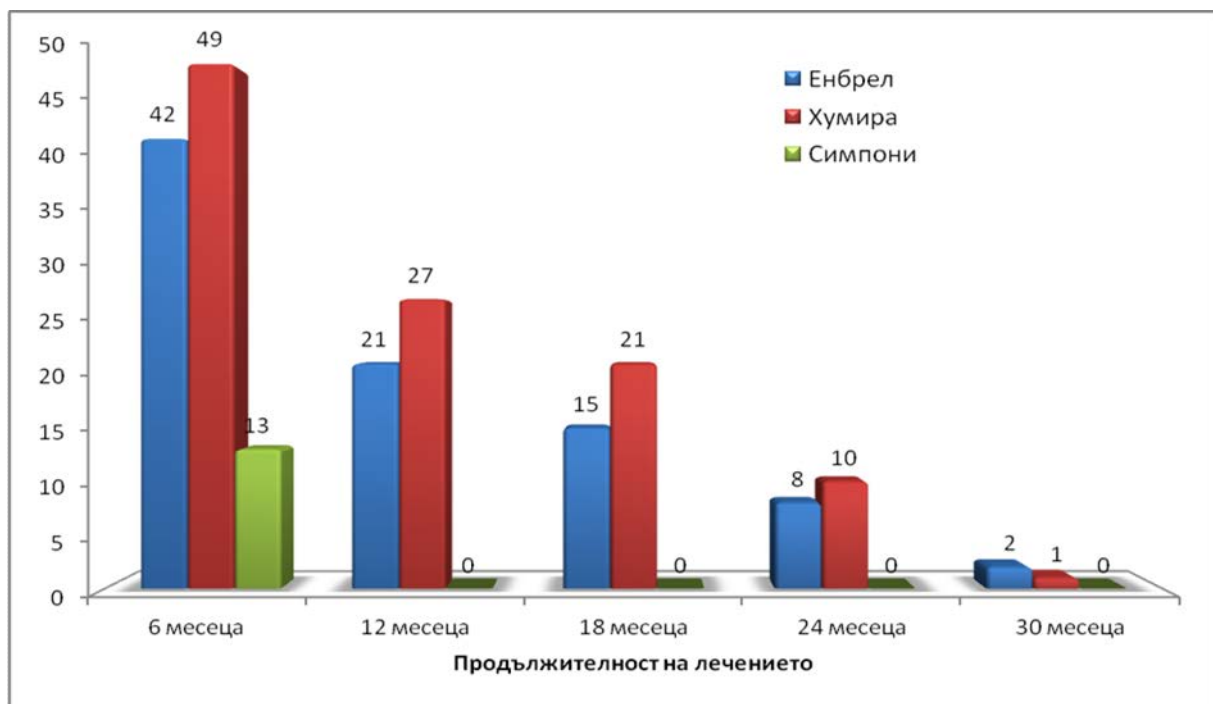
Лекарствен продукт	Продължителност на лечението					
	6 месеца	12 месеца	18 месеца	24 месеца	30 месеца	Други
Etanercept n (%) 91 (100)	42 (46,2)	21 (23)	15 (16,5)	8 (8,8)	2 (2,2)	3 (3,3)
Adalimumab n (%) 114 (100)	49 (43)	27 (23,7)	21 (18,4)	10 (8,8)	1 (0,8)	6 (5,3)
Golimumab n (%) 13 (100)	13 (100)	-	-	-	-	-

Изчислената средна продължителност на проследяване на пациентите от регистъра, провели лечение само с 1 биологичен лекарствен продукт е 11,7 месеца. Всички пациенти са провели минимум по един терапевтичен курс с продължителност от 6 месеца. По 1 шестмесечен курс на лечение са провели 104 пациенти (52,3%), а едногодишно лечение са провели 48 пациенти или 24,1% от общия брой. Броят на пациентите провели два и повече терапевтични курса намалява прогресивно, като от общия брой 199 наблюдавани пациенти само 21 (10,5%) са провели двугодишно и/или по-дълго лечение. Повече от 4 терапевтични курса се установява при 1,5 % от всички проследени пациенти.

В колона „Други” са посочени случаи (4,5% от всички пациенти), при които продължителността на лечението се различава от продължителността на стандартните терапевтични курсове.

В групата провеждала лечение с Etanercept са посочени 3 случая: 1 пациент, провел 10 месечно лечение; 1 пациент, получил алергична реакция след втората апликация на лекарствения продукт и 1 пациент, получил стенокарден пристъп след втората апликация.

В групата провеждала лечение с Adalimumab са включени: 1 пациент, провел 11 месечно лечение; 1 пациент, провел 8 месечно лечение; 1 пациент с алергична реакция след седем апликации на лекарствения продукт; 1 пациент с генерализиран кожен обрив; 1 пациент с повишени стойности на АН след първите 3 апликации и 1 пациент със сърцебиене след първите две приложения на лекарствения продукт. Продължителността на лечението с различните видове лекарствени продукти на включените в регистъра пациенти е представена в графичен вид на Фигура 4.



Фигура 4. Продължителност на лечението и брой терапевтични курсове с използваните за лечение биологични лекарства

При анализа на данните за продължителност на лечението и вида използван лекарствен продукт установихме, че при 19 пациенти е направена замяна на един БЛП с друг, а именно: 11 пациенти са провели първоначално лечение с Adalimumab, което след определен период от време е заменено с Etanercept; 2 пациенти са провели първоначално лечение с Etanercept, впоследствие заменено с Adalimumab; 5 пациенти са провели първоначално лечение с Adalimumab, впоследствие заменено с Golimumab; при 1 пациент е провеждано лечение последователно с Adalimumab, Etanercept и Golimumab.

Тези данни са класически пример за лекарствена взаимозаменяемост. Под лекарствена взаимозаменяемост се разбира замяната на референтен (оригинален) лекарствен продукт с фармацевтично-еквивалентен продукт (най-често генеричен).

При употреба на биотехнологични и високо-технологични ЛП под лекарствена взаимозаменяемост се разбира замяна на сравними терапевтични алтернативи - референтен (оригинален) лекарствен продукт с друг референтен (оригинален) лекарствен продукт, който има същите терапевтични показания или референтен (оригинален) лекарствен продукт с биоподобен лекарствен продукт. В нашето проучване няма случаи на замяна на референтен продукт с биоподобен лекарствен продукт. Теоретично причините за пристъпване към замяна на един биологичен лекарствен продукт с друг могат да бъдат систематизирани като:

1. Липса на ефективност;
2. По-малка от очакваната ефективност;
3. Изява на НЛР;
4. Комбинации от 1, 2 и 3.

Таблица 19. Възможни причини за взимане на решение и предприемане на действия за лекарствена взаимозаменяемост

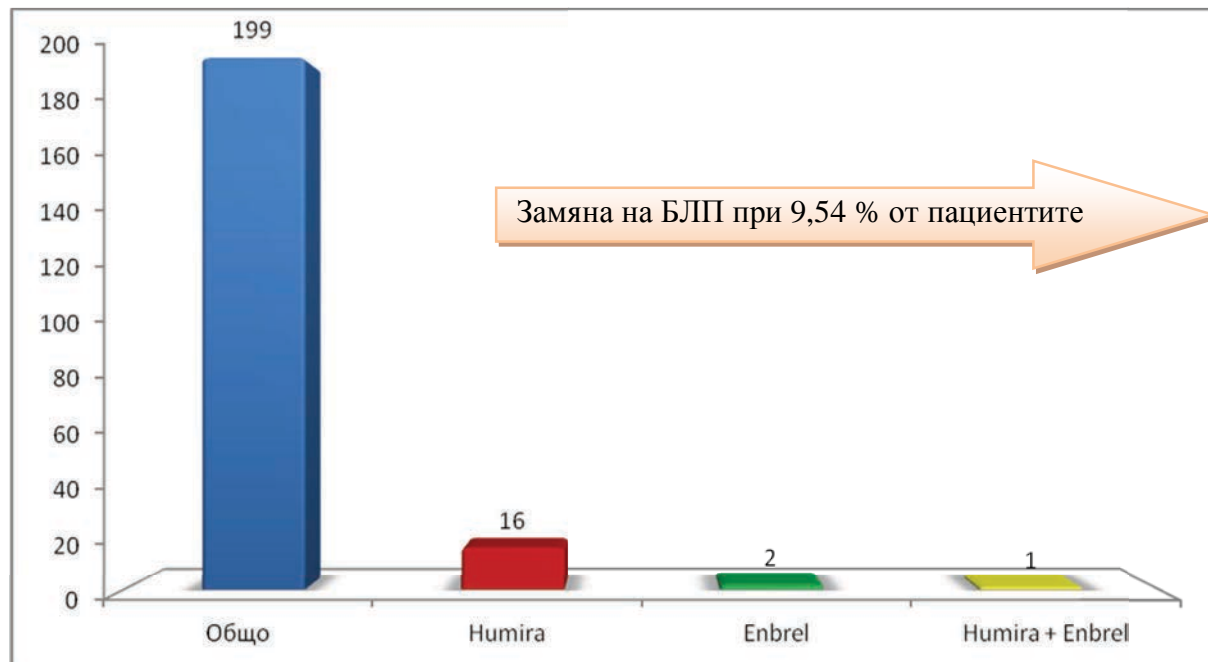
	1.Липса на ефективност	2.По-малка от очакваната ефективност	3.Изява на НЛР
Вариант 1	+	-	-
Вариант 2	-	+	-
Вариант 3	-		+
Вариант 4	+	+ (-)	+

Случаите на замяна на използвания за лечение биологичен лекарствен продукт с друг биологичен продукт са обобщени в Таблица 20.

Таблица 20. Случаи на замяна на един БЛП с друг

№	Описание
1.	Провеждано е 18 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е включен Etanercept
2.	Провеждано е 6 месечно лечение с Adalimumab , спряно поради поява на псориазични лезии по дланите. Включен е Etanercept
3.	Поява на алергична реакция с оток на лицето и обрив по тялото на 7-ма апликация на Adalimumab . Започнат е Etanercept
4.	Провеждано е 6 месечно лечение с Adalimumab . Поради липса на ефективност е включен Etanercept
5.	Провеждано е 8 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е започнат Etanercept
6.	Провеждано е 12 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е започнат Etanercept
7.	Провеждано е 11 месечно лечение с Adalimumab с много добър ефект. Лечението е спряно по финансови причини. По-късно е започнат Etanercept

8.	Провеждано е 12 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е включен Etanercept
9.	Провеждано е 24 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е започнат Etanercept
10.	Провеждано е 6 месечно лечение с Adalimumab . Поради липса на ефективност е включен Etanercept
11.	Провеждано е 24 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е започнат Etanercept
12.	Провеждано е 12 месечно лечение с Etanercept . Поради изчерпан ефект е включен Adalimumab
13.	Провеждано е 10 месечно лечение с Etanercept . Поради изчерпан ефект е включен Adalimumab
14.	Провеждано е 12 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е започнат Golimumab
15.	Провеждано е 6 месечно лечение с Adalimumab . Поради липса на ефективност е включен Golimumab
16.	Провеждано е 6 месечно лечение с Adalimumab . Поради липса на ефективност е започнат Golimumab
17.	Провеждано е 24 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е включен Golimumab
18.	Провеждано е 12 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е започнат Golimumab
19.	Провеждано е 6 месечно лечение с Adalimumab . Поради НЛР е включен Etanercept за 12 месеца, но ефектът е изчерпан и е включен Golimumab



Фигура 5. Замяна на един БЛП с друг

Делът на пациентите, при които е направена замяна на един БЛП с друг е 9,54%. При 15 пациенти причина за замяната на БЛП е изчерпан терапевтичен ефект или липса на ефективност. При 3 пациенти причина за замяна на лечението е изява на НЛР, като при 1 от тях е направена първа промяна на биологичното лечение в следствие изява на

иридоциклити. След 12 месечно лечение е преценено, че ефектът на втория лекарствен продукт е изчерпан и е препоръчано преминаване към 3-ти биологичен продукт. Нямаме по-нататъшна информация за този пациент. При 1 болен е провеждано лечение с Adalimumab 11 месеца, което е спряно по финансови причини. След преценка на състоянието на болния е взето решение да се започне лечение с Etanercept, което е проследено за НЛР в продължение на 6 месеца.

При 21 пациенти лечението с БЛП е прекратено. Причините за прекратяване са изброени в Таблица 21 и могат да бъдат групирани по следния начин: 1. Прекратяване на биологично лечение поради изява на нежелана лекарствена реакция; 2. Прекратяване на лечението поради липса или незадоволителна ефективност; 3. Други причини.

Таблица 21. Случаи, при които биологичното лечение е прекратено

№	Описание
1.	След 6 месечно лечение с Adalimumab е установена активна белодробна туберкулоза
2.	След 12 месечно лечение с Adalimumab се появява генерализиран еритемо-макуло-папулозен обрив
3.	18 месечно лечение с Adalimumab , оценено като загубило ефективност
4.	6 месечно лечение с Adalimumab , оценено като неефективно
5.	След 12 месечно лечение с Adalimumab се появяват рецидивиращи иридоциклити
6.	6 месечно лечение със Golimumab , оценено като неефективно
7.	След 6 месечно лечение с Adalimumab се появяват рецидивиращи иридоциклити, лечението е спряно. Проведено е 12 месечно лечение с Etanercept , ефективността е оценена като незадоволителна, заменено е с Golimumab
8.	12 месечно лечение с Adalimumab , оценено като неефективно
9.	По време на лечение с Etanercept се появяват стенокардни пристъпи
10.	След втората апликация на Etanercept се появява изразена алергична реакция на мястото на приложение
11.	По време на лечение с Adalimumab се появява генерализиран кожен обрив
12.	Поява на дивертикулит по време на лечение с Etanercept
13.	По време на лечение с Adalimumab се появява АХ след 3 – та апликация
14.	Поява на сърцебиене след втората апликация на Adalimumab
15.	По време на лечение с Etanercept - възпаление на етмоидалния и сфеноидалния синуси и увеличени шийни лимфни възли
16.	След 6 месечно лечение с Etanercept е диагностицирана латентна туберкулоза
17.	Отказ от по-нататъчно лечение с БЛП поради желание за майчинство/ бащинство
18.	Отказ от по-нататъчно лечение с БЛП поради желание за майчинство/ бащинство
19.	Отказ от по-нататъчно лечение с БЛП поради желание за майчинство/ бащинство
20.	Отказ от по-нататъчно лечение с БЛП поради желание за майчинство/ бащинство
21.	Биологичното лечение се прекратява поради постигната клиничко-лабораторна ремисия на заболяването

На голяма част от пациентите е препоръчано продължаване на лечението с друг БЛП и е издаден протокол, но връзката с тези пациенти е прекъсната и не разполагаме с последваща информация за тях. При 5 пациенти биологичното лечение е възстановено след пълното отзвучаване/възстановяване от НЛР, като при 3 от тях биологичният лекарствен продукт е заменен с друг. При 11 болни биологичното лечение е спряно поради развитие на сериозна НЛР. При 4 – поради намалена/незадоволителна

ефективност. 1 болен прекъсва лечението си по свое желание, като в последствие при него се установява латентна туберкулоза. При 4 пациенти по-нататъчното лечение със БЛП се преустановява поради желание за майчинство/ бащинство. При 1 болна лечението е спряно поради клиничко-лабораторна ремисия на болестта.



Фигура 6. Графично представяне на данни за преустановяване на лечение

Данните от Таблица 21 и Фигура 6 показват, че относителният дял на случаи, при които биологичното лечение при пациенти с анкилозиращ спондилит е прекратено е 10,55% или почти всеки десети случай (21 случая от общо 199 брой пациенти). Пълен курс на лечение са провели 178 от пациентите или 89,45% от общия брой.

Анализирахме данните за поява на НЛР. Получените резултати са представени подробно в Таблица 22 и са систематизирани по степен на тежест в съответствие с Общите терминологични критерии за нежелани реакции на Националния онкологичен институт на САЩ - CTCAE (version 4.03, June 14, 2010 Common Terminology Criteria for Adverse Events by National Cancer Institute).

Установените случаи систематизирахме по Системо-органната класификация по MedDRA версия 12.0. и тяхното честотно разпределение е както следва:

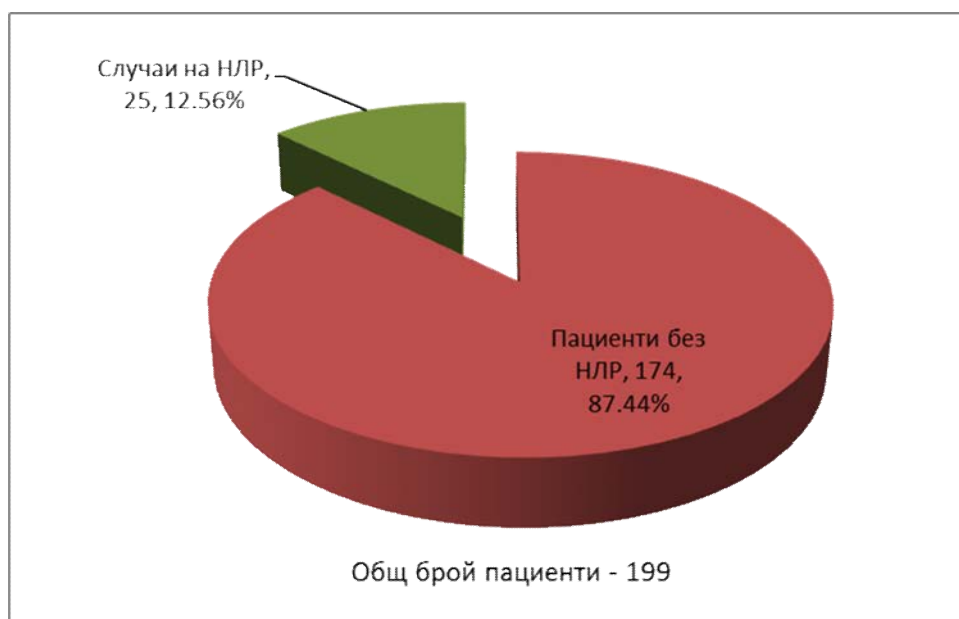
1. Хепатобилиарни нарушения – 5 случая.
2. Нарушения на кръвта и лимфната система – 5 случая.
3. Инфекции и инфестации – 3 случая.
4. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение – 2 случая.
5. Сърдечни нарушения – 2 случая.
6. Нарушения на очите – 2 случая.
7. Нарушения на кожата и подкожната тъкан – 2 случая.
8. Нарушения на имунната система – 1 случай.
9. Стомашно чревни нарушения – 1 случай.
10. Съдови нарушения – 1 случай.
11. Изследвания – 1 случай.

Получените резултати показват относителна съпоставимост с данните от КХП по отношение на локализациите на НЛР, но се различават чувствително като честотно разпределение. Налице е много висока честота на отклоненията в лабораторните показатели, което се дължи на активното им мониториране.

Таблица 22. Нежелани лекарствени реакции и оценка степента им на тежест по СТСАЕ (version 4.03, June 14, 2010)

№	НЛР	Степен на тежест
1.	Активна белодробна туберкулоза	3
2.	Еритемо-макуло-папулозен обрив по тялото, най-интензивен на мястото на приложение на лекарството	2
3.	Рецидивиращи иридоциклити	2
4.	Стенокарден пристъп	3
5.	Рецидивиращи иридоциклити	2
6.	Локална алергична реакция	2
7.	Генерализиран кожен обрив	3
8.	Дивертикулит	3
9.	Повишаване на АН	2
10.	Сърцебиене	2
11.	Етмоидит, сфеноидит и шийна лимаденомегалия	3
12.	Латентна туберкулоза	2
13.	Псориазис	2
14.	Генерализирана алергична реакция – оток на Квинке	4
15.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
16.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
17.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
18.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
19.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
20.	Лимфоцитоза и еозинофилия	1
21.	Преходна еозинофилия	1
22.	Еозинофилия, моноцитоза и неутрофилия	1
23.	Лимфоцитоза	1
24.	Лимфоцитоза, установена трикратно	1
25.	Повишен серумен креатинин < 3 пъти над горната референтна граница	1

Описаните 25 случая на изява на нежелани лекарствени реакции показват, че относителен дял от 12,56% от пациентите с анкилозиращ спондилит, които са лекувани с биологични лекарствени продукти са получили НЛР. Данните са представени в графично изражение на Фигура 7. В Таблица 23 са представени данни за степента на тежест на установените НЛР.



Фигура 7. Установени случаи на изява на нежелани лекарствени реакции

Таблица 23. Разпределение на докладваните НЛР според степента им на тежест по СТСАЕ(version 4.03, June 14, 2010)

Степен на тежест на НЛР	Брой НЛР	% НЛР	Кумулативен % НЛР
Степен 1	11	44.0%	44.0%
Степен 2	8	32.0%	76.0%
Степен 3	5	20.0%	96.0%
Степен 4	1	4.0%	100.0%
Степен 5	-		
Общо	25	100.0%	

Получените резултати показват, че е налице кумулативен дял от 76%, посочващ че преимуществена част от НЛР са със степен до 2-ра (76% от всички НЛР), а всички НЛР (96%) са със степен до 4-та. Не се установяват НЛР от 5 степен.

5.2.3. Анализ на данни от Регистър на пациенти с ревматоиден артрит и псориатичен артрит

Регистърът на пациентите с ревматоиден артрит и псориатичен артрит включва 639 записи на данни за общо 367 болни. От общия брой пациенти, чиито данни са включени в регистъра, 204 пациенти не са се явили за повторна оценка на състоянието след 6 месеца, какъвто е нормативно определен срок за лечение с биологични лекарствени продукти, съгласно изискванията на НЗОК и за тях фигурира само инициращ запис.

Тези 204 записа не са включени в анализите. Проследените болни с ревматоиден артрит и псориатичен артрит са общо 163, от които 119 с ревматоиден артрит и 44 с псориатичен артрит.

5.2.3.1. Пациенти с ревматоиден артрит

Анализирахме определените като пригодни данни по следните показатели – демографски данни: пол; възраст; възрастови групи; провеждано биологично лечение по лекарствен продукт; средна възраст на проследените пациенти и средна продължителност на проследяването им. Представяме получените резултати в табличен и графичен вид.

Таблица 24. Разпределение на пациентите с ревматоиден артрит по пол в абсолютна стойност и %

Пациенти с РА (n)	Мъже	Жени
119 (100%)	25 (21 %)	94 (79 %)

Таблица 25. Разпределение на пациентите с ревматоиден артрит по възрастови групи в абсолютна стойност и %

Възрастови показатели	Мъже	Жени	Общо
18-45 г.	11 (9,3 %)	29 (24,4 %)	40 (33,6 %)
46-65 г.	9 (7,5 %)	52 (43,7 %)	61 (51,3 %)
Над 65 г.	5 (4,2 %)	13 (10,9 %)	18 (15,1 %)
Брой	25 (100 %)	94 (100 %)	119 (100 %)
Средна	45,0	50,7	49,5
Медиана	52	56	55
Мода	42	56	56
Стандартно отклонение	18,0	14,3	21,7

Средната възраст на проследените жени от регистъра с ревматоиден артрит е 50,7 г., медианната стойност е 56 години, съвпада с най-често срещаната възраст 56 години при стандартно отклонение 14,3 години.

Средната възраст на мъжете в регистъра с ревматоиден артрит е 45 години, медианната стойност е 52 години, а най-често срещаната възраст е 42 години (стандартно отклонение 18 години). Получените резултати за разпределение на пациентите с ревматоиден артрит по пол в абсолютна стойност и процентно разпределение (%) показват, че жените, започнали лечение с БЛП са около 3,8 пъти повече от мъжете. За възрастовата група 18-45 г. отношението жени:мъже е 2,6:1. За следващата възрастова група 46-65 г. отношението е около 5,8:1. При пациентите над 65 г. жените отново са около 2,6 пъти повече от мъжете.

По литературни данни заболеваемостта от ревматоиден артрит е най-висока във възрастния диапазон 35-55 г. при жените и 40-60 г. при мъжете. Болестта е около 3 пъти по-честа при жените.

Нашите данни показват, че жените с това заболяване започват доста по-късно, на по-късна възраст биологично лечение и по-често в сравнение с мъжете. Мъжете, които ще провеждат биологично лечение са на долната възрастова граница.

При пациентите на възраст между 46 и 65 г. около 6 пъти повече жени провеждат лечение с БЛП отколкото мъже. Над 65 г. отношението между пациентите по пол отново намалява до 2,6 пъти в полза на жените.[399,400]

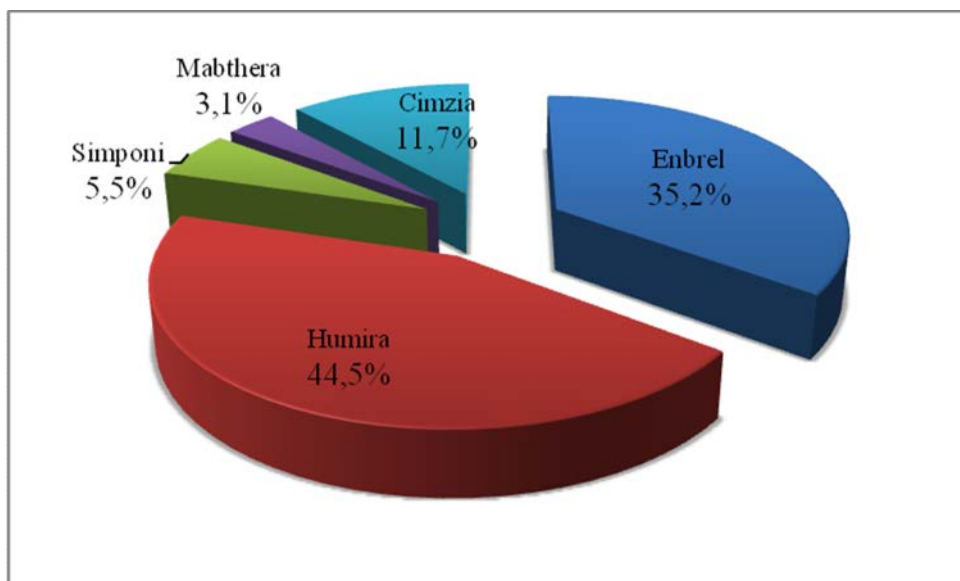
Таблица 26. Разпределение на пациентите с ревматоиден артрит по вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

Лекарствен продукт	Брой пациенти	Относителен дял %
Etanercept	45	35,2
Adalimumab	57	44,5
Certolizumab pegol	15	11,7
Golimumab	7	5,5
Rituximab	4	3,1
Общо	128	100,0

И в групата пациенти с ревматоиден артрит (както вече видяхме в групата пациенти с анкилозиращ спондилит) най-голям е дялът на пациентите провеждали лечение с Adalimumab и Etanercept (относителен дял 79,7%).

Броят на пациентите провеждали лечение с други биологични продукти (20,3%) показва по-голямо разнообразие в сравнение с кохортата пациенти с анкилозиращ спондилит.

Общият брой на проследените пациенти и посочен в таблицата е по-голям от 119, тъй като 9 пациенти са проследени при лечение с 2 последователни биологични лекарствени продукти.



Фигура 8. Биологични лекарствени продукти, използвани за лечение

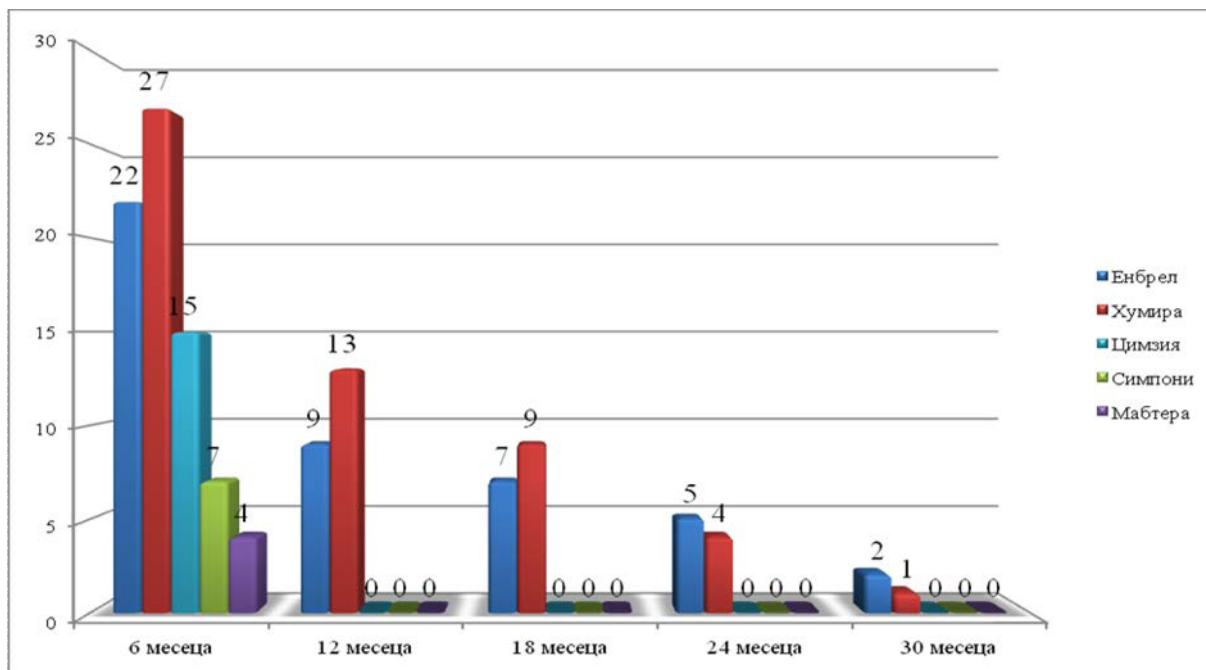
Анализирахме разпределението на пациентите с ревматоиден артрит според вида и продължителността на проведеното биологично лечение - Таблица 27 и Фигура 9.

Таблица 27. Продължителност на лечението и вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

Лекарствен продукт	Продължителност на лечението					
	6 месеца	12 месеца	18 месеца	24 месеца	30 месеца	Други
Etanercept n (%) 45 (100)	22 (48,9)	9 (20)	7 (15,6)	5 (11,1)	2 (4,4)	0 (0)
Adalimumab n (%) 57 (100)	27 (47,4)	13 (22,8)	9 (15,8)	4 (7)	1 (1,8)	3 (5,2)
Certolizumab pegol n (%) 15 (100)	15 (100)	-	-	-	-	-
Golimumab n (%) 7 (100)	7 (100)	-	-	-	-	-
Rituximab n (%) 4 (100)	4 (100)	-	-	-	-	-

В колона „Други” за лечението с Adalimumab са включени: 1 пациент с алергична реакция след приложение на Adalimumab; 1 пациент, провел 9 месечно лечение и 1 пациент с алергична реакция след първо приложение на лекарствения продукт.

Изчислената средна продължителност на лечение само с 1 биологичен лекарствен продукт при пациентите с ревматоиден артрит от регистъра е 11,1 месеца.



Фигура 9. Продължителност и вид на лечението

Всички пациенти са провели минимум по един терапевтичен курс с продължителност от 6 месеца. По 1 шестмесечен курс на лечение са провели 75 пациенти (63%), а едногодишно лечение са провели 22 пациенти или 18,5% от общия брой. Броят на пациентите провели два и повече терапевтични курса намалява прогресивно, като от общия брой 119 наблюдавани пациенти само 12 (10%) са провели двугодишно и/или по-дълго лечение. Повече от 4 терапевтични курса се установява при 2,5 % от всички проследени пациенти.

Необходимо е да подчертаем, че всички биологични лекарствени продукти с терапевтично показание „лечение на ревматоиден артрит” съгласно техните КХП трябва да се прилагат в комбинация с Methotrexate.

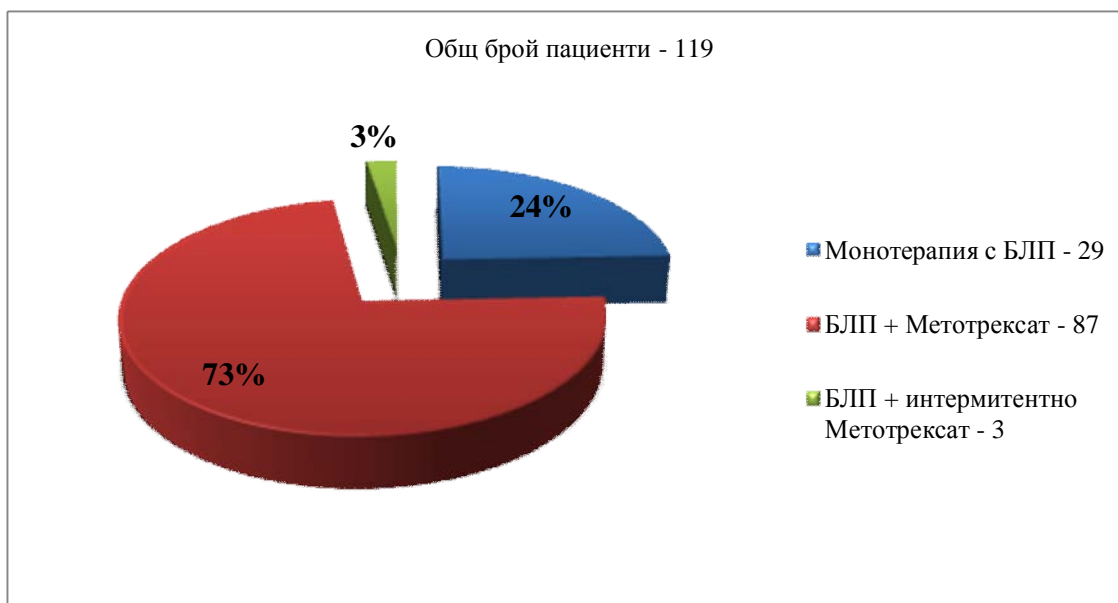
Самостоятелното им приложение е допустимо при пациенти с непоносимост към Methotrexate, или като монотерапия при пациенти, при които лечението с Methotrexate е противопоказано или неподходящо.

При проследените 119 пациенти, включени в регистъра на болните с ревматоиден артрит, 29 пациенти са провеждали монотерапия със съответния биологичен лекарствен продукт, а 3 пациенти са провеждали интермитентно лечение и с Methotrexate. 87 пациенти са били на лечение с БЛП + Methotrexate (Фигура 10).

Делът на пациентите, провеждали монотерапия с биологичен лекарствен продукт представлява 24% или $\frac{1}{4}$ от общият брой пациенти.

Тези данни подлежат на допълнителен анализ и проучване, за да се оцени доколко могат да се считат за приемливи и дали са в съответствие с терапевтичните показания и режимите на дозиране на БЛП.

Тъй като информацията за пациентите се събира на принципа на „case series” без да има контролна група, това не дава възможност горепосочените изводи да бъдат валидирани и да потвърдим тяхната достоверност в цялост. Но все пак те не могат да бъдат пренебрегвани.



Фигура 10. Данни за монотерапия с БЛП и комбинирано лечение с Methotrexate

Случаите на замяна на използван за лечение биологичен лекарствен продукт с друг са обобщени в Таблица 28. Общият брой е 9 случая или делът на пациентите, при които е пристъпено към замяна на един БЛП с друг е 7,56%.

Таблица 28. Установени случаи на лекарствена взаимозаменяемост по данни от Регистър на пациенти с ревматоиден артрит

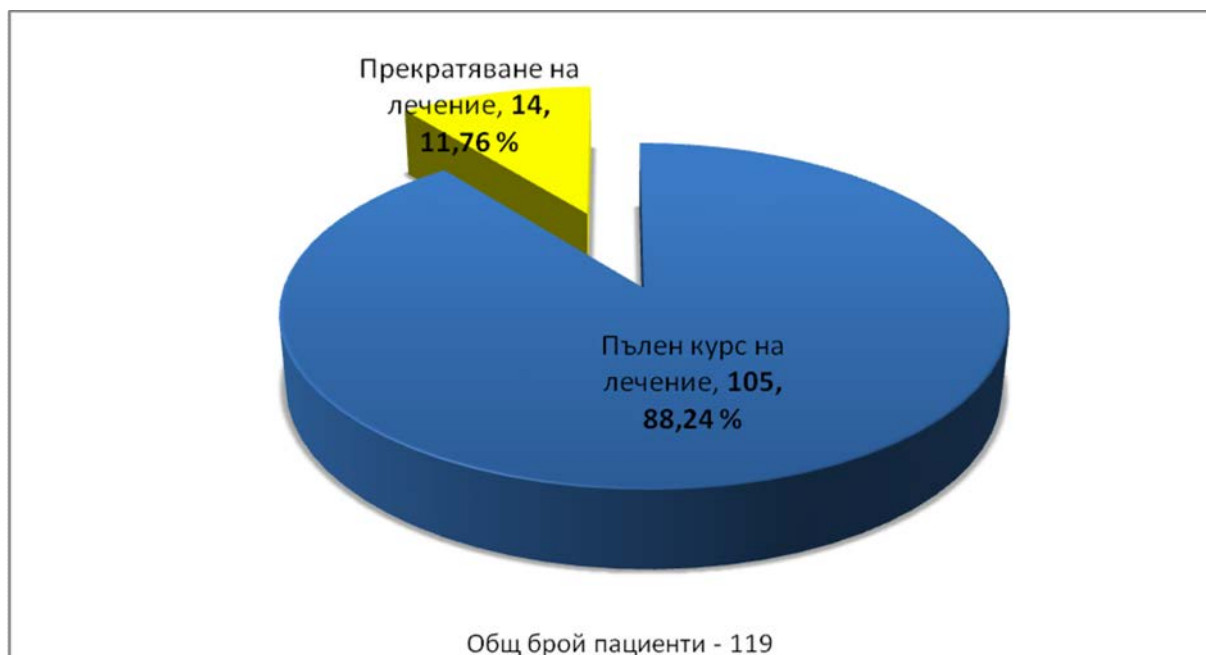
№	Описание
1.	Провеждано е 6 месечно лечение с Etanercept . Поради липса на ефективност е започнато лечение с Golimumab
2.	Провеждано е 12 месечно лечение с Etanercept . Поради липса на ефективност е включен Certolizumab pegol
3.	Провеждано е 6 месечно лечение с Adalimumab . Поради липса на ефективност е започнат Etanercept
4.	Провеждано е 6 месечно лечение с Adalimumab . Поради липса на ефективност е включен Certolizumab pegol
5.	Провеждано е 12 месечно лечение с Etanercept . Поради изчерпан ефект е започнат Golimumab
6.	Провеждано е 9 месечно лечение с Adalimumab . Поради изчерпан ефект е включен Etanercept
7.	Провеждано е 6 месечно лечение с Etanercept . Поради липса на ефективност е започнат Adalimumab
8.	Провеждано е 6 месечно лечение с Golimumab . Поради липса на ефективност е започнат Adalimumab , но поради алергична реакция след първата апликация лечението е спряно
9.	След 6 месечно лечение с Etanercept се появява ливедо ретикуларис по долните крайници. Лечението е заменено с Golimumab

При 4 пациенти лечението с Etanercept не е било достатъчно ефективно, поради което е заменено с друг БЛП - 2 пациенти са преминали на Golimumab, 1 – на Certolizumab pegol и 1 – на Adalimumab. При 1 пациент в хода на лечението с Etanercept се появява ливедо ретикуларис по долните крайници. Препоръчана е смяна на биологичното лечение със Golimumab, който е прилаган в продължение на 6 месеца. При 3 пациенти лечението с Adalimumab не е било достатъчно ефективно, поради което при 2 от тях е заменено с Etanercept, а при 1 – с Certolizumab pegol. При 1 пациент лечението с Golimumab не е довело до желаня терапевтичен ефект и е заменено с Adalimumab. При същият пациент се наблюдава алергична реакция след първата апликация на втория БЛП.

При 14 пациенти лечението с БЛП е прекратено. Анализирани причини за прекратяване са изброени в Таблица 29 и могат да бъдат групирани по следния начин: 1. Прекратяване на биологично лечение поради изява на нежелана лекарствена реакция; 2. Прекратяване на лечението поради липса или незадоволителна ефективност; 3. Други причини.

Таблица 29. Случаи, при които биологичното лечение е прекратено

№	Описание
1.	Проведен е 1 курс на лечение с Rituximab , оценен като неефективен
2.	След 24 месечно лечение с Etanercept се диагностицира грануломатоза на Вегенер
3.	6 месечно лечение с Adalimumab , оценено като неефективно
4.	18 месечно лечение с Etanercept , оценено като загубило ефективност
5.	18 месечно лечение с Etanercept , оценено като загубило ефективност
6.	6 месечно лечение с Certolizumab pegol , оценено като неефективно
7.	6 месечно лечение с Adalimumab , оценено като неефективно
8.	6 месечно лечение с Etanercept , оценено като неефективно
9.	18 месечно е лечение с Etanercept , оценено като загубило ефективност
10.	12 месечно лечение с Certolizumab pegol , оценено като загубило ефективност
11.	6 месечно лечение с Golimumab , оценено като загубило ефективност. Включен е Adalimumab , но след първа апликация се развива алергична реакция и лечението се преустановява
12.	Лечение с Adalimumab – прекратено поради НЛР (генерализирана алергична реакция)
13.	След 6 месечно лечение с Etanercept се появява ливедо ретикуларис
14.	Активна белодробна туберкулоза след 6 месечно лечение с Adalimumab



Фигура 11. Графично представяне на данните за прекратяване на биологичното лечение

Установихме относителен дял от 11,76% от проследените пациенти, при които биологичното лечение е било прекратено.

При 4 болни биологично лечение е спряно поради развитие на нежелана лекарствена реакция, а при 1 пациент се наблюдава алергична реакция спрямо втория биологичен лекарствен продукт, който е започнат във връзка с незадоволителна ефективност на първия. При 9 болни биологичното лечение е спряно поради липса/незадоволителна ефективност.

При 1 пациент се е наложила смяна на биологичния лекарствен продукт поради нежелана лекарствена реакция, като след 6 месечно лечение вторият продукт е спрян поради предстоящо оперативно лечение.

1 пациент не е получил одобрение от НЗОК за продължение на биологичното лечение.

При 1 пациент с ревматоиден артрит е установена клинично-лабораторна ремисия на болестта, но е издаден Протокол за продължаване на биологичното лечение (т. е. лечението е продължено).

Анализирахме данните за установени случаи на поява на нежелани лекарствени реакции. Налице са 22 НЛР, появили се при 22 пациенти. Представяме данните в Таблица 30 и Фигура 12.

Установените случаи систематизирахме по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0. и подредени по честота са както следва:

1. Хепатобилиарни нарушения – 12 случая.
2. Нарушения на кръвта и лимфната система – 5 случая.
3. Нарушения на имунната система – 3 случая.
4. Инфекции и инфестации – 1 случай.
5. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение – 1 случай.

Получените резултати показват относителна съпоставимост с данните от КХП по отношение на локализациите на НЛР, но се различават чувствително като честотно проявление.

Таблица 30. Нежелани лекарствени реакции и оценка степента им на тежест по СТСАЕ(version 4.03, June 14, 2010)

№	НЛР	Степен на тежест
1.	Активна белодробна туберкулоза	3
2.	Ливедо ретикуларис	2
3.	Локална алергична реакция	2
4.	Грануломатоза на Вегенер	3
5.	Генерализирана алергична реакция	3
6.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
7.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
8.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
9.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
10.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
11.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
12.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
13.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
14.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
15.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
16.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
17.	Повишаване на чернодробните трансминази до 3 пъти над горната референтна граница	1
18.	Неутрофилия	1
19.	Преходна моноцитоза	1
20.	Преходна лимфопения	1
21.	Преходна еозинофилия, лимфоцитоза и неутропения	1
22.	Преходна моноцитоза	1



Фигура 12. Графично представяне на данните за нежелани лекарствени реакции

Таблица 31. Разпределение на докладваните НЛР според степента им на тежест по СТСАЕ(version 4.03, June 14, 2010)

Степен на тежест на НЛР	Брой НЛР	% НЛР	Кумулативен риск % НЛР
Степен 1	17	77,3 %	77,3 %
Степен 2	2	9,1 %	86,4 %
Степен 3	3	13,6 %	100,0 %
Степен 4	-	-	-
Степен 5	-	-	-
Общо	22	100 %	

Получените резултати показват, че е налице кумулативен риск от 86%, посочващ че преимуществена част от НЛР са със степен до 2-ра (86,4% от всички НЛР), а всички НЛР (100%) са със степен до 3-та. Не се установяват НЛР от 4 и 5 степен.

5.2.6.1.2. Пациенти с псориатичен артрит

Извършихме анализи на определените като пригодни данни по следните показатели – демографски данни: пол; възраст; възрастови групи; провеждано биологично лечение по лекарствен продукт; средна възраст на проследените пациенти и средна продължителност на проследяването им. Представяме получените резултати в табличен и графичен вид.

Таблица 32. Разпределение на пациентите с псориатичен артрит по пол в абсолютна стойност и %

Пациенти с ПсА (n)	Мъже	Жени
44 (100%)	24 (54,5 %)	20 (45,5 %)

Таблица 33. Разпределение на пациентите с псориатичен артрит по възрастови групи в абсолютна стойност и %

Възрастови показатели	Мъже	Жени	Общо
18-45 г.	10 (22,7 %)	10 (22,7 %)	20 (45,5 %)
46-65 г.	12 (27,3 %)	10 (22,7 %)	22 (50,0 %)
Над 65 г.	2 (4,6 %)	-	2 (4,5 %)
Брой	24 (54,5 %)	20 (45,5 %)	44 (100,0 %)
Средна	48,4	44,4	46,6
Медиана	52	47	49
Мода	52	47	49
Стандартно отклонение	14,2	14,6	8,5

Изчислената средна възраст на проследените жени в регистъра с псориатичен артрит е 44,4 г., медианната стойност е 47 години и съвпада с най-често срещаната възраст 47 години при стандартно отклонение 14,6 години.

Средна възраст на проследените мъже в регистъра на пациенти с псориатичен артрит е 48,4 години, медианната стойност е 52 години и съвпада с най-често срещаната възраст 52 години (стандартно отклонение 14,2 години).

Получените резултати за разпределение на пациентите с псориатичен артрит по пол в абсолютна стойност и процентно разпределение (%) показват, че мъжете, започнали лечение с БЛП са около 1,2 пъти повече от жените. За възрастовата група 18-45 г. отношението мъже : жени е 1:1, т. е броят на мъжете е равен на броя на жените. За следващата възрастова група 46-65 г. отношението е 1,2:1.

По литературни данни заболяемостта от псориатичен артрит е една и съща при мъже и жени, като не се наблюдава преобладаване в определена възрастова група. [399] При жените обаче болестта се проявява на по-ранна възраст. Нашите данни показват, че жените с това заболяване започват по-рано биологично лечение в сравнение с мъжете. За всички възрастови групи не установяваме статистически значими разлики по отношение на демографските показатели между мъже и жени, които провеждат лечение с БЛП.

Таблица 34. Разпределение на пациентите с псориатичен артрит по вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

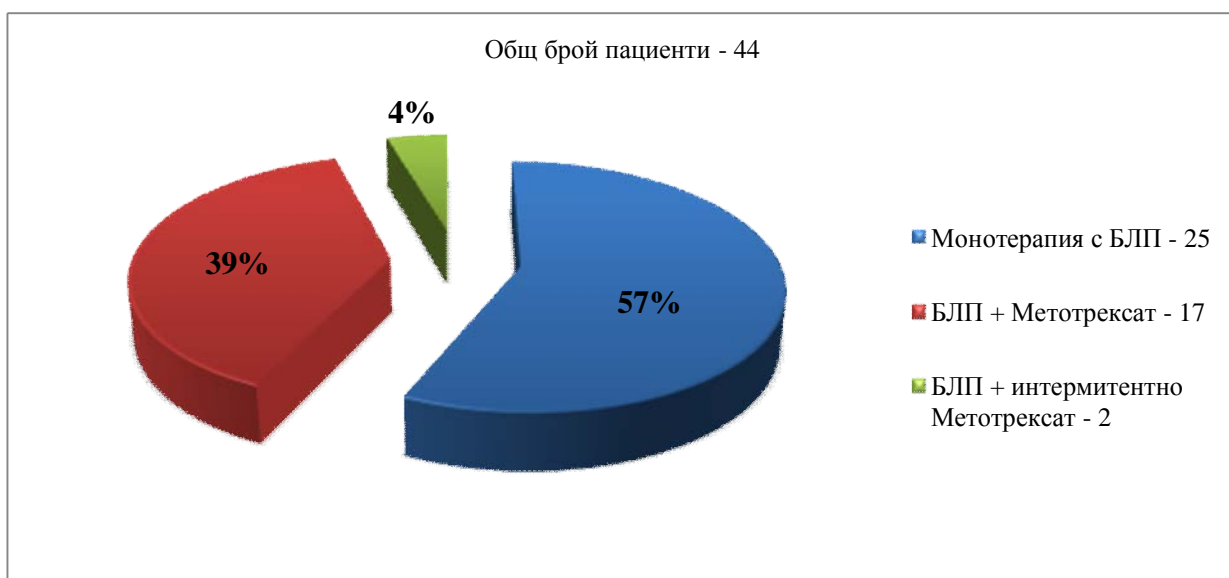
Лекарствен продукт	Брой пациенти	Относителен дял %
Etanercept	27	58,7 %
Adalimumab	17	37,0 %
Golimumab	1	2,2 %
Rituximab	1	2,2 %
Общо	46	100,0 %

Общият брой на проследените пациенти, посочени в Таблица 34 е по-голям от 44 (46), тъй като 2 пациенти са проследени при лечение с 2 последователни биологични лекарствени продукта.

От съществено значение е да се подчертае, че всички БЛП с терапевтично показание „лечение на псориатичен артрит” съгласно КХП трябва да се прилагат или в

комбинация с Methotrexate, или самостоятелно при пациенти с непоносимост към Methotrexate, или като монотерапия при пациенти, при които лечението с Methotrexate е противопоказано или неподходящо.

При проследените 44 пациенти, включени в регистъра на болните с псориатичен артрит 25 пациенти са провеждали монотерапия със съответния БЛП, а 2 пациенти са провеждали интермитентно лечение и с Methotrexate (Фигура 13). Относителният дял на пациентите, провеждали монотерапия с БЛП представлява 57% от общия брой пациенти, което е твърде висок дял, определено е в несъответствие с терапевтичните показания на БЛП и вероятно води до установените случаи на липса на ефективност и/или по-малка от очакваната, т.н. изчерпване на ефекта, прекратяване на лечението и необходимост от замяна на провежданото лечение и т.н.[94]



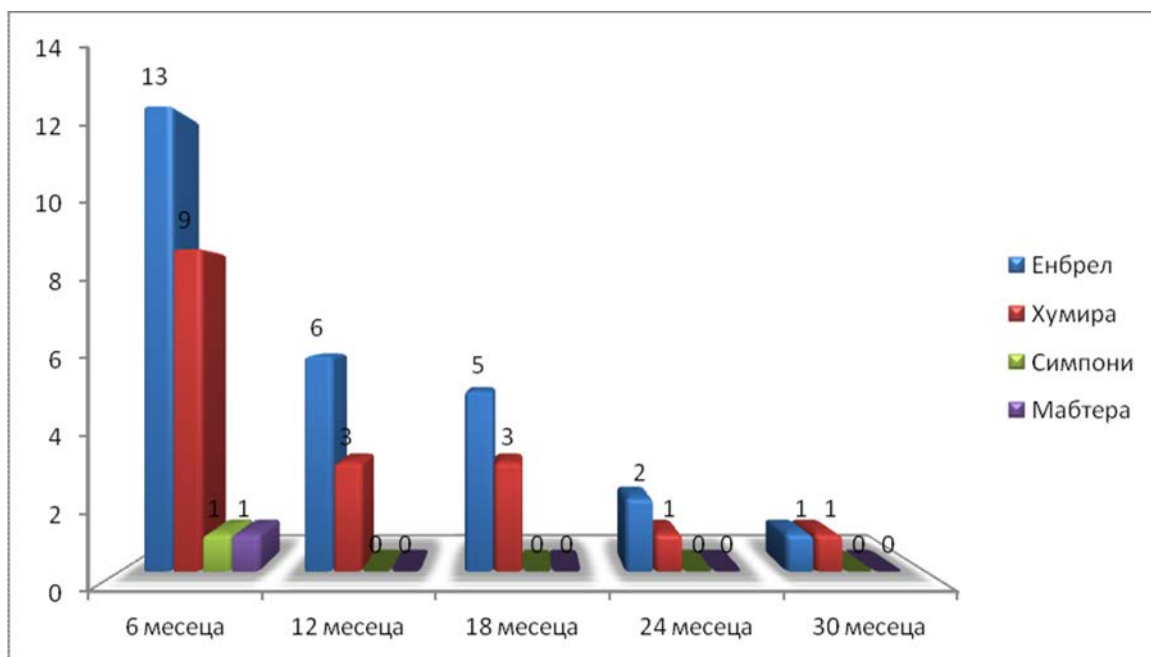
Фигура 13. Данни за монотерапия с БЛП и комбинирано лечение с Methotrexate

Анализирахме разпределението на пациентите с псориатичен артрит според вида и продължителността на проведеното лечение с БЛП - Таблица 35, Фигура 14.

Таблица 35. Продължителност на лечението и вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

Лекарствен продукт	Продължителност на лечението					
	6 месеца	12 месеца	18 месеца	24 месеца	30 месеца	Други
Etanercept n (%) 27 (100)	13 (48,2)	6 (22,2)	5 (18,5)	2 (7,4)	1 (3,7)	-
Adalimumab n (%) 17 (100)	9 (53)	3 (17,6)	3 (17,6)	1 (5,9)	1 (5,9)	-
Golimumab n (%) 1 (100)	1 (100)	-	-	-	-	-
Rituximab n (%) 1 (100)	1 (100)	-	-	-	-	-

Средна продължителност на лечение на пациентите с псориатичен артрит с 1 БЛП е 11,8 месеца. Най-честата продължителност на лечение е 6 месеца – общо 24 пациенти. Всички пациенти (44) са провели минимум по един терапевтичен курс с продължителност от 6 месеца. По 1 шестмесечен курс на лечение са провели 24 пациенти (52%), а едногодишно лечение са провели 9 пациенти или 19,6% от общия брой. Броят на пациентите провели два и повече терапевтични курса намалява прогресивно, като от общия брой терапевтични курсове (46) само 3 (6,5%) са продължили две години или по-дълго. Повече от 4 терапевтични курса се установяват само при 2 пациенти или при 4,3% от всички проследени пациенти.



Фигура 14. Продължителност и вид на лечението

Случаите на замяна на използван за лечение биологичен лекарствен продукт с друг биологичен продукт са обобщени в Таблица 36. Общият брой е 2 случая или делът на пациентите, при които е направена замяна на един БЛП с друг е 4,54%.

Таблица 36. Установени случаи на лекарствена взаимозаменяемост по данни от Регистър на пациенти с псориатичен артрит

№	Описание
1.	Провеждано е 12 месечно лечение с Etanercept. Поради изчерпан ефект е започнат Golimumab
2.	Провеждано е 6 месечно лечение с Etanercept. Поради липса на ефективност е включен Adalimumab

И в двата случая причината за смяна на биологичното лечение е недостатъчна терапевтична ефективност.

При двама пациенти с псориатичен артрит се е наложило спиране на биологичното лечение: при първия пациент причината е поява на нежелана лекарствена реакция – генерализирана алергична реакция след провеждане на 15

месечно лечение с Etanercept. Препоръчано е започване на Adalimumab и е издаден Протокол за този лекарствен продукт, но не разполагаме с по-нататъшна информация за пациента. При втория пациент след провеждане на 24 месечно биологично лечение то е прекратено от НЗОК поради установена клиничко-лабораторна ремисия на болестта. Няколко месеца по-късно след влошаване на състоянието на болния, лечението е възстановено.

Анализирахме данните за установени случаи на изява на нежелани лекарствени реакции при пациентите с псориатичен артрит. Регистрирани са общо 14 НЛР при 14 пациенти.

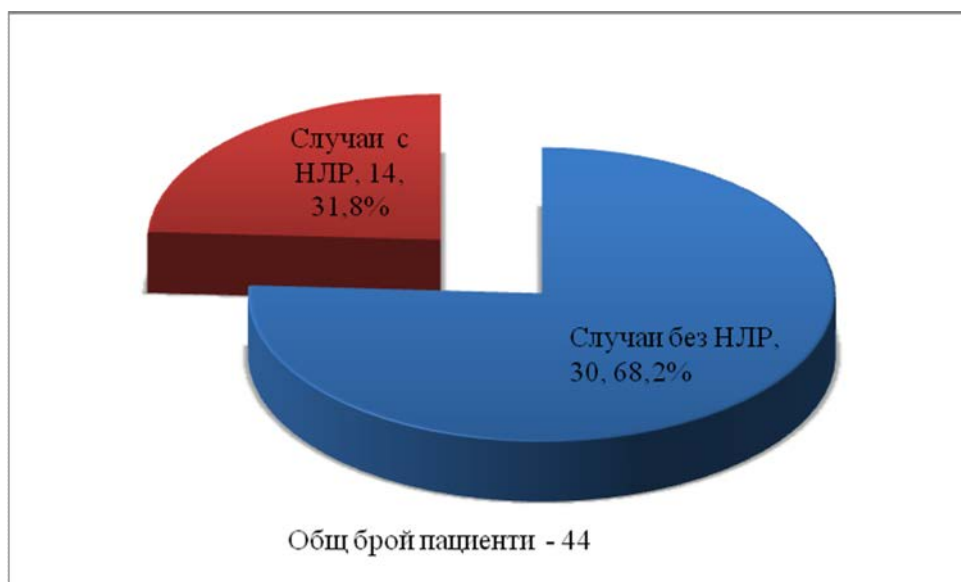
В регистъра на пациентите с псориатичен артрит и ревматоиден артрит при 7 болни с псориатичен артрит наблюдавахме повишаване на чернодробните ензими АСАТ, АЛАТ и/или ГГТ до 3 пъти над горната референтна граница на съответната лаборатория, като във всички случаи повишението на ГГТ бе най-изразено. Това не наложи спиране/промяна в биологичното лечение. При 6 пациенти наблюдавахме промяна в диференциалното броене на левкоцитите: при 2 установихме преходно повишаване на еозинофилите; при 2 - преходно повишаване на лимфоцитите; при 1 пациент – преходно понижаване на лимфоцитите; при 1 пациент – в 6 последователни месеца се наблюдаваше повишаване на еозинофилите и лимфоцитите над горната референтна стойност и неутропения.

Установените случаи определихме по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0 и локализациите са подредени по честота, както следва: 1.Хепатобилиарни нарушения – 7 случая; 2.Нарушения на кръвта и лимфната система – 6 случая; 3.Нарушения на имунната система – 1 случай. Подоробно описание на получените данни за изявили се НЛР е представено в Таблица 37.

Таблица 37. Нежелани лекарствени реакции

№	НЛР	
1.	Генерализирана алергична реакция - оток на Квинке	4
2.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
3.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
4.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
5.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
6.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
7.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
8.	Повишаване на чернодробните трансаминази < 3 пъти над горната референтна граница	1
9.	Преходна лимфоцитоза с неутропения	1
10.	Преходна лимфоцитоза	1
11.	Преходна еозинофилия	1
12.	Преходна лимфопения	1
13.	Неутропения, еозинофилия и лимфоцитоза в продължение на 6 месеца	1
14.	Преходна еозинофилия	1

Получените резултати показват, че при 31,8% от регистрираните пациенти се наблюдават НЛР - Фигура 15. Не се установява съпоставимост с данните от КХП по отношение на локализациите на НЛР, като е налице и значимо различие в честотното им проявление. Водещите НЛР в групата на пациентите с псориатичен артрит са хепатобилиарни нарушения и нарушения в кръвта и лимфната система.



Фигура 15. Относителен дял на случаите с НЛР

Установихме, че е налице кумулативен дял от 92,9%, посочващ че преимуществена част от НЛР са със степен 1-ва (92,9% от всички НЛР), а всички НЛР (100%) са със степен до 4-та (Таблица 38). Характерно за групата пациенти с псориатичен артрит е малкият брой НЛР и дисоциацията в тяхното разпределение по степен на тежест - не се установяват НЛР от 2, 3 и 5 степен.

Таблица 38. Разпределение на докладваните НЛР според степента им на тежест по СТСАЕ(version 4.03, June 14, 2010)

Степен на тежест на НЛР	Брой НЛР	% НЛР	Кумулативен % НЛР
Степен 1	13	92,9 %	92,9 %
Степен 2	-	-	92,9 %
Степен 3	-	-	92,9 %
Степен 4	1	7,1 %	100,0 %
Степен 5	-	-	-
Общо	14	100,0 %	

5.2.7. Обобщение и сравнителен анализ на данните от двата регистъра, включващи трите заболявания – Анкилозиращ спондилит, Ревматоиден артрит и Псориатичен артрит.

За анализирания период в регистрите на клиничния център се съдържат данни на 715 пациенти, отразени в 1250 електронни медицински записи разпределени, както следва:

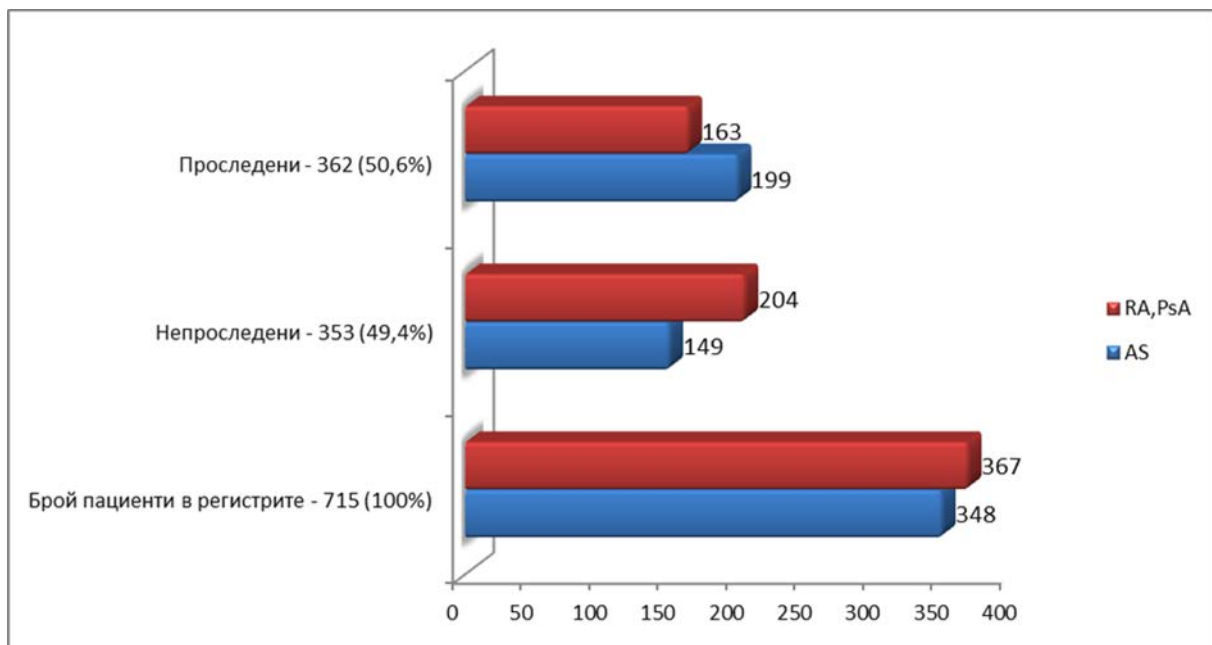
1. Пациенти с Анкилозиращ спондилит – 348
2. Пациенти с Анкилозиращ спондилит, които не са се явили за повторна оценка на състоянието след 6 месеца и инициращите им данни не са включени в анализите – 149
3. Брой пациенти с Анкилозиращ спондилит, включени в анализите - 199
4. Пациенти с Ревматоиден артрит и Псориатичен артрит – 367
5. Пациенти с Ревматоиден артрит и Псориатичен артрит, които не са се явили за повторна оценка на състоянието след 6 месеца и инициращите им данни не са включени в анализите – 204
6. Брой пациенти с Ревматоиден артрит и Псориатичен артрит (общо), включени в анализите – 163
7. Брой пациенти с Ревматоиден артрит, включени в анализите – 119
8. Брой пациенти с Псориатичен артрит включени в анализите – 44.

Ретроспективното проучване включва проследяване на 362 пациенти. Броя пациенти, лекувани с БЛП през анализирания период кореспондира с данните на Стоилов Р. и сътр. [401], които показват, че в България е налице значително ниска лекарствена употреба на БЛП в периода 2009-2010 г. Графичното изображение на изследваната съвкупност - регистрационни единици и брой пациенти за периода юни 2010 г. – юни 2013 г., отразени в двата регистъра е представено на Фигура 16 и 17.



Фигура 16. Структурно разпределение на включените в регистрите пациенти

Общият брой на регистрационните записи е по-голям от действителния брой на пациентите, чиито данни са обработени, тъй като част от пациентите са регистрирани повече от един път.



Фигура 17. Общ брой пациенти, включени в регистрите и структура на проследяването

Считаме за необходимо да обсъдим и анализираме евентуалните причини за отпадането на посочения голям брой пациенти от проследяването, които допускаме, че биха били следните:

1. Комисията по чл. 78, т. 2 от ЗЗО в централното управление на НЗОК не е потвърдила положителното първоначално експертно становище за провеждане на биологично лечение.

2. Лечението с биологичен лекарствен продукт е започнато, но е прекратено преждевременно поради: липса на ефективност; изява на НЛР; усложнения на основното заболяване; други причини.

3. Лечението е било продължено, но пациентът се е явил за Протокол пред някоя от другите Комисии за издаване на Протоколи за лечение с биологични лекарствени продукти в друго лечебно заведение.

4. Лечението е било одобрено и е проведено успешно, но наблюдаващият ревматолог е преценил, че не е налице основание за продължаването му.

В интерес на обективната истина, задължително трябва да подчертаем, че тези наши разсъждения са по-скоро вероятности, които не можем да подкрепим с доказателства.

Един от основните недостатъци на начина на работа и водене на регистрите е липсата на нормативно задължение здравно-осигуреното лице да се явява повторно пред Комисията за оценка на състоянието и обратна връзка. Ще отбележим и друг съществен недостатък – не само, че липсва задължение за обратна връзка с отделния пациент, но липсва нормативно задължение и за координация и обратна връзка между различните звена в процедурата – специалист ревматолог - Комисии за издаване на Протоколи за лечение с биологични лекарствени продукти към лечебните заведения -

Комисия по чл. 78, т. 2 от ЗЗО в централното управление на НЗОК. Към проблемите можем да добавим и липсата на адекватна информационна обезпеченост.

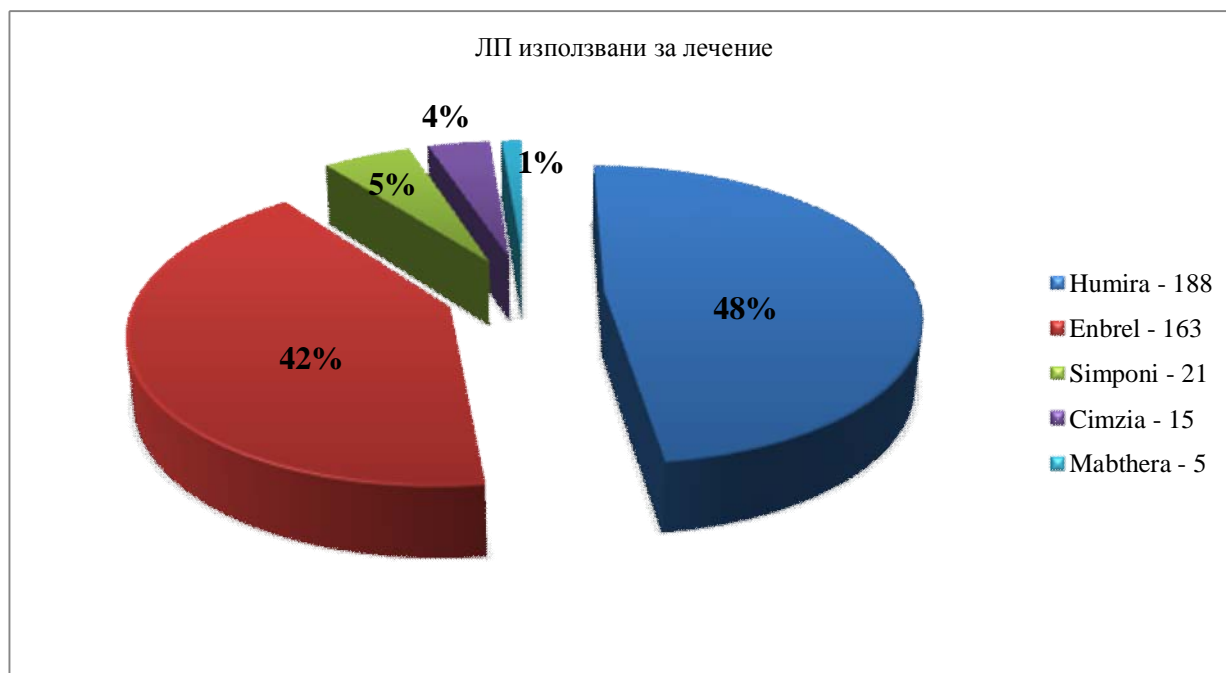
5.2.7.1. Използвани БЛП в ретроспективния анализ и продължителност на лечение

Таблица 39. Брой терапевтични курсове по вид БЛП, използван за лечение

Лекарствен продукт	Терапевтични курсове	%
Etanercept	163	42,0
Adalimumab	188	48,0
Golimumab	21	5,0
Certolizumab pegol	15	4
Rituximab	5	1,0
Общо	392	100,0

Общият брой на терапевтичните курсове 392 е по-голям от действителния брой пациенти с 30, тъй като част от пациентите са провели лечение с повече от един биологичен лекарствен продукт, а именно: 19 пациенти с анкилозиращ спондилит са провели лечение с повече от 1 биологичен лекарствен продукт; 9 пациенти с ревматоиден артрит и 2 с псориазичен артрит. Относителните дялове на биологичните лекарствени продукти, с които пациентите са провеждали биологично лечение са представени на Фигура 18.

Установява се, че 90% от наблюдаваните пациенти са провеждали лечение с Adalimumab и Etanercept, докато останалите биологични лекарствени продукти Certolizumab pegol и Golimumab заемат общ дял от 9,0%, като дялът на Rituximab е пренебрежимо малък – 1,0%.



Фигура 18. Относителни дялове на биологичните лекарствени продукти, използвани за лечение

Анализирахме разпределението на пациентите, включени в двата регистъра с анкилозиращ спондилит, ревматоиден артрит и псориаичен артрит според вида и продължителността на проведеното биологично лечение. Резултатите са представени в Таблица 40.

Изчислената средна продължителност на лечение на пациентите от двата регистъра, само с 1 биологичен лекарствен продукт, е 11,5 месеца.

Всички пациенти са провели минимум по един терапевтичен курс с продължителност от 6 месеца. По 1 шестмесечен курс на лечение са провели 203 пациенти (51,7%), а едногодишно лечение са провели 79 пациенти или 21,8% от общия брой. Броят на пациентите провели два и повече терапевтични курса намалява прогресивно, като от общия брой терапевтични курсове 392 само 30 (9,69% дял) са продължили две години или повече. Повече от 4 терапевтични курса се установява при 2,0% от всички проследени пациенти. Броят на пациентите, провели два и повече терапевтични курса намалява прогресивно икратно, като от общия брой 362 наблюдавани пациенти само 38 са провели двугодишно и по-дълго лечение или повече от 4 терапевтични курса. В колона „Други” са посочени случаи, при които продължителността на лечението се различава от продължителността на стандартните терапевтични курсове.

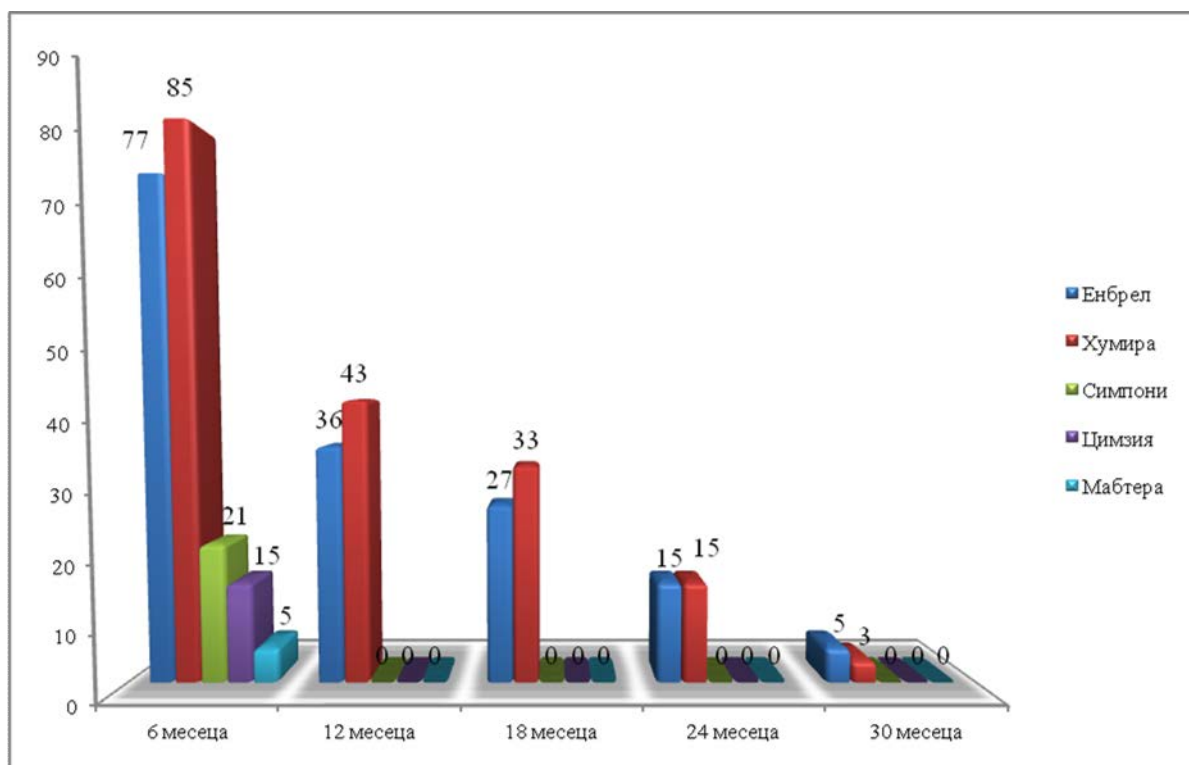
В групата на лекуваните с Etanercept са посочени 3 случая: 1 пациент- провел 10 месечно лечение; 1 пациент- получил алергична реакция след втората апликация на лекарствения продукт и 1 пациент, получил стенокарден пристъп след втората апликация.

В групата на лекуваните с Adalimumab са включени 9 случая: 1 пациент - провел 11 месечно лечение; 1 пациент провел 9 месечно лечение; 1 пациент - лекуван 8 месеца; 1 пациент с алергична реакция след седем апликации на лекарствения продукт; 1 пациент с повишени стойности на АН след първите 3 апликации; 1 пациент със сърцебиене след първите две приложения на лекарствения продукт; 2 пациента с алергична реакция след приложение на Adalimumab и 1 пациент с генерализиран кожен обрив.

Таблица 40. Продължителност на лечението и вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение при пациентите от двата регистъра

Лекарствен продукт	Продължителност на лечението					
	6 месеца	12 месеца	18 месеца	24 месеца	30 месеца	Други
Etanercept n (%) 163 (100)	77 (47,2)	36 (22,1)	27 (16,6)	15 (9,2)	5 (3,1)	3 (1,8)
Adalimumab n (%) 188 (100)	85 (45,2)	43 (22,9)	33 (17,5)	15 (8)	3 (1,6)	9 (4,8)
Golimumab n (%) 21 (100)	21 (100)	-	-	-	-	-
Certolizumab pegol n (%) 15 (100)	15 (100)	-	-	-	-	-
Rituximab n (%) 5 (100)	5 (100)	-	-	-	-	-

Продължителността на лечението с различните видове лекарствени продукти на включените в регистъра пациенти е представена в графичен вид на Фигура 19.



Фигура 19. Продължителност на лечението и брой терапевтични курсове с използваните за лечение биологични лекарства

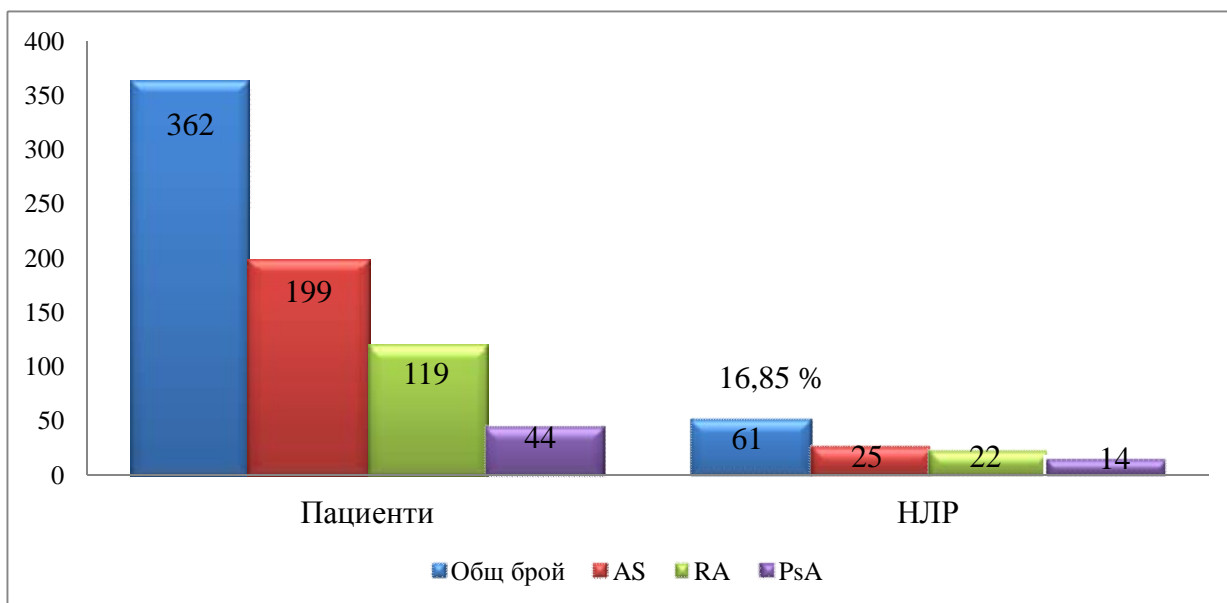
5.2.7.2.Обобщени данни за установените НЛР в трите групи анализирани заболявания – честота и степен на тежест

В Таблица 41 и Фигура 20 представяме абсолютния брой и относителните дялове на НЛР в двата регистъра.

Таблица 41. Брой НЛР

Регистър	Брой пациенти	НЛР	Относителен дял
AS	199	25	12,56 %
RA	119	22	18,48 %
PsA	44	14	31,81 %
Общо	362	61	16,85 %

Средна честота на установяване на НЛР е 16,85%, което означава, че при всеки 6 –ти проследен пациент се установява поне 1 НЛР.



Фигура 20. Честота на НЯР

Ще представим обобщени данни за появата на НЯР довели до прекратяване на лечението.

При пациентите включени в регистъра AS поради поява на сериозни НЯР лечението е прекратено в 11 случая или при 5,5% от всички пациенти.

При пациентите включени в регистъра RA поради поява на сериозни НЯР лечението е прекратено в 5 случая или при 4,2% от всички пациенти.

При пациентите включени в регистъра PsA поради поява на сериозни НЯР лечението е прекратено в 1 случай, което представлява относителен дял от 2,3% от всички пациенти.

Относителният среден дял на сериозните НЯР, довели до прекратяване на биологичното лечение общо за трите групи пациенти е 4,7%, който дял съответства на данните от КХП за прекратяване на лечението поради сериозни НЯР.

Според тежестта най-много НЯР са определени като 1-ва степен на тежест – общо 41 за всички заболявания. 2-ра степен са общо 10 НЯР, 3-та степен – 8 НЯР, 4-та степен – 2 НЯР. По-високата степен на тежест на НЯР е свързана с по-малък брой наблюдавани НЯР.

Таблица 42. Разпределение на докладваните НЯР според степенята им на тежест по СТСАЕ(version 4.03, June 14, 2010)

Степен на тежест на НЯР	Брой НЯР	% НЯР	Кумулативен % НЯР
Степен 1	41	67.2%	67.2%
Степен 2	10	16.4%	83.6%
Степен 3	8	13.1%	96.7%
Степен 4	2	3.3%	100.0%
Степен 5	-		
Общо	61	100.0%	

Налице е кумулативен дял от 96,7%, посочващ че преимуществена част от НЛР са със степен до 3 -та (92,9% от всички НЛР), а всички НЛР (100%) са със степен до 4-та (Таблица 42). НЛР от 5 степен не се установиха.

5.2.7.3. Обобщение на данните за случаи на замяна на един биологичен лекарствен продукт с друг

При 30 пациенти е проведено лечение с повече от 1 биологичен лекарствен продукт. Установените причини за замяна на един биологичен лекарствен продукт с друг, са както следва:

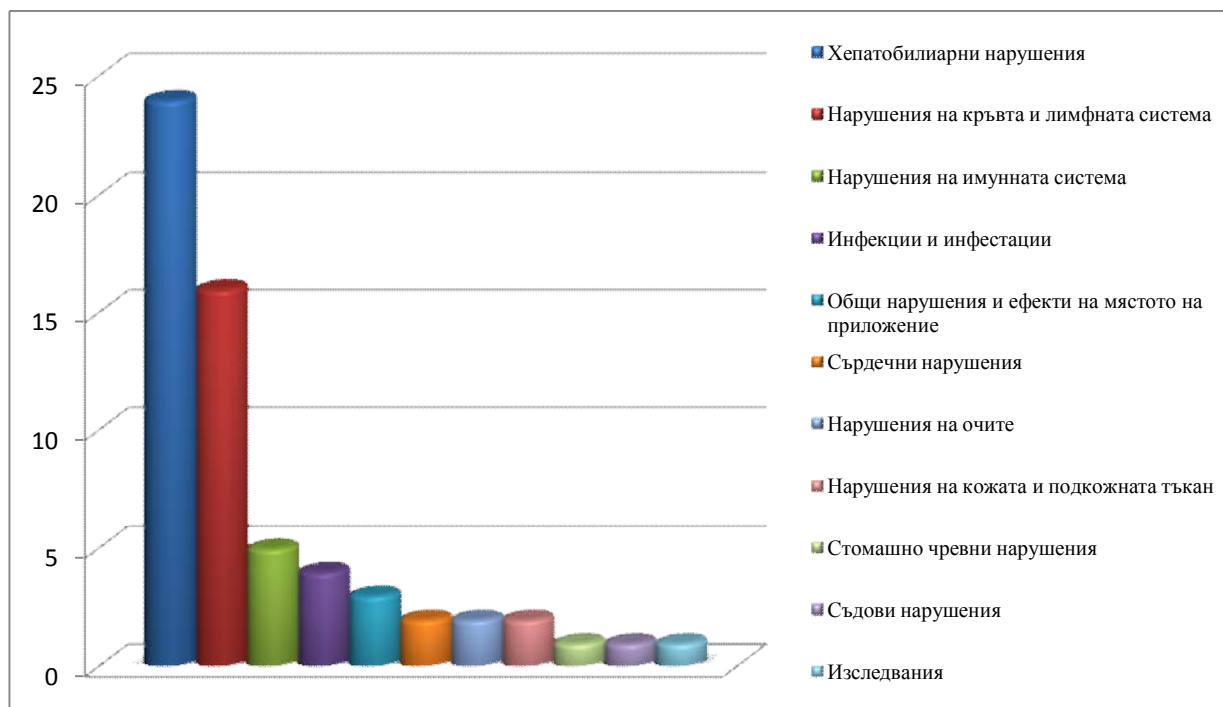
1. Замяна на лечението поради поява на сериозни НЛР – 4 случая.

2. Замяна на лечението поради липса на ефективност – 10 случая.

3. Замяна на лечението поради т.н. изчерпване на ефекта (след започване на биологично лечение още в ранните му етапи се установяват клинични, лабораторни и субективни данни за наличие на терапевтична ефективност, която с течение на времето се губи) – 16 случая. Пациентите са провели лечение по-дълго от 9-12 месеца и не се отчита търсения терапевтичен резултат.

Налице е относително висок абсолютен брой на пациентите, при които биологичното лечение не е дало резултат и се пристъпва към заменяемост – 26 случая или 7,2%.

5.2.7.4. НЛР класифицирани по Системо-органната класификация



Фигура 21. НЛР класифицирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0

Групиран по Системо-органната класификация НЛР (Фигура 21) се разпределят, както следва: Хепатобилиарни нарушения – 24 броя, Нарушения на кръвта и лимфната система – 16, Нарушения на имунната система – 5, Инфекции и инфестации – 4, Общи

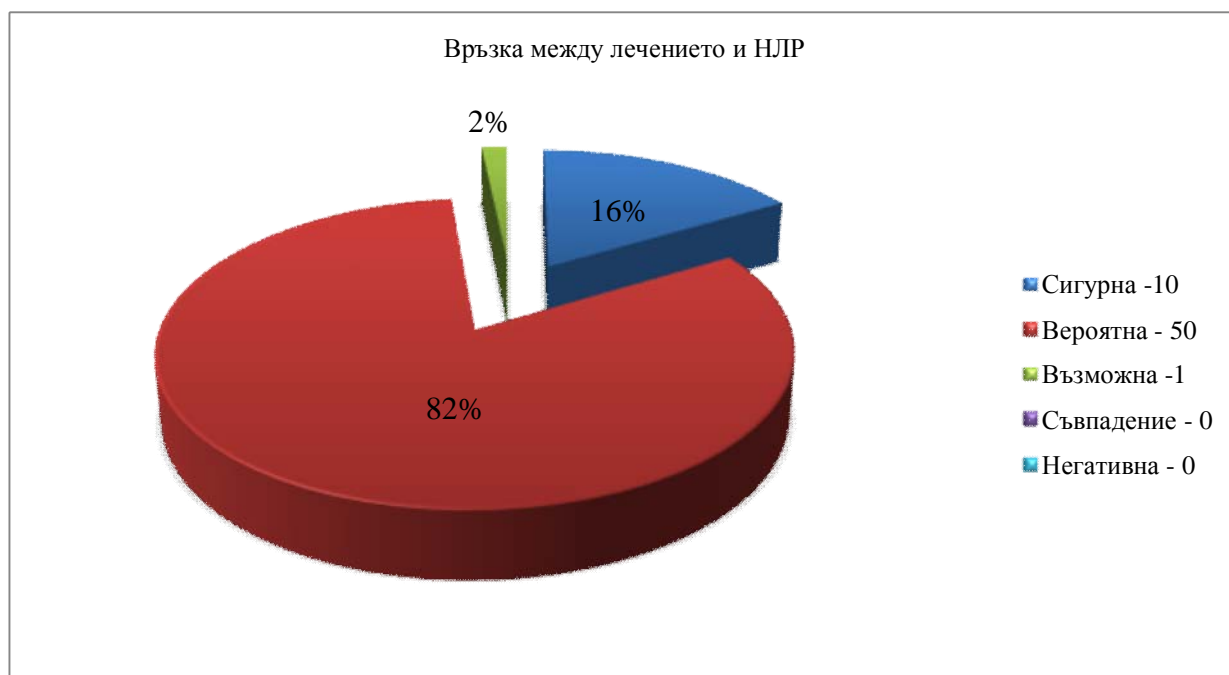
нарушения и ефекти на мястото на приложение – 3, Сърдечни нарушения – 2, Нарушения на очите – 2, Нарушения на кожата и подкожната тъкан – 2, Стомашно чревни нарушения – 1, Съдови нарушения – 1, Изследвания – 1.

5.2.7.5. Анализ на връзки лечение - НЛР

Причинно-следствената връзка между провежданото биологично лечение и случаите на изява на НЛР е представено на Фигура 22.

Оценихме връзката на НЛР с лечението, както следва:

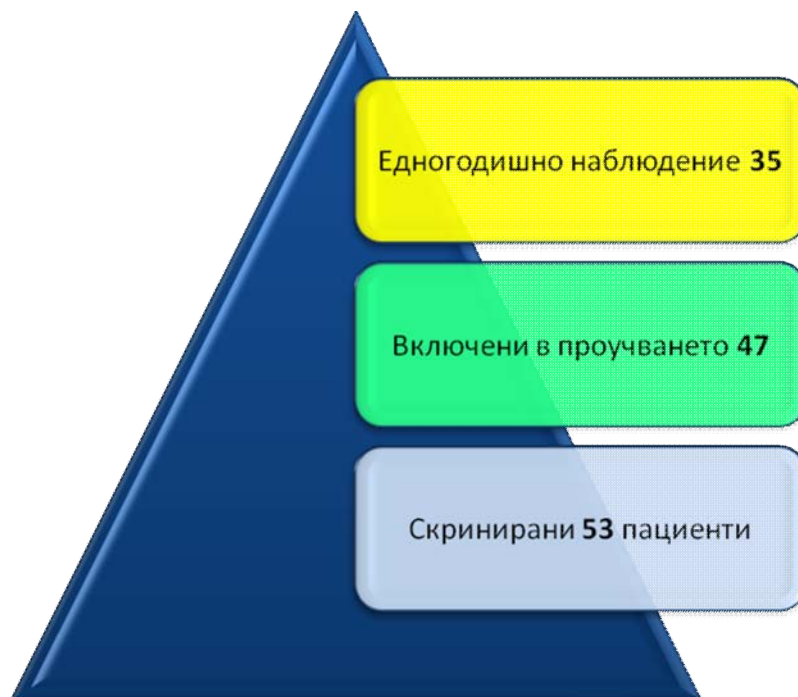
1. Сигурна (каузална) връзка - 10;
2. Вероятна връзка - 50;
3. Възможна връзка - 1;
4. Съвпадение - 0;
5. Негативна връзка – 0.



Фигура 22. Връзка между лечението и НЛР

5.3. Проспективно проучване за установяване на видовете, честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции за периода март 2015 г. – октомври 2016 г. при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, които ще провеждат лечение с биологични лекарствени продукти, чрез активно търсене по предварително зададени критерии.

В проучването бяха скринирани общо 53 пациенти по реда на подаване на документи за допускане до Комисия за издаване на Протоколи за лечение с биологични лекарствени продукти към Клиниката по ревматология при УМБАЛ „Свети Иван Рилски” ЕАД, в периода 14 април 2015 г. – 28 май 2015 г. (Фигура 23)



Фигура 23. Движение на пациентите в проучването

От общия брой на скринираните 5 пациенти получиха отказ за издаване на Протокол от НЗОК за започване на биологично лечение; 1 пациент почина преди получаване на разрешение за провеждане на биологично лечение (Фигура 24).



Фигура 24. Скринирани пациенти в проучването

Общо 47 пациенти бяха включени в клиничното наблюдение след започнато лечение с БЛП и след получен Протокол от НЗОК.

В хода на проучването 5 от скринираните пациенти и започнали биологично лечение бяха свалени от активно проследяване преди изтичане на едногодишния период на проспективното проучване, поради следните причини:

- 1 пациент е с предшестващо биологично лечение с анти ТНФ – не отговаря на заложените включващи критерии да не е провеждал лечение с биологични лекарствени продукти.

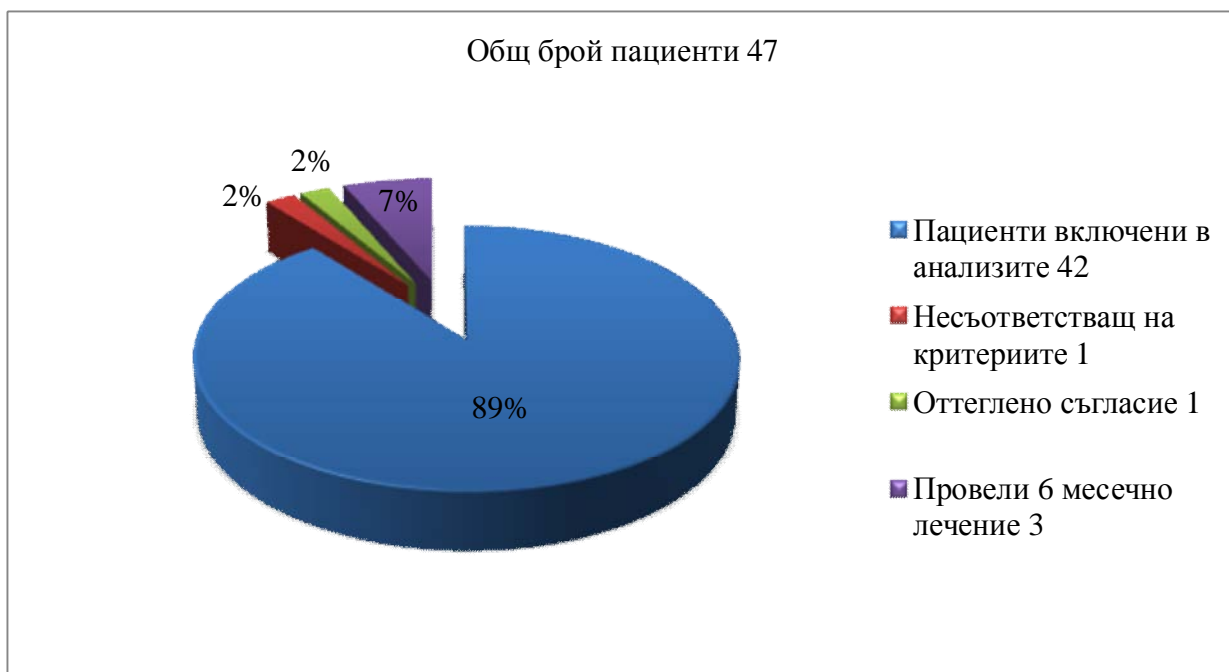
- 1 пациент в хода на проучването оттегли Информираното си съгласие.

- 3 пациенти не продължиха лечението след 6-тия месец с биологичното лекарство, поради някаква причина, различна от изява на НЛР. Причините са изложени в Таблица 43.

Таблица 43. Случаи на прекъсване (прекратяване) на биологичното лечение след 6-ти месец, поради причини, различни от изява на НЛР

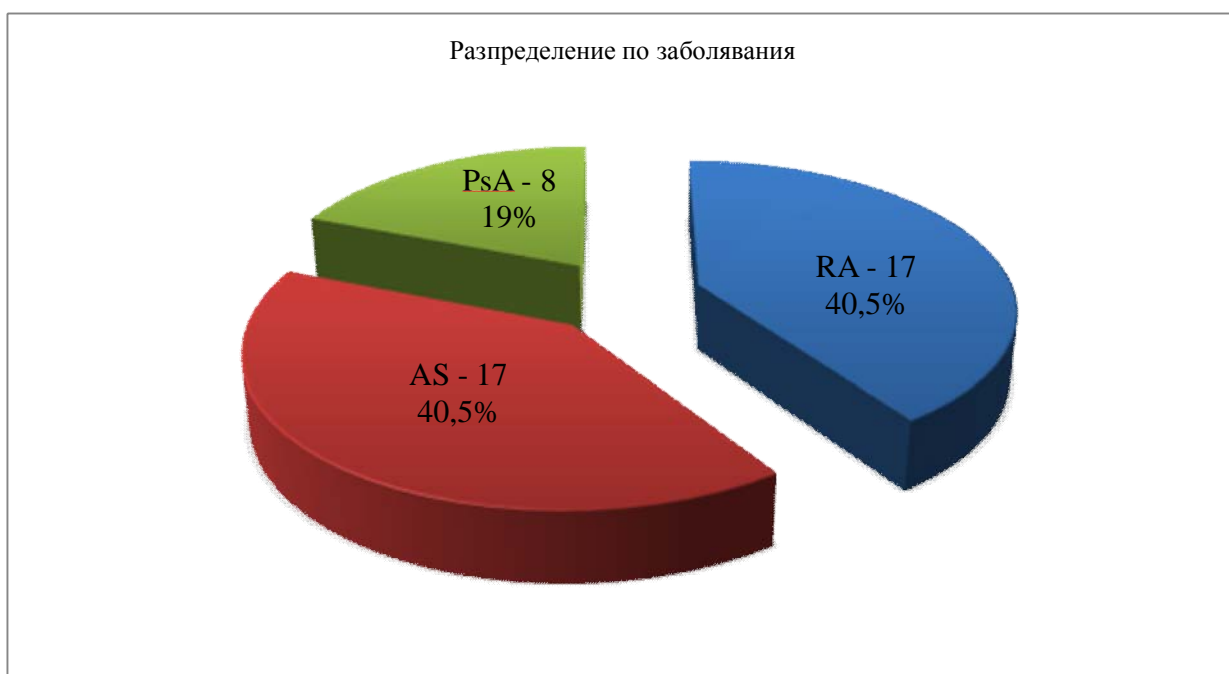
№	Описание
1.	Лечението е спряно след 6-тия месец поради желание за майчинство/бащинство при болен с AS
2.	Проведен 1 курс на лечение с Мабтера, оценен като неефективен при болна с RA
3.	Биологичното лечение е прекратено поради продължително отсъствие от страната при болна с RA

Едногодишното наблюдение обхваща общо 42 пациенти, от които 20 мъже и 22 жени. (Фигура 25).

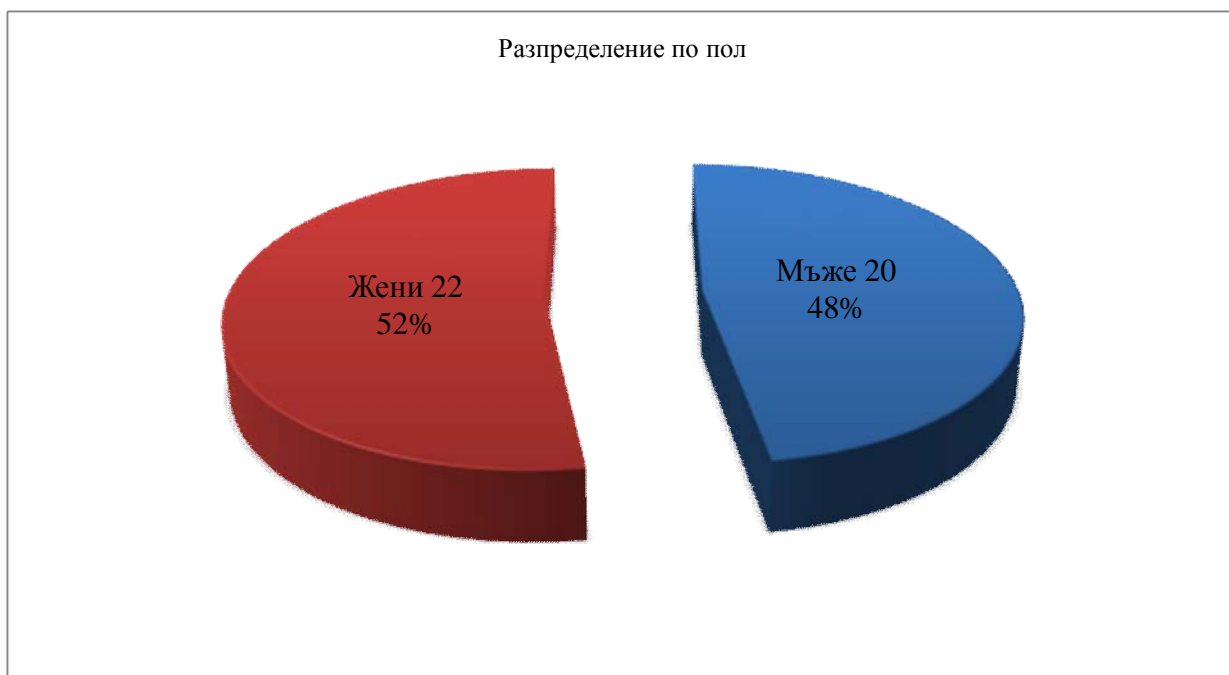


Фигура 25. Пациенти, включени в анализите

Разпределението на пациентите по видове заболявания - пациенти с AS, пациенти с RA, пациенти с PsA е представено на фигура 26. Средна възраст на мъжете е 47,6 г., а на жените – 54,6 г. Разпределението на пациентите по пол е представено на Фигура 27.

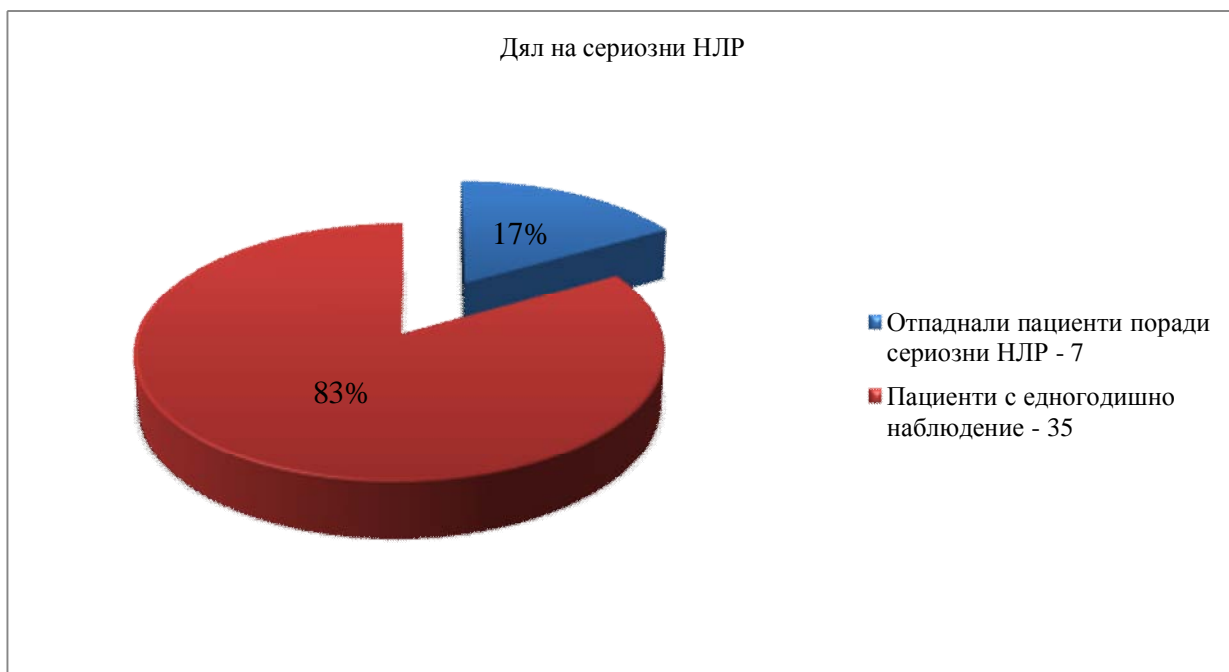


Фигура 26. Разпределение на пациентите по вид на възпалителното ставно заболяване



Фигура 27. Разпределение по пол

Случаите, при които биологичното лечение е спряно в хода на проспективното наблюдение поради изява на сериозни НЛР са общо **7 (17%)**. Дяловото разпределение е показано в графичен вид на фигура 28.



Фигура 28. Дялово разпределение на пациентите, отпаднали поради сериозни НЛР

Наблюдаваните сериозни НЛР при проследените от нас пациенти са представени в Таблица 44.

Таблица 44. Наблюдавани сериозни НЛР/ Нежелани събития, довели до прекратяване на биологичното лечение

№	Сериозни НЛР/нежелани събития
1.	Хроничен хепатит С с преход към чернодробна цироза, установен след 2 курса на лечение с Rituximab при пациент с RA
2.	Карцином на дебелото черво, установен при болна с RA на 6-тия месец от лечението с Etanercept
3.	Двукратна поява на пристъпи на предсърдно мъждене по време на лечение с Etanercept при болен с PsA
4.	Клинично значимо влошаване на кожна форма на псориазис след 2-ра апликация на Etanercept при болна с PsA
5.	Декомпенсирана сърдечна недостатъчност, установена след 2-рия месец от лечение с Adalimumab при болна с RA
6.	Токсичен хепатит, установен на 7-мия месец от лечението с Adalimumab при болен с AS
7	Хоспитализация вследствие желязодефицитна анемия и тромбоцитоза в хода на лечение със Golimumab при болен с AS

Получените резултати показват висок относителния дял на случаите, при които биологичното лечение е преустановено - 25,5% (от 47 пациенти 7 отпадат поради сериозни НЛР, 5 отпадат поради други причини).

Тежестта на установените сериозни НЛР (Таблица 45) е оценена по общите терминологични критерии за НЛР (Common Terminology Criteria for Adverse Events by National Cancer Institute - CTCAE version 4.03, June 14, 2010).

Таблица 45. Оценка на тежест на сериозни НЛР

Степен на тежест на наблюдаваните сериозни НЛР	№ на описаната сериозни НЛР
3-та степен	4, 6, 7
4-та степен	1, 2, 3 и 5

Ще направим анализ на резултатите от проспективното проучване като разпределим пациентите на 3 групи според вида на възпалителното ставно заболяване: пациенти с AS, пациенти с RA, пациенти с PsA.

5.3.1. Анализ на резултатите от проспективното проучване при пациенти с AS

Данните на пациентите бяха разпределени по демографски показатели – възраст, пол, възрастови групи, вид на провежданото биологично лечение по лекарствен продукт, средна възраст на проследените пациенти.

В групата с AS, включваща 18 пациенти, общо 15 пациенти са наблюдавани и проследени за пълен едногодишен период, от които 10 мъже и 5 жени. Всички пациенти проведоха цикъл от 12 месечно лечение със съответния биологичен лекарствен продукт, съгласно Протокола на проспективното проучване, с изключение на 1 пациент, при който лечението продължи само 6 месеца. При двама лечението е прекратено поради изява на сериозни НЛР.

Анализът на демографските показатели показва, че мъжете са 2 пъти повече от жените, като това се наблюдава за всички възрастови групи. Средната възраст на

проследяваните мъже и жени в групата с AS е изравнена - средната възраст на мъжете е 45,8 г, а на жените е 45,6 г. Във възрастовата група над 65 г. няма пациенти с анкилозиращ спондилит.

Пациентите в групата с анкилозиращ спондилит са провеждали лечение с 3 вида биологични лекарствени продукти – Etanercept, Adalimumab и Golimumab. Най-голям дял заема групата пациенти провели лечение с Adalimumab, докато наблюдаван пациент на лечение със Golimumab е само един. Описаните демографски данни и видовете лечение в абсолютни и относителни стойности са представени в таблици 46, 47 и фигура 29.

Таблица 46. Демографски данни на пациенти с анкилозиращ спондилит

Възрови показатели	Мъже	Жени	Общо
18-45 г.	4 (26,66 %)	2 (13,33 %)	6 (40,00 %)
46-65 г.	6 (40 %)	3 (20 %)	9 (60,00 %)
Над 65 г.	-	-	-
Брой	10 (66,66 %)	5 (33,33 %)	15 (100,00 %)
Средна	45,8	45,6	45,7
Медиана	53,0	53,0	53,0
Мода	53,0	53,0	35,0
Стандартно отклонение	14,9	15,0	15,0

Таблица 47. БЛП използван за лечение

Лекарствен продукт	Брой пациенти	Относителен дял %
Etanercept	3	20,0
Adalimumab	11	73,3
Golimumab	1	6,7
Общо	15	100,0

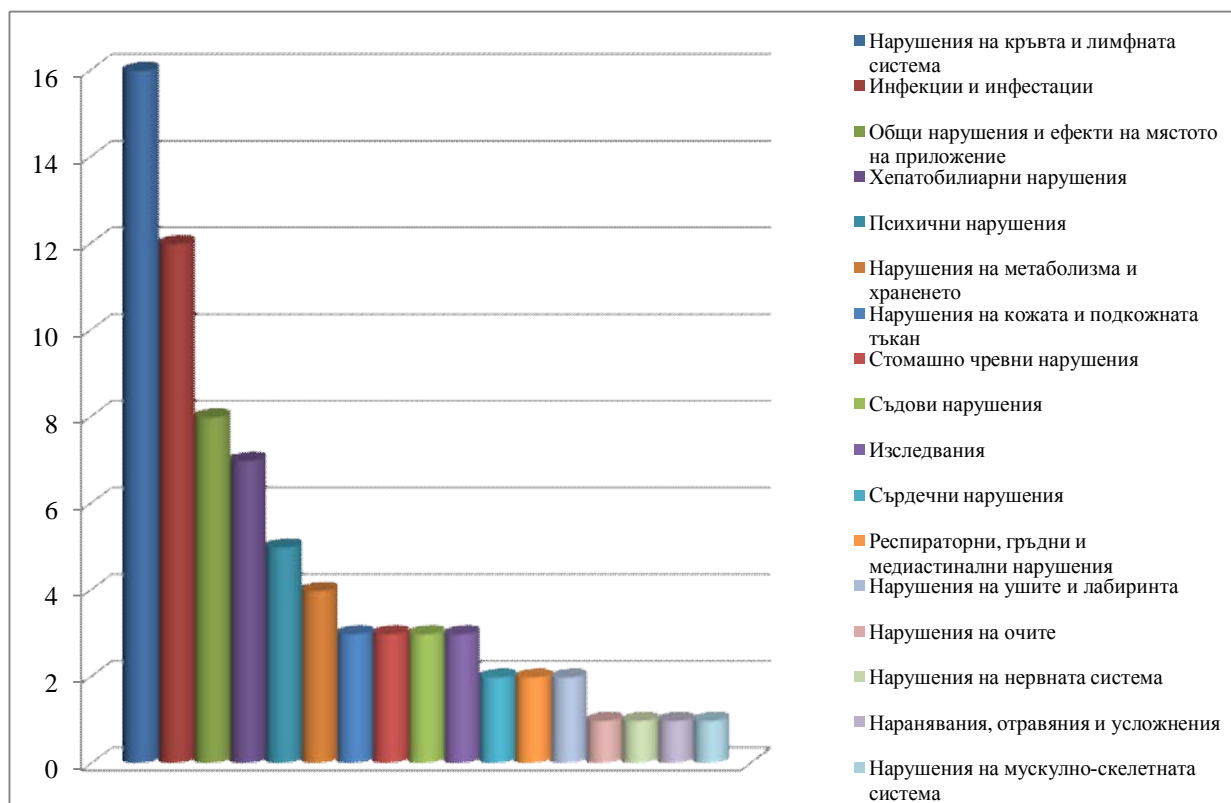


Фигура 29. Разпределение на пациентите по вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

НЛР са систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0 и тяхното честотно разпределение е, както следва (Фигура 30):

1. Нарушения на кръвта и лимфната система – 16 случая.
2. Инфекции и инфестации – 12 случая.
3. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение – 8 случая.
4. Хепатобилиарни нарушения - 7
5. Психични нарушения – 5 случая.
6. Нарушения на метаболизма и храненето – 4 случая.
7. Нарушения на кожата и подкожната тъкан – 3 случая.
8. Стомашно чревни нарушения – 3 случая.
9. Съдови нарушения – 3 случая.
10. Изследвания – 3 случая.
11. Сърдечни нарушения – 2 случая.
12. Нарушения на ушите и лабиринта – 2 случая.
13. Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения – 2 случая.
14. Нарушения на очите – 1 случай.
15. Нарушения на нервната система – 1 случай.
16. Нарушения на мускулно-скелетната система – 1 случай.
17. Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции – 1 случай.

Подробно описание на видовете НЛР е представено в Таблица 48, а тяхното типизиране е представено на фигура 31. Общият брой на съобщените и потвърдени НЛР е 74. От тях сериозни НЛР (довели до отпадане от проучването) - 2, от които 1 НЛР отговаря на дефиницията за SUSAR, а втората попада в групата на подозираните; неочаквани - 9; подозирани – 64.

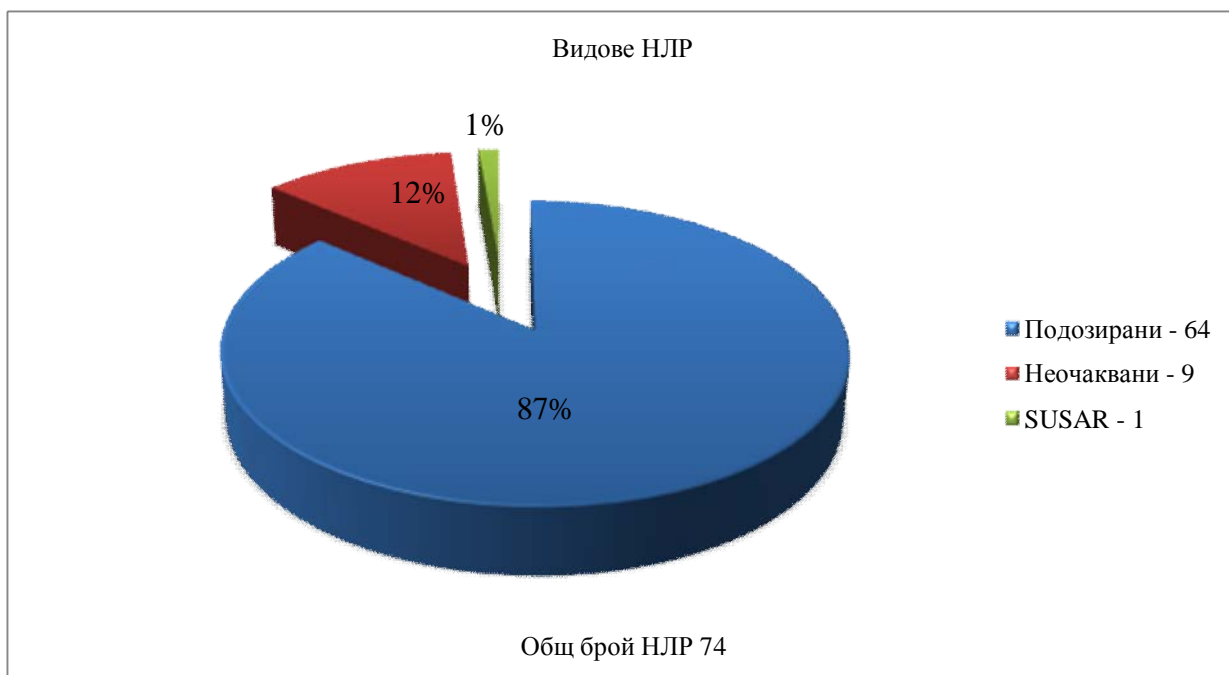


Фигура 30. НЛР систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0

Таблица 48. Нежелани лекарствени реакции в групата с AS и степен на тежест по CTCAE(version 4.03, June 14, 2010)

№	НЛР	Степен на тежест
1.	Вторична тромбоцитопения, появила се на 3-ти месец от лечението	1
2.	Сърбеж на мястото на приложение на биологичното лекарство	1
3.	Понижение на долната граница на АН от началото на лечението	2
4.	Ежемесечни вирусни инфекции	2
5.	Преходна лимфопения	1
6.	Преходна лимфоцитоза	1
7.	Пневмония	2
8.	Изолирано повишение на ASAT < 3 пъти над горната референтна граница	1
9.	Преходна левкоцитоза	1
10.	Повишено ВОН	1
11.	Изолирано повишение на ASAT < 3 пъти над горната референтна граница	1
12.	Повишена кръвна захар на гладно < 8,9 ммол/ л при пациент, който не е диабетик	1
13.	Двукратно установени лимфоцитоза и неутропения	1
14.	Вирусен ентероколит	2
15.	Преходна лимфоцитоза	1
16.	Установен зъбен гранулом	2
17.	Остър бронхит	2
18.	2 дни преди и 2 дни след поставяне на биологичното лекарство е наблюдавана промяна в поведението - раздразнителност или депресивно настроение	1
19.	Отпадналост в деня на прилагане на биологичното лекарство	2
20.	Новопоявила се кашлица в първите 6 месеца от лечението	1
21.	Преходна лимфоцитоза и неутропения	1
22.	Учестен пулс	2
23.	Периодична поява на повишени стойности на АН	2
24.	Тревожност	1
25.	Безсъние	1
26.	Преходна лимфоцитоза и неутропения	1
27.	Сърбеж и силна болка на мястото на приложение на лекарството	2
28.	Остър бронхит	2
29.	Редукция на телесно тегло (намаление между 5-10% от изходното телесно тегло)	2
30.	Втрисане в продължение на 4-5 дни след първото приложение на биологичното лекарство	1
31.	Поява на херпес симплекс на влагалището и бартолинит	2
32.	Сърбеж на мястото на приложение на лекарството	1
33.	Поява на болка и зачервяване на мястото на приложение на БЛП	1
34.	Херпес симплекс на устните и носа	2
35.	Анемия, установена при 4 от проведените лабораторни изследвания	1
36.	Честа промяна в настроението	1

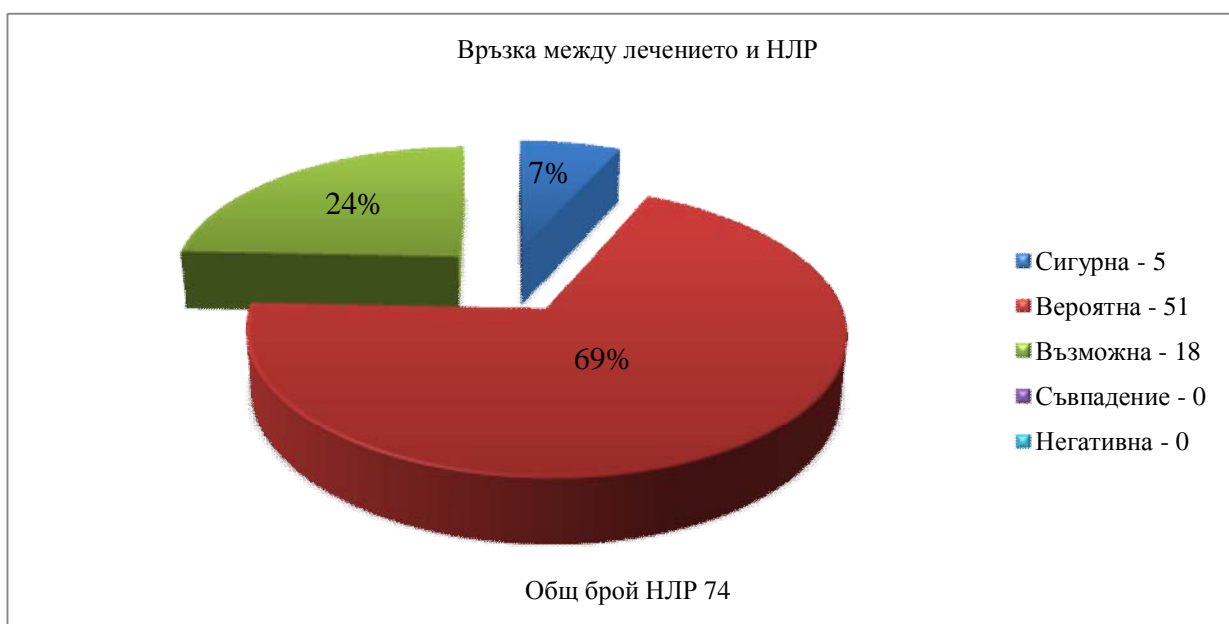
37.	Безсъние	1
38.	Световъртеж	1
39.	Лесна умора	2
40.	Периодична поява на сърцебиене	1
41.	Гадене през първите 2 седмици от лечението	1
42.	Честа поява на коремна болка	1
43.	Редукция на телесно тегло (намаление между 5-10% от изходното телесно тегло)	1
44.	Установена демиелинизираща невропатия на долни крайници	2
45.	Периодична поява на повишени стойности на АН	2
46.	Нощно изпотяване	1
47.	Косопад	1
48.	Периодична поява на обриви по лицето	1
49.	Изолирано повишение на ALAT > 3 пъти над горната референтна граница в два последователни месеца	2
50.	Лимфоцитоза, установена двукратно	1
51.	Преходна лимфопения	1
52.	Ерозивен гастрит	2
53.	Вирусни инфекции в последните 4 месеца от лечението	2
54.	Световъртеж	1
55.	Сърбеж на мястото на приложение на лекарството	1
56.	Четирикратно повишение на трансаминазите < 3 пъти над горна референтна граница при пациент с хроничен Б хепатит, при който не се установява вирусна репликация	1
57.	Двукратно повишаване на СРК < 2,5 пъти над горна референтна граница при пациент с хроничен Б хепатит, при който не се установява вирусна репликация.	1
58.	Гнойна ангина	2
59.	Ехографски установен абдоминален лимфаденит на 12-ти месец от лечението с биологично лекарство	2
60.	Бавно заздравяване на раните след нараняване	1
61.	Бронхит	2
62.	Кашлица през цялото време на лечение с биологичното лекарство	1
63.	Болка в мускулите на долните крайници сутрин след ставане от сън	1
64.	Двукратно установена левкоцитоза	1
65.	Лимфопения, установена двукратно	1
66.	Повишаване на холестерола < 7,75 ммол/ л	1
67.	Четирикратно установено изолирано повишение на CRP без наличието на активна инфекция	1
68.	Повишени CRP и ESR трикратно без установена активна инфекция	1
69.	Левкоцитоза, регистрирана трикратно	1
70.	Инфекция на ГДП с повишени CRP, ESR и левкоцитоза	2
71.	Еднократно повишение на ALAT < 3 пъти над горната референтна граница	1
72.	Двукратно повишение на ASAT < 3 пъти над горната референтна граница	1



Фигура 31. Видове НЛР

Оценихме връзката на НЛР с провежданото лечение, както следва:

1. Сигурна връзка (каузална връзка (причинно-следствена връзка)) - 5.
2. Вероятна връзка - лекарството се свързва с появата на НЛР, но липсва възпроизводимост на лабораторните данни - 51.
3. Възможна връзка - съществува временна връзка между лекарството и НЛР - 18.
4. Съвпадение - НЛР се появява по време на прием на лекарството, но причината е друга - 0.
5. Негативна връзка - появата на НЛР няма връзка с лекарството - 0.



Фигура 32. Видове връзки между лечение и НЛР

При 13 от общо 15 пациенти в групата с AS установихме НЛР, в т.ч. са и регистрираните отклонения в лабораторните изследвания. Всички случаи на НЛР са отразени в анкетните карти.

Само двама пациенти в групата с AS не съобщават за НЛР. При тях липсват и отклонения в проведените лабораторни изследвания, които да се приемат за нежелани лекарствени реакции.

Таблица 49. Разпределение на докладваните НЛР според степента им на тежест по CTCAE(version 4.03, June 14, 2010)

Степен на тежест на НЛР	Брой НЛР	Относителен дял	Кумулативен дял
Степен 1	48	65 %	65%
Степен 2	24	32 %	97%
Степен 3	2	3 %	100%
Степен 4	0	0 %	100%
Степен 5	0	0 %	100%
Общо	74	100%	

5.3.2. Анализ на резултатите от проспективното проучване при пациенти с RA

Данните на пациентите бяха разпределени по демографски показатели – възраст, пол, възрастови групи, вид на провежданото биологично лечение по лекарствен продукт, средна възраст на проследените пациенти.

В групата с RA, включваща 20 пациенти, общо 14 пациенти са наблюдавани и проследени за пълен едногодишен период, от които 2 мъже и 12 жени. При двама пациенти лечението продължи само 6 месеца: при първия пациент се наложи замяна на едно биологично лекарство с друго след 6-тия месец, поради незадоволителен терапевтичен отговор, а при втория - лечението бе прекратено поради продължително отсъствие от страната (Таблица 52). При трима пациенти лечението бе прекратено поради изява на сериозна НЛР. Един пациент е с изключващ критерии и не е проследяван.

Анализът на демографските показатели показва, че жените са 6 пъти повече от мъжете, като това е характерно за две от възрастовите групи. В групата 18-45 г. има само 1 мъж и 1 жена. Средната възраст на мъжете с RA, завършили проучването е 49,5 г., докато средната възраст на жените с RA, завършили проучването е с 10 години повече - 59,4 г.

Пациентите в групата с RA са провеждали лечение с 5 лекарствени продукти – Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol и Rituximab. Най-голям дял заема групата пациенти провели лечение с Adalimumab, а най-малък е делът на наблюдаваните пациенти на лечение с Certolizumab pegol и Rituximab.

Описаните демографски показатели и видовете лечение в абсолютни и относителни стойности са представени в Таблицы 50, 51 и Фигура 33.

Таблица 50. Демографски данни на пациенти с ревматоиден артрит

Възrastови показатели	Мъже	Жени	Общо
18-45 г.	1 (7,1 %)	1 (7,1 %)	2 (14,2 %)
46-65 г.	1 (7,1 %)	6 (42,9 %)	7 (50,0 %)
Над 65 г.	-	5 (35,8 %)	5 (35,8 %)
Общ брой	2 (14,2 %)	12 (85,8 %)	14 (100,0 %)
Брой	2	12	14
Средна	49,5	59,4	58,0
Медиана ¹	-	64,0	62,0
Мода	-	63,0	60,0
Стандартно отклонение	11,4	11,6	12,3

¹ Поради нисък брой на мъжете, медиана и мода не са изчислени

Таблица 51. Разпределение на пациентите по вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

Лекарствен продукт	Брой пациенти	Относителен дял
Etanercept	3	21,4 %
Adalimumab	4	28,6%
Golimumab	3	21,4%
Certolizumab pegol	2	14,3%
Rituximab	2	14,3%
Общо	14	100,0%



Фигура 33. Разпределение на пациентите по вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

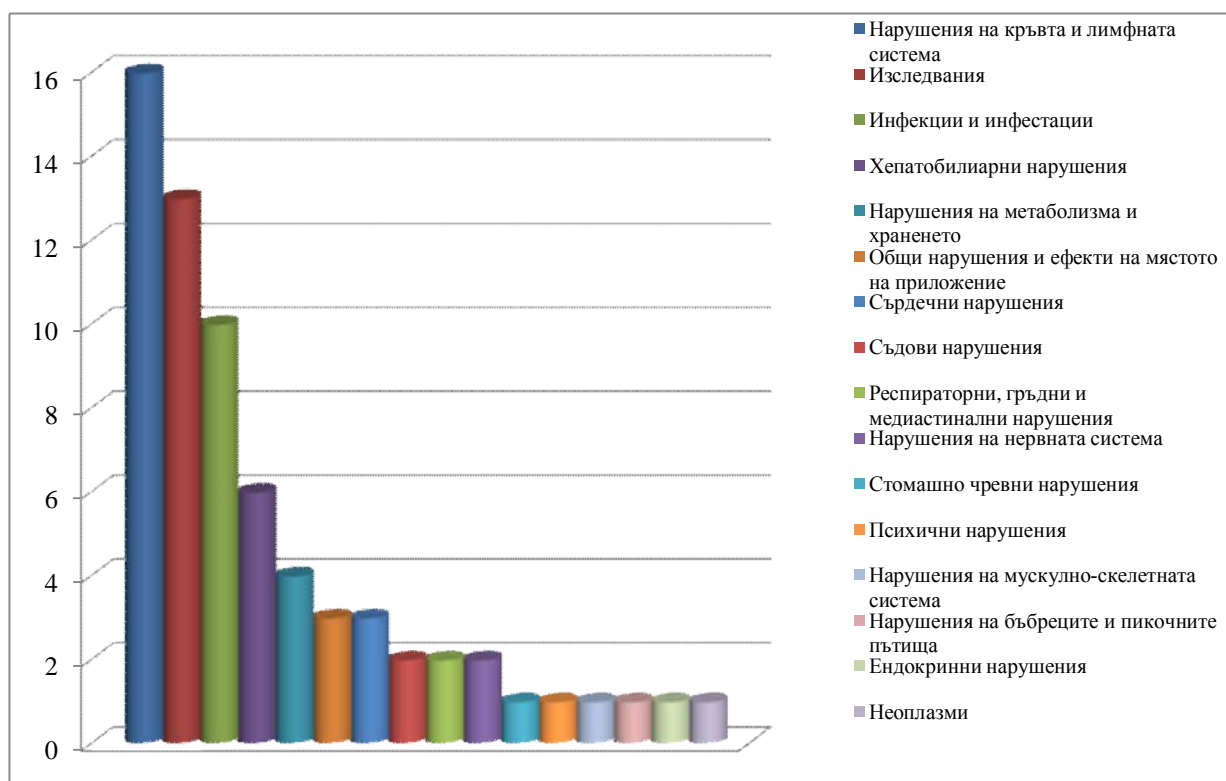
Таблица 52. Прекратяване на лечение по причини, различни от НЛР

№	Описание
1.	Проведено е 6 месечно лечение с Rituximab , заменено с Tocilizumab , поради незадоволителен ефект
2.	Проведено е само 6 месечно лечение с Adalimumab , спряно по желание на пациента с оглед продължително отсъствие от страната
3.	Пациент с изключващ критерий

НЛР са систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0 и тяхното честотно разпределение е, както следва:

1. Нарушения на кръвта и лимфната система – 16 случая.
2. Изследвания – 13 случая.
3. Инфекции и инфестации – 10 случая.
4. Хепатобилиарни нарушения – 6 случая.
5. Нарушения на метаболизма и храненето – 4 случая.
6. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение – 3 случая.
7. Сърдечни нарушения – 3 случая.
8. Съдови нарушения – 2 случая.
9. Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения – 2 случая.
10. Нарушения на нервната система – 2 случая и

по един случай от Стомашно-чревни нарушения; Психични нарушения; Нарушения на мускулно-скелетната система; Нарушения на бъбреците и пикочните пътища; Ендокринни нарушения и Неоплазми.



Фигура 34. НЛР класифицирани по Системо-органната класификация по MedDRA версия 12.0

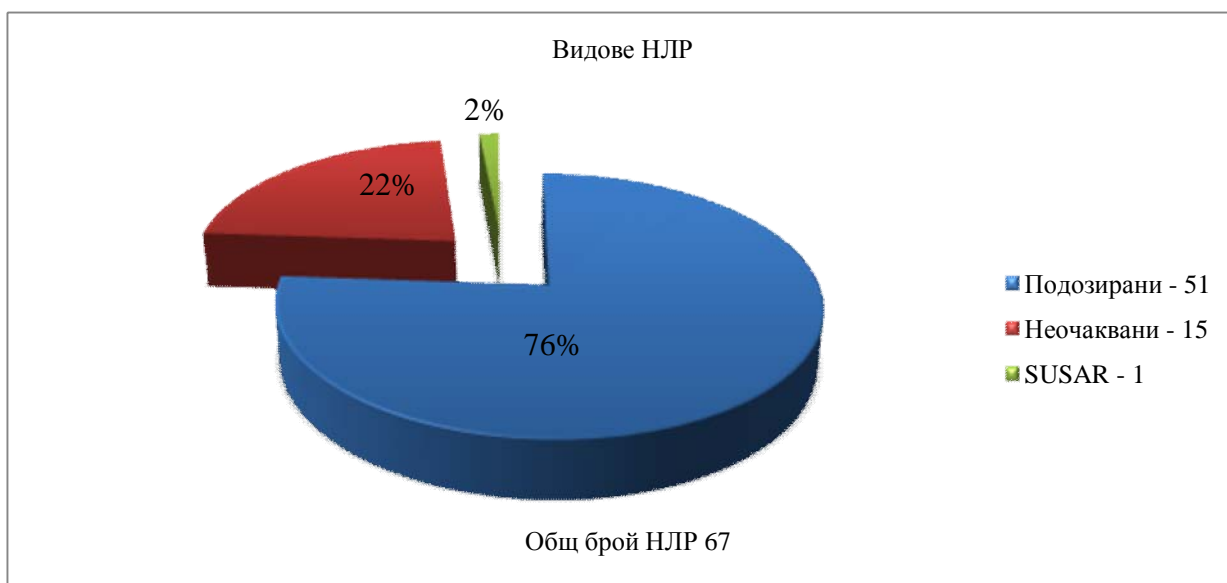
Подробно описание на установените НЛР е представено в Таблица 53. Общият брой на съобщените и потвърдени НЛР е 67 (Фигура 35). От тях сериозни НЛР (довели до отпадане от проучването) - 3, от които 1 НЛР отговаря на дефиницията за SUSAR, а другите 2 попадат в групата на подозираните; неочаквани - 15; подозирани – 51.

Таблица 53. Нежелани лекарствени реакции в групата с RA и степен на тежест по CTCAE(version 4.03, June 14, 2010)

№	НЛР	Степен на тежест
1.	Лимфоцитоза и неутропения, установени при 6 проведени лабораторни изследвания	1
2.	Повишен апетит в първите 6 месеца от лечението	1
3.	Леко изразено главоболие в деня на поставяне на биологичното лекарство, появило се след 3-тия месец	1
4.	Прекарана бъбречна криза в първите 6 месеца от биологичното лечение	2
5.	Прекаран пиелонефрит през 11-ти месец от лечението	3
6.	Пристъп на предсърдно мъждене през 10-ти месец от лечението	3
7.	Тежък бронхит на 5-ти месец от лечението с отклонения в диференциалното броене на левкоцитите и повишени ESR и CRP	2
8.	Анемия, установена при 5 от проведените лабораторни изследвания	1
9.	Двукратно регистрирана лимфопения и неутрофилия	1
10.	Протрахирана вирусна инфекция с повишени ESR и CRP в два последователни месеца	2
11.	Повишени стойности на АН след 9-ти месец от биологичното лечение, наложили започване на антихипертензивна терапия	2
12.	Двукратна поява на хипотония по време на инфузията на биологичния лекарствен продукт	2
13.	Повишени ESR, CRP през 6 –ти месец от лечението, без установена активна инфекция	1
14.	Преходна лимфопения през 6 –ти месец от лечението	1
15.	Двукратно установена еозинофилия след 9-ти месец от биологичното лечение	1
16.	Повишен апетит след 6-тия месец от лечението	2
17.	Повишена пикочна киселина в кръвта до 0,59 ммол/ л на 4-ти месец от лечението	1
18.	Изолирано повишение на кръвната захар < 8,9 ммол/ л при пациент, който не е диабетик на 9-ти месец от лечението	1
19.	Краткотраен сърбеж на мястото на приложение на лекарството	1
20.	Увеличен INR < 1,5 пъти над горната референтна граница при случайно лабораторно изследване	1
21.	Прекаран остър ентероколит на 6-ти месец от лечението	2
22.	Преходна моноцитоза	1
23.	Преходна неутропения	1
24.	Мускулно-скелетна болка в деня на поставяне на лекарството	1
25.	Изолирано повишение на CRP без наличие на активна инфекция на 11-ти месец	1
26.	Прекарана остра вирусна инфекция с повишени ESR и CRP през 5-	2

	ти месец от лечението	
27.	Двукратно установено изолирано повишение на ESR и CRP без наличие на активна инфекция	1
28.	Повишени ASAT и ALAT < 3 пъти над горната референтна граница	1
29.	Преходна левкоцитоза и неутрофилия	1
30.	Двукратно установени повишени стойности на CRP без активна инфекция	1
31.	Прекарана вирусна инфекция с установени ниски стойности на хемоглобин, еритроцити и повишени тромбоцити на 9-ти месец от биологичното лечение	2
32.	Преходна анемия	2
33.	Преходна тромбоцитоза	1
34.	Изолирано повишение на ESR на 4-ти месец	1
35.	Поява на сърцебиене след 4-ти месец от лечението	1
36.	Анемия, регистрирана през 6-ти месец от лечението	1
37.	Тромбофлебит на 5-ти месец от лечението	2
38.	Стягане в гърдите след 5-ти месец	1
39.	Безапетитие след 5-ти месец от лечението	2
40.	Повишени ASAT и ALAT < 3 пъти над горната референтна граница на 6-ти месец от лечението	1
41.	Декомпенсиран захарен диабет, установен на 10-ти месец от лечението	3
42.	Тежест в епигастриума, появила се след 6-ти месец от лечението	1
43.	Понижени еритроцити и MCH, повишен MCV при нормален хемоглобин през 10-ти и 12-ти месеци	1
44.	Чести вирусни инфекции на ГДП	2
45.	Чести херпеси на устните	2
46.	Изолирано повишение на ESR и CRP на 3-ти месец	1
47.	Преходна лимфоцитоза	1
48.	Замайване 1-2 дни след поставяне на инжекцията	1
49.	Главоболие 1-2 дни след поставяне на инжекцията	1
50.	Безсъние, появило се след 6-ти месец от лечението	1
51.	Изолирано повишение на CRP на 1-ви месец от лечението	1
52.	Повишена пикочна киселина до 0,59 ммол/ л на 1-ви месец от лечението	1
53.	Непрекъсната кашлица с експекторация през цялото време на лечението с биологично лекарство	2
54.	Прекарана пневмония на 12-ти месец	2
55.	Повишена пикочна киселина до 0,59 ммол/ л на 6-ти месец от лечението	1
56.	Повишени ESR и CRP след 6-ти месец от лечението	1
57.	Вирусен конюнктивит през първите 3 месеца	2
58.	Трикратно регистрирано повишение на ALAT < 3 пъти над горната референтна граница през първите 6 месеца	1
59.	Левкоцитоза, регистрирана трикратно	1
60.	Двукратно повишени стойности на ALAT през първите 6 месеца	1
61.	Повишен GGT < 2,5 пъти над горната референтна граница през 3-ти месец от лечението	1
62.	Анемия през първите 6 месеца от лечението	1

63.	Повишени ESR и CRP на 6-ти месец без клинични данни за инфекция	1
64.	Ниско серумното желязо на 10-ти месец от лечението	1



Фигура 35. Видове НЛР

Връзката на НЛР с провежданото лечение (Фигура 36) е, както следва: Сигурна връзка - 4; Вероятна връзка - 32; Възможна връзка - 30; Съвпадение - 1; Негативна връзка - 0;



Фигура 36. Видове връзки между лечение и НЛР

В групата с RA при всички пациенти установихме НЛР, в т.ч. и отклонения в проведените лабораторни изследвания, които приемаме също за нежелани лекарствени реакции. При 3 пациенти бяха установени сериозни НЛР – един случай на

хоспитализация, поради поява на остър пиелонефрит, като биологичното лечение бе временно прекратено за 1 месец; втори случай на пациент с настъпила декомпенсация на захарен диабет, което наложи корекция в лечението на заболяването, но биологичното лечение не е прекъсвано. При 1 пациент е регистриран пристъп на предсърдно мъждене, третирано амбулаторно, без да се прекратява лечението. Тази НЛР оценихме като 3 степен на тежест. При 1 пациент се наложи замяна на един БЛП с друг поради незадоволителен терапевтичен отговор.

Таблица 54. Разпределение на докладваните НЛР според степента им на тежест по СТСАЕ(version 4.03, June 14, 2010)

Степен на тежест на НЛР	Брой НЛР	Относителен дял	Кумулативен дял
Степен 1	43	64 %	64 %
Степен 2	18	28 %	92 %
Степен 3	3	4 %	96 %
Степен 4	3	4 %	100 %
Степен 5	0	0 %	100 %
Общо	67	100 %	

5.3.3. Анализ на резултатите от проспективното проучване при пациенти с PsA

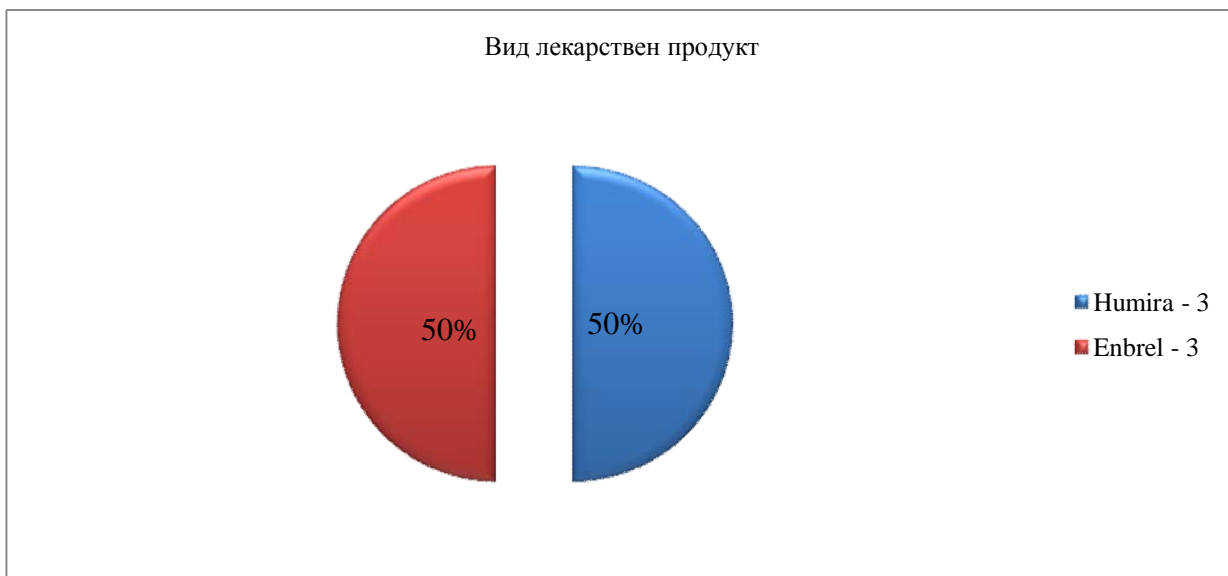
Данните на пациентите бяха разпределени по демографски показатели – възраст, пол, възрастови групи, вид на провежданото биологично лечение по лекарствен продукт, средна възраст на проследените пациенти.

В групата с PsA, включваща 9 пациенти, общо 6 пациенти са наблюдавани и проследени за пълен едногодишен период, от които 4 мъже и 2 жени. Един пациент оттегли информираното си съгласие; при 2 се установиха сериозни НЛР довели до спиране на лечението. Анализът на демографските показатели показва, че мъжете са 2 пъти повече от жените. В групите 18-45 г. и над 65 г. има само по 1 мъж. Средната възраст на мъжете с PsA, завършили проучването е 51,5 г., а средната възраст на жените с PsA, завършили проучването е 50 г. (Таблица 55). Пациентите в групата с PsA са провеждали лечение с лекарствените продукти Etanercept и Adalimumab. Равен брой пациенти проведеха лечение с двата БЛП – по 3 (фигура 37).

Таблица 55. Демографски данни на пациенти с PsA – пол и възраст

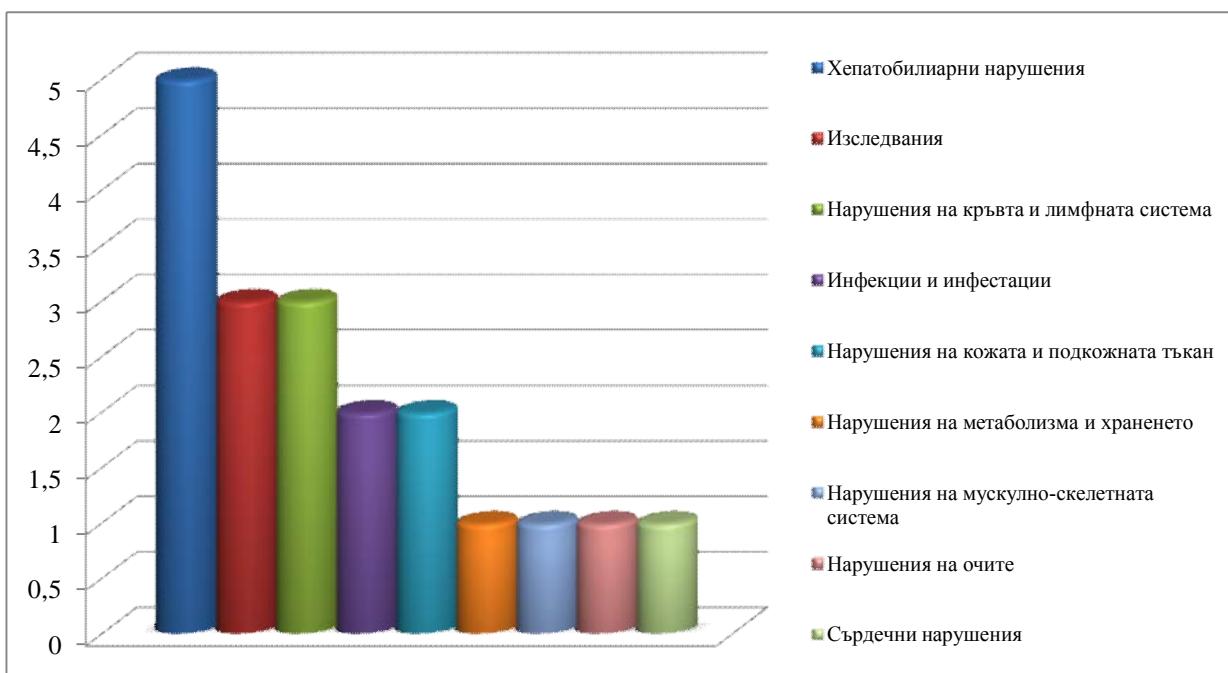
Възрастови групи	Мъже	Жени	Общо
18-45 г.	1 (16,66 %)	0 (%)	1 (16,66 %)
46-65 г.	2 (33,33 %)	2 (33,33 %)	4 (66,67 %)
Над 65 г.	1 (16,66 %)	0 (%)	1 (16,66 %)
Общ брой	4 (66,67 %)	2 (33,33 %)	6 (100,00 %)
Брой	4	2	6
Средна	51,5	50,0	51,0
Медиана ¹	61,0	-	59,0
Мода	56,0	-	56,0
Стандартно отклонение	15,5	15,0	15,25

¹ Поради нисък брой на жените, медиана и мода не са изчислени



Фигура 37. Разпределение на пациентите по вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

НЛР са систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0 и тяхното честотно разпределение (Фигура 38) е както следва: 1. Хепатобилиарни нарушения – 5 случая; 2. Изследвания – 3; 3. Нарушения на кръвта и лимфната система – 3; 4. Инфекции и инфестации – 2; 5. Нарушения на кожата и подкожната тъкан – 2; 6. Нарушения на метаболизма и храненето – 1; 7. Нарушения на мускулно-скелетната система – 1; 8. Нарушения на очите – 1 и 9. Сърдечни нарушения – 1.



Фигура 38. НЛР по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0

Подробно описание на установените НЛР е представено в Таблица 56.

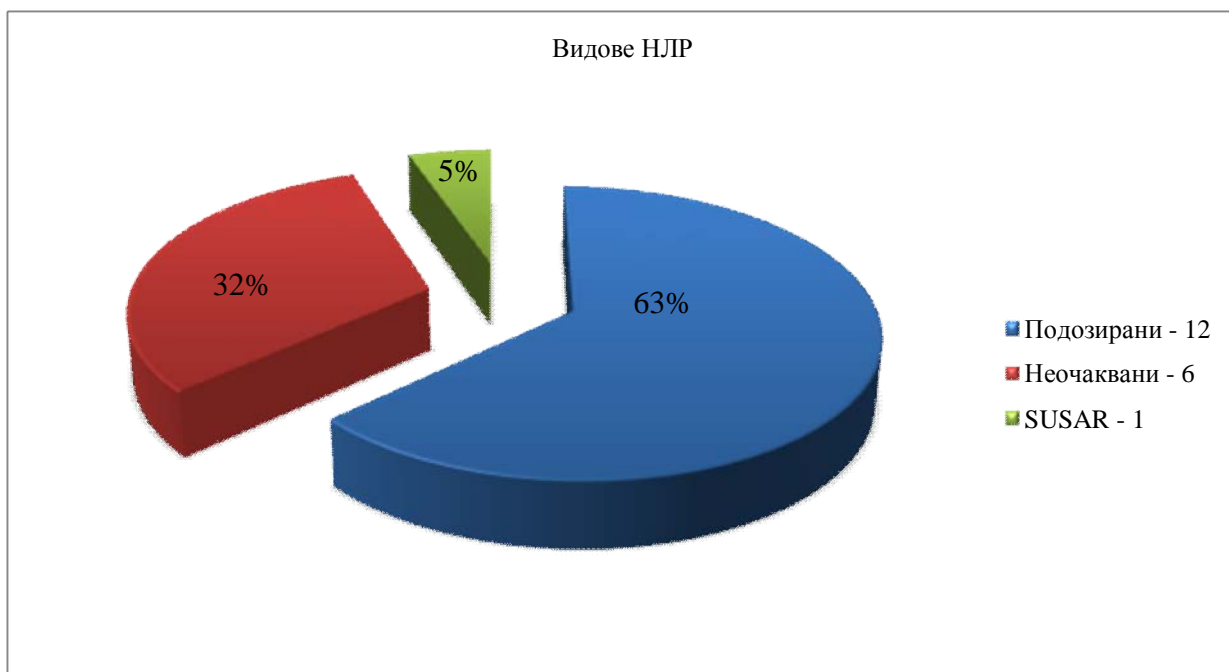
Таблица 56. Нежелани лекарствени реакции в групата с PsA и степен на тежест по CTCAE(version 4.03, June 14, 2010)

№	НЛР	Степен на тежест
1.	Двукратно установени лимфоцитоза и неутропения	1
2.	Преходна тромбоцитоза след 2-ра инжекция	1
3.	Повишаване на ALAT < 3 пъти над горната референтна граница след 2-ра инжекция	1
4.	Повишаване на ASAT < 3 пъти над горната референтна граница на 3ти месец от лечението	1
5.	Повишаване на ALAT повече > 3 и < 5 пъти над горната референтна граница на 3-ти месец от лечението	2
6.	Диагностициран токсичен хепатит на 9-ти месец от лечението	3
7.	Четирикратно установени повишени стойности на ESR и CRP без наличие на активна инфекция в хода на лечението	1
8.	Болка в покой и при движение в лява ТБС след първите 3 месеца от биологичното лечение. Установена асептична остеонекроза на главата на лява бедрена кост. Проведено е оперативно лечение на лявата тазобедрена става – декомпресия и автоостеопластика през 8-ми месец от началото на биологичното лечение, като последното е спряно за 2 месеца.	3
9.	Двукратно установени повишени стойности на ESR и CRP без наличие на активна инфекция в хода на лечението	1
10.	Нисък еритроцитен брой на 6-ти месец от лечението	1
11.	Двукратно установено повишаване на ASAT и ALAT < 3 пъти над горната референтна граница	1
12.	Надаване на телесно тегло (увеличение между 5-10% от изходното телесно тегло)	1
13.	Установен еписклерит на 7-ми месец от лечението	2
14.	Прекарани 2 вирусни инфекции след 6-ти месец от лечението	2
15.	Обостряне на кожния псориазис в края на 12-ти месец от лечението	2
16.	Отмикоза на 9-ти месец от лечението	2
17.	Нисък витамин B12 при случайно лабораторно изследване	1

Общият брой на съобщените и потвърдени НЛР е 19 (Фигура 39).

От тях:

1. Сериозни НЛР (довели до отпадане от проучването) - 2, от които 1 НЛР отговаря на дефиницията за SUSAR, а другата попада в групата на подозираните;
2. Неочаквани - 6;
3. Подозирани – 12.



Фигура 39. Видове НЛР

Само един пациент в групата с PsA не събщи за нежелани лекарствени реакции. При 1 пациент се наложи оперативно лечение, определено като сериозна НЛР, която наложи временно прекъсване на биологичното лечение за 2 месеца, а друг бе хоспитализиран в гастроентерологично отделение поради изява на токсичен хепатит. Биологичното лечение при този болен бе спряно за 1 месец.

Таблица 57. Разпределение на докладваните НЛР според степента им на тежест по СТСАЕ(version 4.03, June 14, 2010)

Степен на тежест на НЛР	Брой НЛР	Относителен дял	Кумулативен дял
Степен 1	10	53 %	53 %
Степен 2	5	26 %	79 %
Степен 3	3	16 %	95 %
Степен 4	1	5 %	100 %
Степен 5	0	0 %	100 %
Общо	19	100%	

Връзката на НЛР с провежданото лечение (Фигура40) е, както следва:

1. Сигурна връзка - 1;
2. Вероятна връзка - 9;
3. Възможна връзка - 8;
4. Съвпадение - 1;
5. Негативна връзка – 0.



Фигура 40. Видове връзки между лечение и НЛР

5.3.4. Обобщение на резултатите от проспективното проучване

Таблица 58. Разпределение на пациентите по вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение

Лекарствен продукт	Брой пациенти	Относителен дял
Adalimumab	18	51 %
Etanercept	9	26 %
Golimumab	4	11 %
Certolizumab pegol	2	6 %
Rituximab	2	6 %
Общо	35	100 %

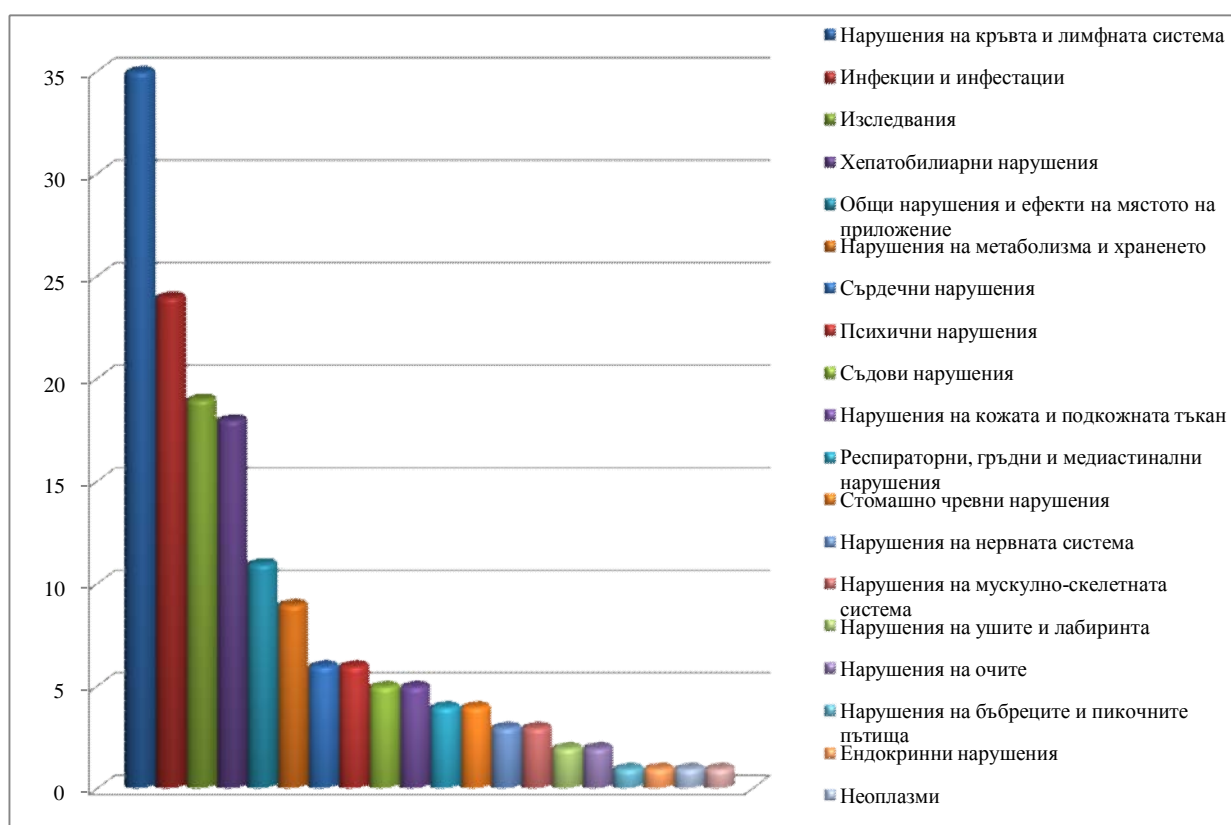


Фигура 41. Разпределение на пациентите по вид БЛП, използван за лечение

НЛР са систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0 и тяхното честотно разпределение е както следва:

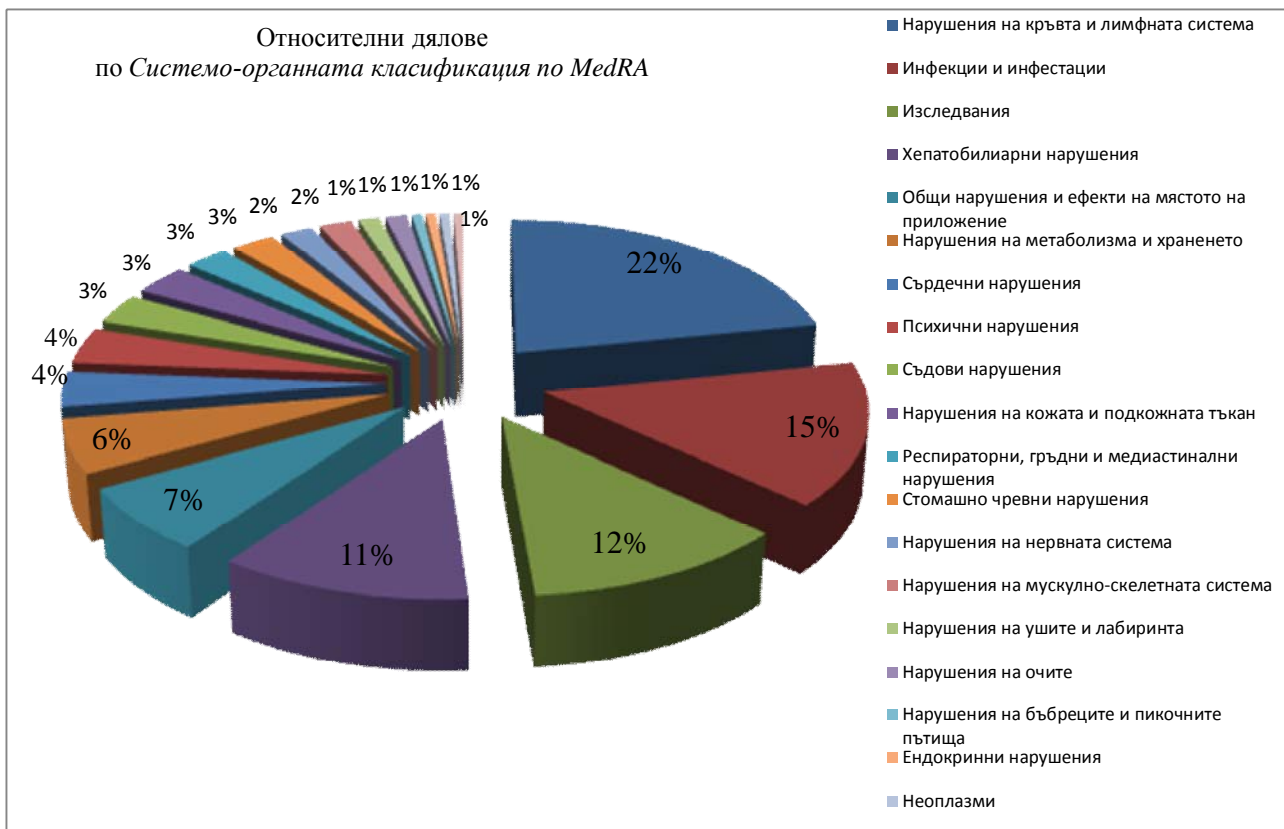
1. Нарушения на кръвта и лимфната система – 35 случая.
2. Инфекции и инфестации – 24 случая.
3. Изследвания – 19 случая
4. Хепатобилиарни нарушения – 18 случая.
5. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение – 11 случая.
6. Нарушения на метаболизма и храненето – 9 случая.
7. Сърдечни нарушения – 6 случая.
8. Психични нарушения – 6 случая.
9. Съдови нарушения – 5 случая.
10. Нарушения на кожата и подкожната тъкан – 5 случая.
11. Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения – 4 случая.
12. Стомашно чревни нарушения – 4 случая.
13. Нарушения на нервната система – 3 случая.
14. Нарушения на мускулно-скелетната система – 3 случая.
15. Нарушения на ушите и лабиринта – 2 случая.
16. Нарушения на очите – 2 случая и

по един случай с Нарушения на бъбреците и пикочните пътища; Ендокринни нарушения; Неоплазми; Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции – 1



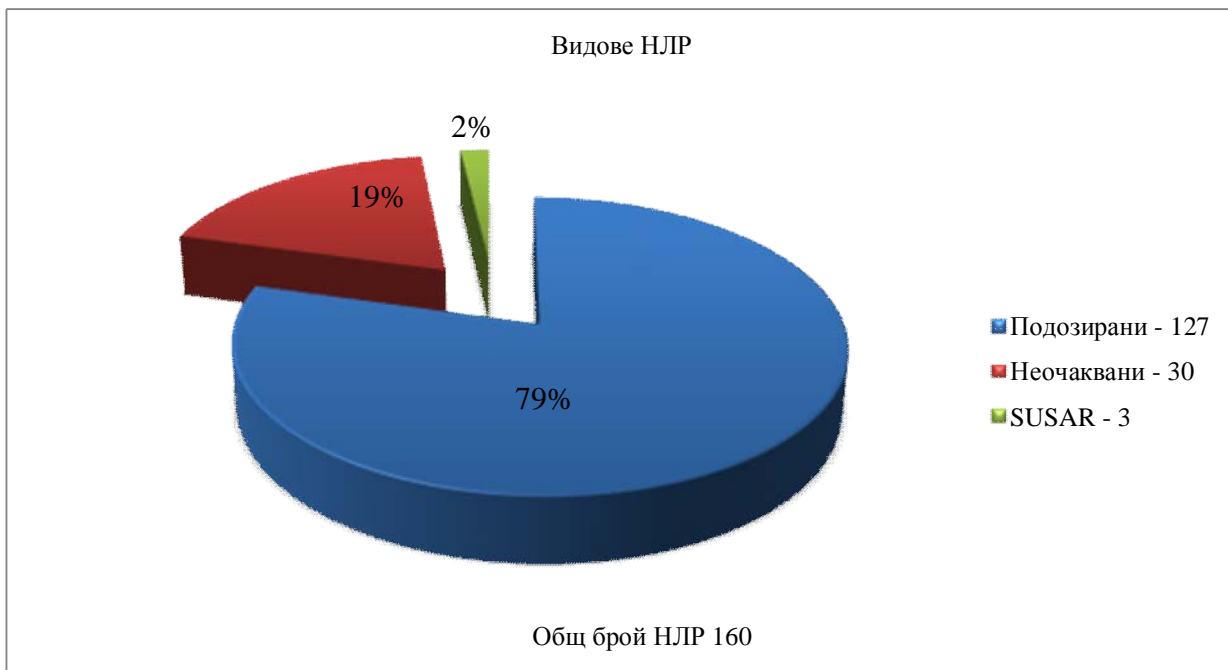
Фигура 42. НЛР систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0

Систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0, НЛР са представени с относителните си дялове на фигура 43.



Фигура 43. Относителни тегла на НЛР по Системо-органната класификация

Общият брой на съобщените и потвърдени НЛР е 160 (Фигура 44). От тях 3 НЛР отговарят на дефиницията за SUSAR; неочаквани - 30; подозирани – 127.

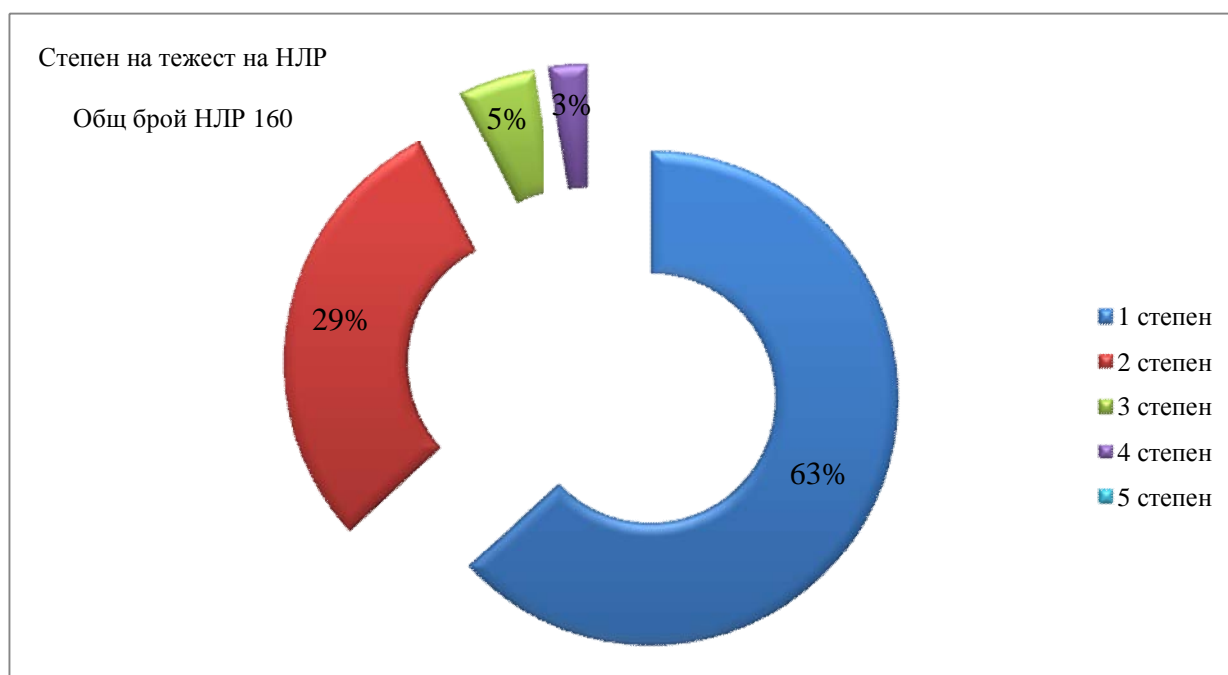


Фигура 44. Видове НЛР

В Таблица 59 и на Фигура 45 представяме обобщени данни за брой НЛР за трите заболявания и тяхното разпределение според степента им на тежест по СТСАЕ (version 4.03, June 14, 2010). Най-голям относителен дял заемат НЛР със степен на тежест 1 и 2, като 1 степен са 63% .

Таблица 59. Разпределение на докладваните НЛР според степента им на тежест по СТСАЕ(version 4.03, June 14, 2010)

Степен на тежест на НЛР	Брой НЛР	Относителен дял	Кумулативен дял
Степен 1	101	63 %	63 %
Степен 2	47	29 %	92 %
Степен 3	8	5 %	97 %
Степен 4	4	3 %	100 %
Степен 5	0	0 %	100 %
Общо	160	100 %	



Фигура 45. Степен на тежест на НЛР

Връзката на НЛР с провежданото лечение (Фигура 46) е, както следва: Сигурна връзка - 10; Вероятна връзка - 92; Възможна връзка - 56; Съвпадение - 2; Негативна връзка - 0.



Фигура 46. Видове връзки между лечение и НЛР

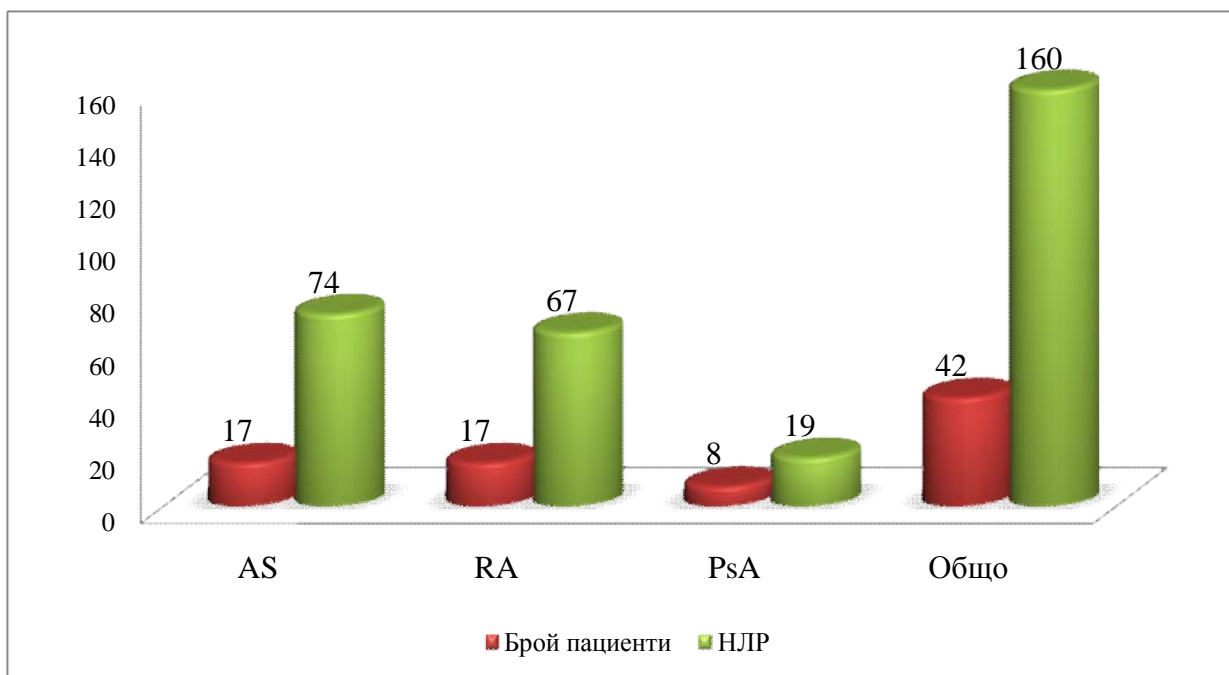
В Таблица 60 представяме обобщени данни за абсолютния брой и относителните дялове на НЛР при пациентите в трите групи анализирани заболявания (AS, RA и PsA) преследвани в проспективното проучване.

Таблица 60. Установени НЛР в трите групи анализирани заболявания

Регистър	Брой пациенти	НЛР	Относителен дял
AS	17	74	4,35 НЛР/пациент
RA	17	67	3,94 НЛР/пациент
PsA	8	19	2,38 НЛР/пациент
Общо	42	160	3,80 НЛР/пациент

Очевидно се установява много висока честота на НЛР, несъответно по-висока в сравнение с предрегистрационните данни. Най-висока честота се установява в групата пациенти с анкилозирац спондилит – 4,35 НЛР на пациент.

Общата честота на НЛР в цялото проспективно проучване се измерва на ~ 4 (четири) НЛР на всеки 1 пациент.



Фигура 47. Обобщени данни за установените НЛР в трите групи анализирани заболявания.

5.4. Сравнителен анализ на предрегистрационните данни за нежеланите лекарствени реакции, данните от ретроспективното проучване на клинични серии от случаи и получените резултати от проспективното проучване.

В този раздел от дисертационния труд ще направим сравнителен анализ между предрегистрационните данни за нежелани лекарствени реакции, описани в раздел 5.1., данните от ретроспективното проучване на клинични серии от случаи, описани в раздел 5.2. и получените резултати от проспективното проучване, посочени в раздел 5.3. Навсякъде, където е уместно и научно обосновано ще правим и сравнения с данните от литературния обзор. Ще извършим анализите по методологията, следвана в цитираните раздели.

5.4.1.Размер на анализираната популация и вид на заболяването

В двата вида проучвания (ретроспективно и проспективно), обект на този дисертационен труд, са обработени данните на 768 пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и псориаатричен артрит.

В окончателните анализи, след прецизиране на включващи и изключващи критерии по двете проучвания, са включени данните за НЛР при 409 пациенти - 362 от които обработени ретроспективно и 47 проспективно.

Разпределението на пациентите по вида на заболяването е, както следва: Ревматоиден артрит - 139, Анкилозиращ спондилит - 217 и Псориаатричен артрит - 53. Резултатите са представени на Фигура 48.



Фигура 48. Размер на анализираната популация и вид на заболяването

5.4.2.Демографски показатели

Демографските показатели – пол и възраст, съобразно заболяването и възрастовата група на пациентите, включени в двете проучвания са представени в Таблица 61.

Съотношенията мъже/жени за трите заболявания, включени в ретроспективното и проспективното проучване са съпоставими. Съотношенията по пол и разпределението по възрастови групи отново показват наличие на съпоставимост на демографските показатели на пациентите, включени в двете проучвания: тестовете за разлики в относителните дялове показват $p > 0,05$, т.е. не може да се потвърди значима разлика в проявените разпределения.

От друга страна демографските разпределения съответстват на епидемиологичните данни, характерни за трите заболявания, установени по литературни данни и по данни от реалната клинична практиката.

Таблица 61. Демографски показатели – пол и възраст по групи и заболяване

Показатели	Ретроспективно проучване (n ¹ =362)						Проспективно проучване (n=47)					
	RA (n=119)		AS (n=199)		PsA (n=44)		RA (n=20)		AS (n=18)		PsA (n=9)	
Пол	Мъже n=25 21%	Жени n=94 79%	Мъже n=153 76,9%	Жени n=46 23,1%	Мъже n=24 54,5%	Жени n=20 45,5%	Мъже n=4 20%	Жени n=16 80%	Мъже n=13 72,2%	Жени n=5 27,8%	Мъже n=5 55,5%	Жени n=4 44,5%
Възраст 18-45 г.	11	29	122	27	10	10	1	2	5	2	1	-
Възраст 46-65 г.	9	52	31	18	12	10	3	8	8	3	3	4
Възраст >65 г.	5	13	-	1	2	-	-	6	-	-	1	-
P values ²	РП/ПП						>0,05					

¹n- брой пациенти

²p values - ниво на значимост 0,05 (риск за грешка от първи род 5%) - всяка стойност, която е под 0,05 показва значим резултат

³РП-ретроспективно проучване

⁴ПП-проспективно проучване

5.4.3. БЛП, използвани за лечение на пациентите в ретроспективното, съответно проспективното проучване

Направихме сравнителен анализ на данните за видовете БЛП, използвани за лечение в двете проучвания – ретроспективно и проспективно.

От особено значение е да отбележим, че в този анализ като краен брой пациенти са включени толкова пациенти, колкото са проследени за цялото времетраене на съответното проучване: съответно 3 години за ретроспективното и 1 година за проспективното проучване.

В ретроспективното проучване са отразени данните на 362 пациенти, провели 392 терапевтични курса, тъй като 30 пациента са провели лечение с повече от един биологичен лекарствен продукт.

90% от наблюдаваните пациенти в ретроспективното проучване са провеждали лечение с Adalimumab и Etanercept, докато останалите биологични лекарствени

продукти Certolizumab pegol, Golimumab и Rituximab заемат общ дял от 10%, като дялът на Rituximab е пренебрежимо малък – 1%.

Проспективното проучване стартира с 42 пациенти (както вече посочихме във фигура 23, 24 и 25, 5 от скринираните пациенти отпадат от анализите), като 76% от тях бяха на лечение с Adalimumab и Etanercept, докато останалите биологични лекарствени продукти Certolizumab pegol, Golimumab и Rituximab заемат общ дял от 24%.

След отпадането на пациентите със сериозни НЛР ежегодно проследяване е осъществено при 35 пациенти. От тях 77% са на лечение с Adalimumab и Etanercept, а останалите продукти заемат дял от 23%. Данните са посочени в Таблица 62.

Таблица 62. Лекарствени продукти използвани за лечение

ЛП	Ретроспективно проучване (n ¹ =362)				Проспективно проучване (n=42)				РП /ПП ⁴	
	Забояване	RA (n=119)	AS (n=199)	PsA (n=44)	Общо (n=362) (n ₁ =392) ²	RA (n=17)	AS (n=17)	PsA (n=8)	Общо (n=42)	P ³
Adalimumab		57	114	17	188/48%	5	12	3	20/48%	1,0000
Etanercept		45	91	27	163/42%	4	3	5	12/28%	0,0799
Golimumab		7	13	1	21/5%	3	2	0	5/12%	0,0631
Certolizumab pegol		15	0	0	15/4%	2	0	0	2/5%	0,7562
Rituximab		4	0	1	5/1%	3	0	0	3/7%	0,0032

¹n- брой пациенти

²n₁- брой терапевтични курсове

³p values - ниво на значимост 0,05 (риск за грешка от първи род 5%) - всяка стойност, която е под 0,05 показва значим резултат

⁴РП-ретроспективно проучване

⁴ПП-проспективно проучване

Не се установява статистически значима разлика между двете проучвания по отношение на терапевтичния избор - $p \geq 0,05$, с изключение на установения висок относителен дял на пациенти на лечение с Rituximab в проспективното проучване.

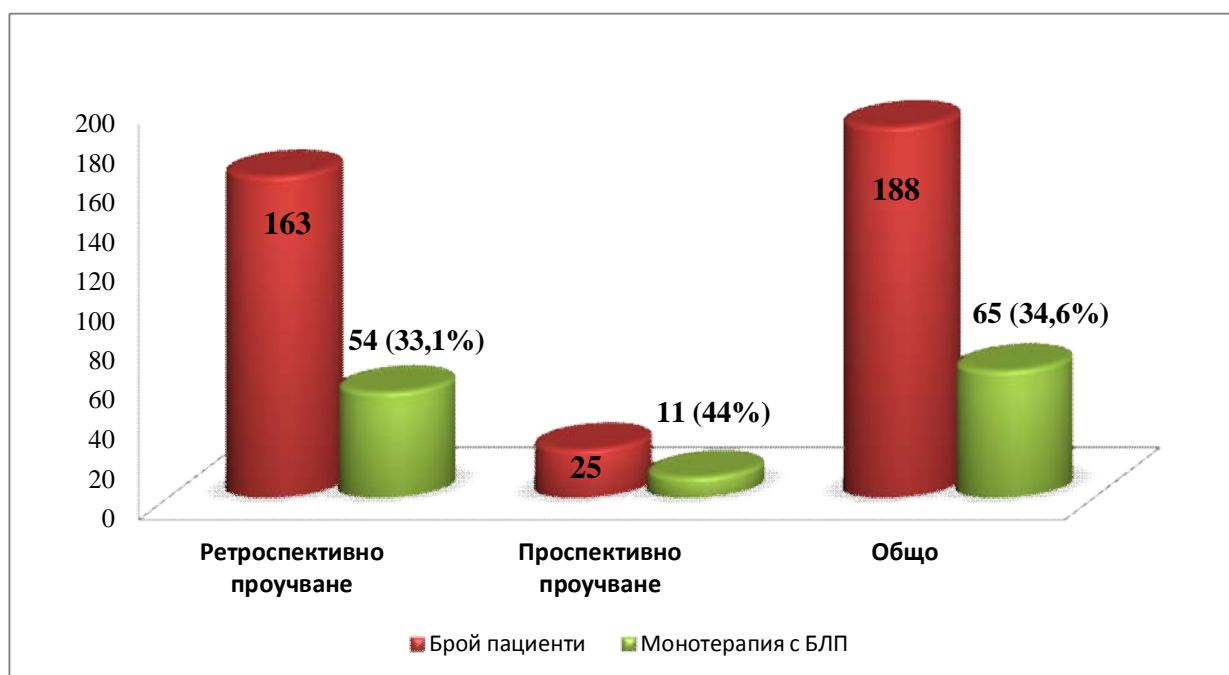
Резултатите от двете проучвания налагат очевидния извод, че в българската терапевтична практика Adalimumab и Etanercept са най-предписваните биологични продукти и заемат над $\frac{3}{4}$ дял от общото предписание на биологични продукти. Тези данни кореспондират с данните на НЗОК за лекарствената използваемост в последните години.[398] Сравнението на българската терапевтична практика с практиката на други държави показва статистически значимо различие ($p < 0,05$).

В ретроспективния анализ установихме и много висок дял на пациенти, провеждащи монотерапия с БЛП, както следва: ревматоиден артрит – 29 (24%) пациенти от 119; псориаатричен артрит – 25 (57%) пациенти от 44 или 33,1% от всички болни са провеждали монотерапия (Фигура 49).

При проспективното проучване дялът на пациентите, провеждали монотерапия е както следва: ревматоиден артрит – 5 (29,4%) пациенти от 17; псориаатричен артрит – 6 (75%) пациенти от 8 или 44% от всички болни са провеждали монотерапия.

Получените ретроспективни и проспективни резултати са представени графично на фигура 49.

Разликата в честотата на случаите провеждали монотерапия в двете проучвания не може да се потвърди, като статистически значима ($p=0,2873$). Получените резултати от двете проучвания са идентични.



Фигура 49. Монотерапия с БЛП – сравнителни данни

В сравнителните данни за монотерапия с БЛП не са включени ретроспективните и проспективни данни на пациентите с анкилозиращ спондилит.

Съгласно ревизираните препоръки на ASAS/EULAR от 2010 г. липсват доказателства за ефикасността на DMARDs в т.ч. Sulfasalazine и Methotrexate за лечение на централната форма на болестта.

Освен това според посочените препоръки, не са установени доказателства за задължителното приложение на DMARDs преди или успоредно с анти ТНФа лекарствени продукти при тази клинична форма на AS.

В ретроспективното проучване 83 пациенти са с централна форма на AS, 116 - с гръбначно- периферна форма и са приемали или приемат и към момента на включване на биологичното лечение DMARDs, най- често Sulfasalazine. Данните от проспективното проучване показват, че 15 пациенти от 18 (83%) са започнали монотерапия с анти ТНФа, като броят на болните с централна форма на болестта в началото на проучването е 8.

5.4.4. Прекратяване на биологичното лечение, поради изява на сериозни НЛР и други причини

Един от най-важните параметри на лекарствената безопасност – изява на сериозни нежелани лекарствени реакции в хода на лечението и наблюдението е представен като сравнителен анализ между ретроспективните и проспективните данни в Таблица 66.

Анализираната съвкупност включва 404 пациенти, от които 362 анализирани ретроспективно, а 42 проспективно. Продължителността на наблюдението е съответно: 3 години срещу 1 година.

Ретроспективните данни показват изява на сериозни НЛР при 4,7% от анализирания кохорта, довели до прекратяване на лечението с БЛП (Таблица 66). Тези резултати съответстват на предрегистрационните данни за сериозни НЛР, описани в раздел 5.1.6. Таблица 12, където посочваме средна стойност от 5,25% дял на случаите на прекратяване на биологично лечение, съответно 6,1% дял на прекратено лечение с Adalimumab и 4,4% при Certolizumab pegol. За останалите БЛП Golimumab, Etanercept и Rituximab не са посочени данни в КХП.

В сериозен противовес са данните от проспективното наблюдение, където се установи 17% дял на изява на сериозни НЛР или 3,6 пъти повече НЛР в сравнение с ретроспективния анализ, довели до прекратяване на лечението.

Таблица 66. Сериозни НЛР в проучванията

Заболяване	Ретроспективно проучване (n=362)				Проспективно проучване (n=42)			
	RA (n=119)	AS (n=199)	PsA (n=44)	Общо (n=362)	RA (n=17)	AS (n=17)	PsA (n=8)	Общо (n=42)
Сериозни НЛР - брой	5	11	1	17	3	2	2	7
Относителен дял	4,2%	5,5%	2,3%	4,7%	17,6%	11,8%	25%	17%

В таблица 67 са представени р-стойностите за проведени тестове за разлика между относителните дялове на изява на сериозни НЛР в двете проучвания, разпределени по вида на заболяването.

Всички разлики в относителните дялове, с изключение на тези за анкилозиращ спондилит, са потвърдени като статистически значими - $p < 0,05$.

Таблица 67

РП спрямо ПП (р стойности – тест за разлика в проявени относителни дялове)			
RA	AS	PsA	Общо
0,0297	0,2948	0,0147	0,0013

Ако към броя на прекратените случаи на лечение поради НЛР, добавим и случаите на преустановяване на лечението, поради други причини, то относителния дял на случаите в проспективното проучване, при които биологичното лечение е преустановено е 25,5 %, който дял е относително по-висок в сравнение с предрегистрационните и ретроспективните данни. Получените от нас проспективни резултати са съответстващи и съпоставими с данните на Vazzichi и сътр. от 2014 г. за италианската популация пациенти с ревматологични заболявания и провеждащи биологично лечение. [94] От друга страна ретроспективните данни показват не повече от 10,2% дял на прекратяване на лечението поради НЛР и други причини, взети заедно.

5.4.5. Честота на НЛР

Следващата група сравнителни анализи е върху честотата на установените НЛР, определена в съответствие с класификацията на MedDRA, версия 12.0.

При ретроспективното проследяване се установява много ниска честота на НЛР – 0,16 НЛР/пациент, която не кореспондира с предрегистрационните данни, описани в КХП на продуктите.

От проспективното проучване са събрани 160 НЛР при 42 пациенти или 3,80 НЛР/пациент.

Ако от общия брой НЛР извадим 7 сериозни НЛР, довели до прекратяване на участието на 7 пациенти и преизчислим резултатите през останалите 35 пациенти ще получим, че честотата на НЛР е 4,37/пациент.

Този резултат извежда честотата на идентифицираните НЛР като много чести по Системо-органната класификация по MedDRA (Таблица 68).

Таблица 68.

Заболяване	Ретроспективно проучване (n=362)				Проспективно проучване (n=35)			
	RA (n=119)	AS (n=199)	PsA (n=44)	Общо (n=362)	RA (n=17)	AS (n=17)	PsA (n=8)	Общо (n=42)
НЛР – общ брой	22	25	14	61	67	74	19	160
НЛР/пациент	0,18	0,12	0,31	0,16	3,94	4,35	2,38	3,80
Относителен дял	18,48%	12,56%	31,81%	16,85%	394%	435%	238%	380%

В таблица 69 са представени р-стойностите за проведени тестове за разлика между относителните дялове на честотата на установените НЛР в двете проучвания, разпределени по вида на заболяването.

Всички разлики в относителните дялове са потвърдени като статистически значими - $p < 0,00001$.

Таблица 69

НЛР в РП спрямо НЛР в ПП (р стойности – тест за разлика в проявени относителни дялове)			
RA	AS	PsA	Общо
0,00001	0,00001	0,00001	0,0000

5.4.6. Видове НЛР систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0

В съответните раздели на този дисертационен труд сме представили видовете НЛР, систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0., съответно като данни от литературното търсене, НЛР от ретроспективното проучване и получените резултати от проспективния анализ. Сравнителните данни показват, че между получените ретроспективно и проспективно резултати се установява

дискордантност. Като основна причина за установените диспропорции считаме много ниската честота на НЛР установени в ретроспективния анализ. На фигура 50 представяме сравнителен анализ на 5-те най-често срещани системно-органи локализации на НЛР за двете анализирани проучвания. С най-висока честота са хепатобилиарните нарушения, нарушенията на кръвта и лимфната система и инфекции и инфестации. Голямата честота на съобщения за неоплазми в научната литература при нашите наблюдения не се потвърждава, особено при проспективните наблюдения – вероятно поради малкия брой пациенти и краткото време за проследяване от 1 година.



Фигура 50.

Изчислените р-стойности за проверка на значимостта на проявената дисоциация на НЛР, класифицирани по органи и системи в 5-те посочени групи, между ретроспективното и проспективното проучване, показано на фигура 50 е, както следва:

1. Нарушения на кръвта и лимфната система - $p = 0,0000$
2. Инфекции и инфестации - $p = 0,3302$
3. Изследвания - $p = 0,3995$
4. Хепатобилиарни нарушения - $p = 0,0000$
5. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение - $p = 0,0910$

Статистически значими разлики се установяват в изявата на НЛР, класифицирани като хепатобилиарни нарушения и нарушения на кръвта и лимфната система, като резултатите от проспективното проучване са преваляращи.

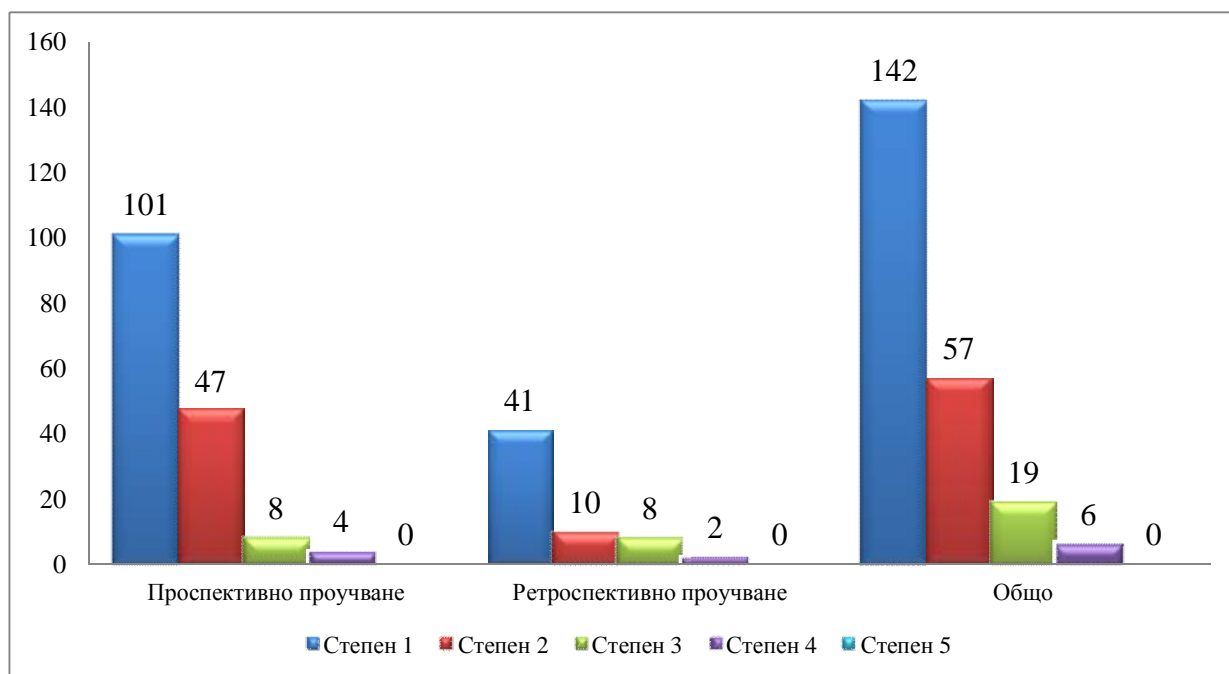
5.4.7. Оценка на степента на тежест на НЛР

Представяме в табличен и графичен вид сравнителен анализ на степента на тежест на установените НЛР, в съответствие с СТСАЕ (version 4.03, June 14, 2010). Най-голям относителен дял заемат НЛР със степен на тежест 1 и 2, като 1 степен са съответно 67,2% и 63% в двете проучвания – не се установява статистически значима разлика

$p > 0,05$. Втора степен на тежест, съответно ретроспективно/ проспективно проучване, са 16,4% и 29 % от всички НЛР- няма статистически значима разлика $p > 0,05$. Статистически значима разлика се установява при трета степен на тежест на НЛР – относителните дялове са 13,1% и 5%, съответно за двата анализа, като $p < 0,05$. При 4 степен на тежест се установява еднаква вероятност на изява. Наличието на кумулативен риск за изява на НЛР от 1 до 4 степен и в двата вида проучвания е от еднакъв порядък – 97%. И в двете проучвания не установяваме 5 степен на тежест НЛР (Таблица 70 и Фигура 51).

Таблица 70. Степен на тежест на НЛР

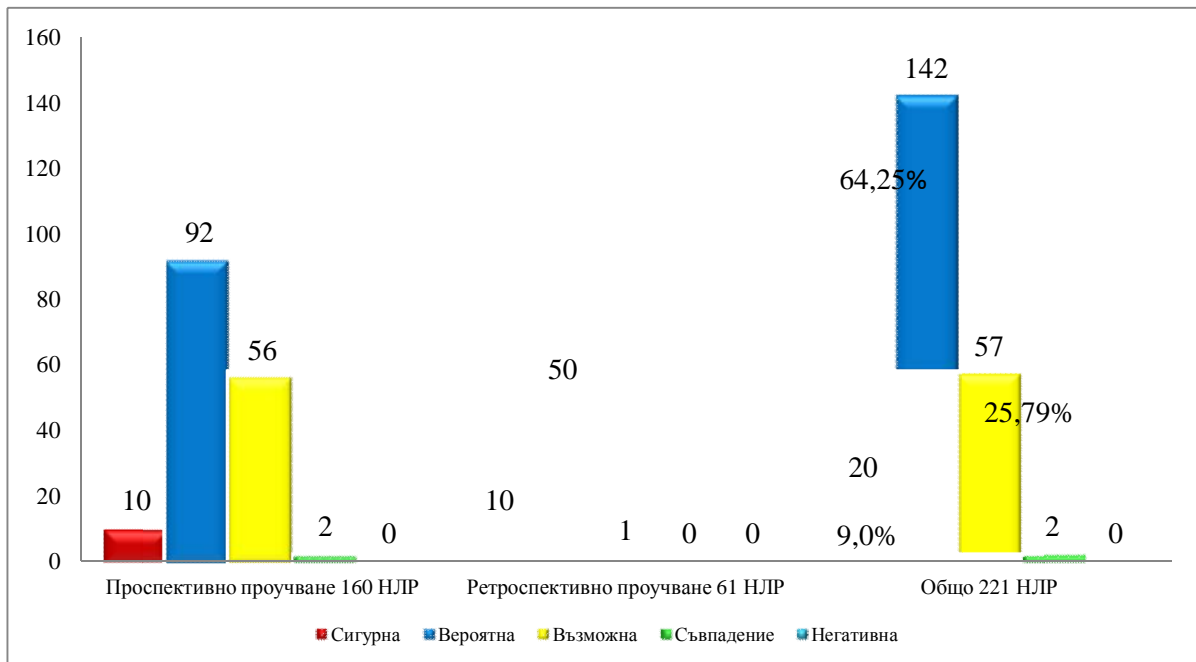
Степен на тежест	Ретроспективно проучване (n=362)			Проспективно проучване (n=42)		
	Брой НЛР (n=61)	Относителен дял	Кумулативен % НЛР	Брой НЛР (n=160)	Относителен дял	Кумулативен % НЛР
1	41	67,2%	67,2%	101	63 %	63%
2	10	16,4%	83,6%	47	29 %	92%
3	8	13,1%	96,7%	8	5 %	97%
4	2	3,3%	100%	4	3 %	100%
5	0	0	0	0	0	0
Общо	61	100%		160	100%	



Фигура 51.

5.4.8. Оценка на причинно-следствената връзка между провежданото лечение и случаите на изява на НЛР.

Причинно-следствената връзка на установените НЛР с проведеното лечение при двете проучвания е представена на Фигура 52. Общият брой НЛР в двете проучвания е 221 - в проспективното са установени 160 НЛР, а в ретроспективното 61 НЛР.



Фигура 52. Връзка лечение - НЛР

Делът на установените от нас и свързани с лечението НЛР е 99%, като не установяваме статистически значима разлика в причинно-следствените връзки Лечение-НЛР между ретроспективното и проспективното проучване.

6. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Нарастващият брой на пациентите с възпалителни ставни заболявания, провеждащи лечение с биологични лекарствени продукти в България, ни изправя пред нови научно-регулаторни и клинично-терапевтични предизвикателства и превръща проследяването на лекарствената безопасност на тези продукти в реалната клинична практика в актуален проблем и обосновава проактивното мониториране на нежелани лекарствени реакции.

Ретроспективно проучване

Анализът на демографските показатели на българските пациенти показва съпоставимост с епидемиологичните данни за заболяемост по пол и възраст с други държави, така както са публикувани в научната литература.

Установихме, че **в българската терапевтична практика Adalimumab и Etanercept са най-предписваните БЛП и заемат 90% дял от общото предписание на биологични продукти.** Тези данни кореспондират с данните на публичния фонд в България за лекарствената използваемост в последните години. Останалите БЛП имат символично практическо приложение. Не откриваме логично и научно-практическо обяснение на това обстоятелство при положение, че почти всички разрешени за употреба от ЕМА лекарства са налични на пазара, реимбурсират се, достъпни са за пациентите и имат съществено подобна ефикасност и безопасност.

Определената от нас **средна продължителност на лечение с биологичен лекарствен продукт е 11,5 месеца, като над 50% от пациентите са провели до 6 месечно лечение.** Отчетената от нас продължителност е по-ниска в сравнение с проучвания на продължителността на лечение с биологични лекарствени продукти в други държави, публикувани в научната литература. В групата на пациентите, провели лечение с продължителност до 6 месеца, бихме могли да добавим и невключените в ретроспективния анализ 353 пациенти, за които разполагаме само с инициращ запис.

Важна находка е, че **монотерапия с БЛП, без базисно лечение с Methotrexate са провели 33,1% от всички пациенти-** относително висок дял, не съответстващ на терапевтичните показания, че БЛП трябва да се прилагат в комбинация с Метотрексат и, че БЛП могат да се прилагат като монотерапия само в случай на непоносимост към Метотрексат или когато продължителното лечение с Метотрексат е неподходящо. Недостатък на ретроспективното проучване е обстоятелството, че не успяхме да направим допълнителни проучвания в тази насока, поради липсата на пряка комуникация с пациентите.

При 26 пациенти или **при относителен дял от 7,2%, лечението с един БЛП е заменено с друг,** в съответствие с критериите на EULAR, като този дял отчитаме като приемлив.

Проведохме активно издирване на научни публикации по следните ключови думи: RA, възпалителни ставни заболявания, лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела, нежелани лекарствени реакции, оценка на риска, в база данни MEDLINE в периода ноември 2002 г. – ноември 2016 г. За период от 14 години открихме 255 научни публикации. Най-голям брой публикации разглеждат ADRs по SOC като инфекции и инфестации, неоплазми и нарушения на кръвта и лимфната система. **Голямата честота на научни съобщения за неоплазми като ADR в научната литература при нашите наблюдения не се потвърждава.** Определени по SOC ADR с най- висока честота са хепатобилиарните нарушения, нарушенията на кръвта и лимфната система и инфекции и инфестации.

Ретроспективно установената честота на изява на ADRs показва, че **при 16,85 % от включените в анализите пациенти са установени ADRs** или **при всеки 6-ти пациент има поне по 1 ADR**, като всички регистрирани ADR са вследствие на провежданото биологично лечение. Отчетената честота е значително по-ниска, в сравнение с други държави. Относителният дял от 4,7% SADR, довели до прекратяване на биологичното лечение, съответства на предрегистрационните данни за SADR. По регистрационни данни установихме относителен дял от 5,25% на случаи на прекратяване на биологично лечение, съответно 6,1% при Adalimumab и 4,4% при Certolizumab pegol. За останалите БЛП Golimumab, Etanercept и Rituximab не са посочени данни в SPC.

Налице е **съвкупен дял от 10,2% проследени пациенти, при които биологичното лечение е прекратено**. Той е значително по-нисък в сравнение с други популации по литературни данни.

Установените от нас ретроспективно ADRs и класифицирани по вид, честота, тежест и системно-органна локализация показват, че пост-регистрационните данни за безопасност при българската популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания са съпоставими с данните за пред-регистрационната безопасност на използваните в реалната клинична практика БЛП. **Нашите резултати имат потвърдителен характер, че анализиранияте БЛП имат благоприятен профил на безопасност**.

Въпреки някои методологични недостатъци на ретроспективните проучвания, както и някои несъвършенства на локалния регистър, получените от нас резултати имат значима доказателствена стойност, като същевременно дават основания и за допълнителни проучвания.

Проспективно проучване

За да преодолеем методологичните несъвършенства на ретроспективното наблюдение **планирахме и проведехме и проспективно проучване** на видовете, честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции за срок от една година (март 2015 г. – октомври 2016 г.) при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания. **Дизайнът на проучването е едноцентрово, открито, проспективно, наблюдателно, неинтервенционално проучване на НЛР** при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, които отговарят на критериите на НЗОК за провеждане на лечение с БЛП.

В проучването бяха скринирани 53 пациенти, от тях - 5 пациенти получиха отказ за издаване на Протокол от НЗОК за започване на биологично лечение, а 1 пациент почина преди започване на лечение. 47 пациенти бяха включени в проучването, като 5 от тях бяха свалени от активно проследяване преди изтичане на едногодишния период, поради различни причини. **Едногодишното наблюдение обхвана общо 42 пациенти, от които 20 мъже и 22 жени**.

Демографските показатели на пациентите в ретроспективното и проспективното проучване са съпоставими, без да може да се потвърди значима разлика в проявените разпределения.

Както при ретроспективното проучване, **отново Adalimumab и Etanercept са най-предписваните БЛП и заемат дял от 77% от общото предписание на биологични продукти**, а останалите продукти заемат дял от 23%. Не се установява статистически значима разлика между двете проучвания по отношение на терапевтичния избор - $p \geq 0,05$, с изключение на установения висок относителен дял на пациенти на лечение с Rituximab в проспективното проучване.

Делът на пациентите с ревматоиден артрит, провеждали монотерапия е 29,4% (5 от 17 пациенти), а при пациентите с псориатричен артрит – 75% (6 от 8 пациенти) или **44% от всички болни са провеждали монотерапия.**

Установихме **17,0% относителен дял на изява на сериозни НЛР в проспективното наблюдение**, довели до прекратяване на лечението или 3,6 пъти повече НЛР в сравнение с ретроспективния анализ.

Проспективно **установената честота на НЛР е 4,37/пациент**. Този резултат извежда честотата на идентифицираните **НЛР като много чести** по Системо-органната класификация по MedDRA.

Ако към броя на прекратените случаи на лечение поради НЛР, добавим и случаите на преустановяване на лечението, поради други причини, то **относителния дял на случаите в проспективното проучване, при които биологичното лечение е преустановено е 25,5%**, който дял е относително **по-висок в сравнение с предрегистрационните и ретроспективните данни.**

С най-висока честота са хепатобилиарните нарушения, нарушенията на кръвта и лимфната система, инфекции и инфестации и отклонения в изследванията.

Проактивното търсене, мониториране и анализирането на НЛР, чрез активното участие на лекарите в проследяването на лекарствената безопасност и същевременно информиран избор и сътрудничество на пациентите е същностен подход при провеждане на биологично лечение и гарантира неговия успех.

7. ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- 1. Демографската характеристика на болните с възпалителни ставни заболявания от българската популация съответства на епидемиологичните данни за европейската раса.**
- 2. Безопасността и ефективността на биологичното лечение в реалната клинична практика в България не може да се проследи ефективно, тъй като близо половината от пациентите не се явяват на задължителните контролни прегледи в хода на лечението.**
- 3. В клиничната ревматологична практика преобладава провеждането на монотерапия с биологични лекарствени продукти пред комбинираното им приложение с Метотрексат, което е съществено отклонение от установените стандарти на EULAR за лечение на възпалителни ставни заболявания с биологични лекарства.**
- 4. Най-честата причина за преустановяване на биологичната терапия при болните с възпалителни ставни заболявания е изявата на НЛР.**
- 5. Болните с възпалителни ставни заболявания, лекувани с биологични лекарствени продукти трябва да бъдат проследявани стриктно за следните НЛР: хепатобилиарни нарушения, нарушения на кръвта и лимфната система и инфекции и инфестации.**
- 6. При проследените от нас пациенти биологичната терапия не повишава риска от неоплазми за разлика от някои европейски проучвания в тази насока.**
- 7. Сериозен недостатък на българската ревматологична практика е липсата на единен национален регистър на пациентите с възпалителни ставни заболявания, лекувани с биологични лекарства в съответствие с препоръките за лечение на EULAR и стандарта за ретроспективни анализи STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology).**

8. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

- 1. Пациентите с възпалителни ставни заболявания, показани за биологична терапия трябва да бъдат запознати със същността на болестта, механизма на действие на биологичните лекарства, необходимостта от активно следене за отклонения по предварително зададени критерии. Така те ще участват активно в процеса на лечението, оценката на терапевтичната ефективност и съобщаването на НЛР.**
- 2. Да се създаде единен национален регистър на пациентите с възпалителни ставни заболявания, лекувани с биологични лекарства в съответствие с възприетите от EULAR и STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) стандарти за лечение и ретроспективни анализи.**
- 3. Необходимо е в клиничната практика да се въведат продуктовоспецифични анкетни карти за пациенти за самоконтрол и проследяване на НЛР, което ще осигури ясно отдиференциране на болестните симптоми и проявления и признаците на клиничното повлияване от изявата на НЛР и ще доведе до повишаване ефективността на лечението и ще намали случаите на прекратяването му поради НЛР.**

9. ПРИЛОЖЕНИЯ

9.1. Анкетна карта за самоконтрол – образец

Въз основа на Кратките характеристики на продуктите самостоятелно са разработени специфични анкетни карти за всички биологични лекарствени продукти – Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Rituximab.
Представяме в оригинал анкетната карта за Adalimumab.

<i>Хумира (Adalimumab)</i>
<i>Анкетна карта за събиране на Нежелани лекарствени реакции</i>
<i>Данни за пациента:</i>
<i>Инициали:.....</i>
<i>Основно заболяване:.....</i>
<i>Придружаващи заболявания:.....</i>
<i>Възраст:.....</i>
<i>Пол:.....</i>
<i>Телефон за контакт:.....</i>
<i>Дата на издаване на Протокола за лечение с биологично лекарство:.....</i>
<i>Дата на започване на лечението:.....</i>
<i>Съпътстващо лечение:.....</i>
<i>Други:.....</i>

Система/орган (Системо-органи класове)	Нежелани реакции	Самоконтрол (самооценка) на ... месец от лечението Дата:	Самоконтрол (самооценка) на ... месец от лечението Дата:
Инфекции и инфестации	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища) Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), Интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), Инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), Инфекции на ухото, Инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), Инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), Инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), Гъбични инфекции, Ставни инфекции, Неврологични инфекции (включително вирусен менингит) Опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), Бактериални инфекции, Очни инфекции, Дивертикулит, Други		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином), Доброкачествени неоплазми, Лимфом, Неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), Меланом, Левкемия, Хепато-спленален Т-клетъчен лимфом, Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата), Други		
Нарушения на кръвта и	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза),		

лимфната система	Анемия, Левкоцитоза, Тромбоцитопения, Идиопатична тромбоцитопенична пурпура, Панцитопения, Други		
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност, Алергии (вкл. сезонна алергия) Саркоидоза, Васкулит, Анафилаксия, Други		
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишение на липидите, Хипокалиемия, Повишение на пикочната киселина, Отклонения на натрия в кръвта, Хипокалциемия, Хипергликемия, Хипофосфатемия, Дехидратация, Други		
Психични нарушения	Промени в настроението (включително депресия), Тревожност, Безсъние, Други		
Нарушения на нервната система	Главоболие, Парестезии (включително хипоестезия), Мигрена, Компресия на нервни окончания, Мозъчно-съдови инциденти, Тремор, Невропатия, Множествена склероза, Демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré), Други		
Нарушения на очите	Нарушение на зрението, Конюнктивит, Блефарит, Подуване на очите, Диплопия, Други		
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго, Глухота, Тинитус, Други		
Сърдечни нарушения	Тахикардия, Миокарден инфаркт, Аритмия, Застойна сърдечна недостатъчност, Сърдечен арест, Други		
Съдови нарушения	Хипертония, Зачервяване, Хематом, Аневризма на аортата, Оклузия на артериалните съдове, Тромбофлебит, Други		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Астма, Диспнея, Кашлица, Белодробен емболизъм, Интерстициална белодробна болест, Хронична обструктивна белодробна болест, Пневмонит, Плеврален излив, Белодробна фиброза, Други		
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, Гадене и повръщане, Кървене от стомашно-чревния тракт, Диспепсия, Панкреатит, Дисфагия,		

	Оток на лицето, Перфорация на червата, Други		
Хепатобилиарни нарушения	Повишение на чернодробните ензими, Холецистит и холелитиаза, Чернодробна стеатоза, Повишение на билирубина, Хепатит, Реактивация на хепатит В, Автоимунен хепатит, Чернодробна недостатъчност, Други		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (включително екسفолитивен обрив), влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис), Уртикария, Поява на синини (включително пурпура), Дерматит (включително екзема), Онихоклаза, Хиперхидроза, Алопеция, Пруритус, Нощно изпотяване, Поява на белези, Еритема мултиформе, Синдром на Stevens-Johnson, Ангиоедем, Кожен васкулит, Влошаване на симптомите на дерматомиозита, Други		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка, Мускулни спазми (включително повишение на креатин), Рабдомиолиза, Системен лупус еритематодес, Лупус-подобен синдром, Други		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Увреждане на бъбреците, Хематурия, Ноктурия, Други		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция, Други		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране), Болка в областта на гръдния кош, Оток, Пирексия, Възпаление, Други		
Изследвания	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираният парциално тромбoplastиново време), Положителен тест за автоантитела (включително двойно- верижни ДНК антитела), Повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта Други		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нарушено заздравяване, Други		
Други			

*При поява на нежелани лекарствени реакции или нежелани събития моля да посочвате начална дата на поява, продължителност и изход от събитието.

*Моля да посочите и Вашата преценка дали има връзка между провежданото от Вас лечение и появата на нежелани събития или нежелани лекарствени реакции.

*Навсякъде, където е посочено „Други“, Ви приканваме да описвате всяка промяна в здравето Ви състояние по време на лечението, независимо дали Вашата преценка е, че тази промяна е свързана или не с провежданото лечение.

*В случай, че имате неясноти в разбирането на част от посочената терминология сте свободни да описвате промените в здравето Ви състояние, така както ги чувствате и както ги разбирате.

*Чувствайте се свободни да търсите личен контакт с изследователя винаги, когато прецените, че имате нужда от това.

*Като съобщавате нежеланите лекарствени реакции ще дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на лекарствата.

9.2. Формуляр за информирано съгласие за участие в проспективно проучване – образец

ФОРМУЛЯР ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

Настоящият документ за съгласие може да съдържа думи, които не разбирате. Моля, помолете лекаря да Ви обясни думите или информацията, които не разбирате добре.

Уважаеми пациенти,

Поканени сте да участвате във фармакоепидемиологично наблюдение за проследяване и оценка на нежелани лекарствени реакции при български пациенти с ревматологични заболявания, които провеждат биологично лечение в продължение на 1 година.

Вие сте получили Протокол за лечение с биологично лекарство от Комисия за издаване на Протоколи за лечение с биологични лекарствени продукти към Клиника по ревматология при УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ ЕАД – гр. София. След това сте получили одобрение от Националната Здравно-Осигурителна Каса и Протоколът Ви е заверен и можете да провеждате безплатно лечение на основното си заболяване.

Ще получите копие от подписания от Вас формуляр за съгласие, а подписаният оригинален формуляр за съгласие ще се съхранява от лекаря по това проучване.

Ако по което и да е време в хода на проучването имате въпроси във връзка с него, моля не се колебайте и се свържете с лекаря от проучването.

КАКВА Е ЦЕЛТА НА НАСТОЯЩОТО НАБЛЮДЕНИЕ?

Основната цел на настоящото наблюдение е да се проследи безопасността на биологичното лекарство, което употребявате за лечение на вашето ревматологично заболяване в продължение на 1 година.

КОЛКО ХОРА ЩЕ УЧАСТВАТ В НАБЛЮДЕНИЕТО?

Ще проследим безопасността на биологичното лечение най-малко при 50 пациента на възраст над 18 години за период от 1 година, подбрани на случаен принцип.

ТРЯБВА ЛИ ДА УЧАСТВАМ?

Вашето участие в настоящото наблюдение е доброволно.

То няма да се отрази на обичайното Ви медицинско лечение, назначено от Вашия наблюдаващ ревматолог.

При получено съгласие за участие в настоящото ще получите Анкетна карта на пациента, съдържаща серия от въпроси, които ще позволят да се оцени безопасността на Вашето лечение с биологично лекарство.

Анкетна карта на пациента включва въпроси относно вида на ревматологичното заболяване и лечението, което провеждате във връзка с него, придружаващи заболявания и приема на други лекарства за тях, дата на издаване на Протокола и дата на започване на лечението с биологичен лекарствен продукт. Посочени са също така кратки административни данни за Вас (възраст, пол, инициали (първите букви на трите Ви имена) и актуален телефон за контакт).

От Вас се очаква да отговорите на въпроси за признаците или симптомите, които изпитвате по време на провеждане на посоченото по-горе биологично лечение.

КАКВО ТРЯБВА ДА ПРАВЯ?

По време на наблюдението е необходимо да записвате всяко заболяване, неблагоприятни ефекти или аномалии, които може да получите, независимо дали смятате, че са свързани с биологичното лечение или не. Спазвайте инструкциите на лекаря, провеждащ наблюдението при попълването на Анкетната карта на пациента.

За минимизиране на рисковете от биологичното лечение трябва да осъществите редовно планираните посещения при наблюдаващия Ви ревматолог.

КАКВИ СА ВЪЗМОЖНИТЕ ПОЛЗИ ОТ УЧАСТИЕТО?

Вие ще участвате във фармакоепидемиологично наблюдение за оценка на нежеланите лекарствени реакции при български пациенти с ревматологични заболявания, които провеждат биологично лечение (по-точно лечение с инхибитори на Тумор некрозис фактор α) в продължение на 1 година. Резултатите от това наблюдение ще се публикуват и ще послужат изцяло за научна оценка на безопасността на посоченото лечение и за по-нататъчно развитие на методите и средствата за проследяване на нежелани лекарствени реакции при български пациенти.

Като съобщавате нежеланите лекарствени реакции ще дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на лекарствата.

ПОВЕРИТЕЛНО ЛИ Е УЧАСТИЕТО МИ В НАБЛЮДЕНИЕТО?

Информацията, събрана по време на настоящото наблюдение, която може да Ви идентифицира, ще остане поверителна.

Вашите Анкетни карти ще се събират от лекаря, провеждащ наблюдението лично или по електронен път. Информацията, получена от Вас ще послужи единствено за целта на настоящото наблюдение, а именно да се проследи безопасността на биологичното Ви лечение в продължение на 1 година.

Резултатите от настоящото наблюдение могат да бъдат публикувани; Вашето право на поверителност ще бъде защитено и Вашата самоличност ще остане неизвестна.

ЩЕ МИ СТРУВА ЛИ НЕЩО УЧАСТИЕТО В НАБЛЮДЕНИЕТО?

Няма да заплащате нищо за участието Ви в настоящото наблюдение.

С КОГО МОГА ДА ГОВОЛЯ, АКО ИМАМ ВЪПРОСИ?

Ако по време на това наблюдение имате някакви медицински проблеми или имате въпроси, съображения или оплаквания във връзка с биологичното лечение, моля, свържете се с лекаря от проучването.

Данни за контакти:

Лекар, провеждащ наблюдението: д-р Ива Александрова Първова

Моб. телефон: 0894 463171

e-mail: ivapargova@mail.bg

Ще получите копие от информацията и подписания формуляр за съгласие за Ваше ползване.

Име на пациента:

Дата:

Подпис:

Информирах напълно пациента за всички аспекти на това наблюдение и отговорих на поставените въпроси!

Име на лекаря, вземащ съгласието:

Дата:

Подпис:

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Official Journal of the European Union. Directive 2001/83/EU of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>. Последно посетена 30 Юни 2016
2. Official Journal of the European Union. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>. Последно посетена 30 Юни 2016
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Последно посетена 30 Юни 2016
4. European Medicines Agency. European public assessment reports. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Последно посетена 30 Юни 2016
5. World Health Organization. Pharmacovigilance. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/. Последно посетена 15 Май 2016
6. Official Journal of the European Union. Директива 2010/84/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 15.12.2010 г. за изменение по отношение на фармакологичната бдителност на Директива 2001/83/ЕО за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>. Последно посетена 30 Юни 2016
7. Furst, DE., Breedveld, FC., Kalden, JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. // Annals of the Rheumatic Diseases, 2002, 61 Suppl 2:ii2-7.
8. Schiemann, U., Kellner, H. Gastrointestinal side effects in the therapy of rheumatologic diseases. // Zeitschrift fur Gastroenterologie, 2002, 40(11):937-43.
9. Fitzcharles, M- A., Clayton, D., Menard, HA. The use of infliximab in academic rheumatology practice: an audit of early clinical experience. // Journal of Rheumatology, 2002, 29(12):2525-30.
10. Shanahan, JC., Moreland, LW., Carter, RH. Upcoming biologic agents for the treatment of rheumatic diseases. // Current Opinion in Rheumatology, 2003, 15(3):226-36.
11. Gause, A., Arbach, O., Lamprecht, P. Treatment of primary systemic vasculitis with TNF alpha-antagonists. // Zeitschrift fur Rheumatologie, 2003, 62(3):228-34.
12. Zandman-Goddard, G. Infection and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. // Israel Medical Association Journal: Imaj, 2003, 5(11):814-6.

13. Mohan, N., Edwards, ET., Cupps, TR. et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. // *Journal of Rheumatology*, 2004, 31(10):1955-8.
14. Giles, JT., Bathon, JM. Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. // *Journal of Intensive Care Medicine*, 2004, 19(6):320-34.
15. Botsios, C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. // *Autoimmunity Reviews*, 2005, 4(3):162-70.
16. Gottenberg, J- E., Guillevin, L., Lambotte, O. et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005, 64(6):913-20.
17. Hochberg, MC., Lebowitz, MG., Plevy, SE. et al. The benefit/ risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. // *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2005, 34(6):819-36.
18. Carmona, L., Gomez- Reino, JJ., Rodriguez- Valverde, V. et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. // *Arthritis & Rheumatism*, 2005, 52(6):1766-72.
19. Grassi, W., Montecucco, C. Approved indications and other possible utilizations of anti-TNFalpha biologic drugs. // *Reumatismo*, 2005, 57(4 Suppl):30-3.
20. Desai, SB., Furst, DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. // *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*, 2006, 20(4):757-90.
21. Salliot, C., Gossec, L., Ruysen- Witrand, A. et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. // *Rheumatology*, 2007, 46(2):327-34.
22. Lee, H- H., Song, I- H., Friedrich, M. et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. // *British Journal of Dermatology*, 2007, 156(3):486-91.
23. Dutz, JP. Tumor necrosis factor-a inhibition and palmoplantar pustulosis: Janus-faced therapy? // *Journal of Rheumatology*, 2007, 34(2):247-9.
24. Gomez- Reino, JJ., Carmona, L., Angel Descalzo, M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. // *Arthritis & Rheumatism*, 2007, 57(5):756-61.
25. de Oliveira, SK., de Almeida, RG., Fonseca, AR. et al. Indications and adverse events with the use of anti-TNFalpha agents in pediatric rheumatology: experience of a single center. // *Acta Reumatologica Portuguesa*, 2007, 32(2):139-50.
26. Haraoui, B., Pelletier, JP., Martel- Pelletier, J. Immunogenicity of biologic agents: a new concern for the practicing rheumatologist? // *Current Rheumatology Reports*, 2007, 9(4):265-7.

27. Gerloni, V., Pontikaki, I., Gattinara, M. et al. Biological therapy with TNF-inhibitors in pediatric rheumatology. Review of the literature and personal experience. // *Reumatismo*, 2007, 59(3):244-61.
28. Toussiro, E. Streit, G., Wendling, D. Infectious complications with anti-TNFalpha therapy in rheumatic diseases: a review. // *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 2007, 1(1):39-47.
29. Boren, EJ., Cheema, GS., Naguwa, SM. et al. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. // *Journal of Autoimmunity*, 2008, 30(1-2):90-8.
30. Toussiro, E., Pertuiset, E., Kantelip, B. et al. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. // *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2008, 26(3):471-5.
31. Pierer, M., Baerwald, C. Biological therapy for the treatment of rheumatic diseases. // *Internist*, 2008, 49(8):938-46.
32. Molloy, ES., Calabrese, LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? // *Autoimmunity Reviews*, 2008, 8(2):144-6.
33. Furst, DE., Keystone, EC., Kirkham, B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2008, 67 Suppl 3:iii2-25.
34. Pena- Sagredo, JL., Hernandez, MV., Fernandez-Llanio, N. et al. *Listeria monocytogenes* infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. // *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2008, 26(5):854-9.
35. Ben m'rad, M., Gherissi, D., Mouthon, L. et al. Tuberculosis risk among patients with systemic diseases. // *Presse Medicale*, 2009, 38(2):274-90.
36. Vinet, E., Pineau, C., Gordon C. et al. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. // *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 61(5):587-92.
37. Malaviya, AN., Kapoor, S., Garg, S. et al. Preventing tuberculosis flare in patients with inflammatory rheumatic diseases receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitors in India.// *Journal of Rheumatology*, 2009, 36(7):1414-20.
38. Diel, R., Hauer, B., Loddenkemper, R. et al. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases. // *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 2009, 68(5):411-6.
39. Daien, CI., Monnier A., Claudepierre, P. et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. // *Rheumatology*, 2009, 48(8):883-6.
40. Musallam, KM., Aarayssi, T., Taher, AT. et al. The use of biological therapy in refractory rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: experience at a tertiary care center in Lebanon. // *Rheumatology International*, 2009, 29(10):1255-7.
41. De Benedetti, F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. // *Current Opinion in Rheumatology*, 2009, 21(5):533-7.

42. Bradford, RD., Pettit, AC., Wright, PW. et al. Herpes simplex encephalitis during treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. // *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(6):924-7.
43. Calabrese, LH., Molloy, ES. Therapy: rituximab and PML risk-informed decisions needed! // *Nature Reviews Rheumatology*, 2009, 5(10):528-9.
44. Pena- Sagredo, JL., Farinas, MC., Perez-Zafrilla, B. et al. Non-typhi Salmonella infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy. // *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2009, 27(6):920-5.
45. Suwannalai, P., Auethavekiat, P., Udomsubpayakul, U. et al. The infectious profiles of anti-tumor necrosis factor agents in a Thai population: a retrospective study at the university-based hospital. // *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2009, 12(2):118-24.
46. Massara, A., Cavazzini, L., La Corte, R. et al. Comment on: Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumour necrosis factor blockers: 10 cases. // *Rheumatology*, 2010, 49(5):1019-21; author reply 1021-2.
47. Sauvain, MJ., Schalm, SB., Berthet, G. et al. Swiss registry for TNF-alpha blockers in children and adolescents with rheumatological diseases. // *Praxis*, 2010, 99(11):649-54.
48. Anonymous. Golimumab. Inflammatory rheumatism: just another TNF alpha antagonist, no advantage. // *Prescrire International*, 2010, 19(108):159.
49. Ramos- Casals, M. Therapy: Are TNF blockers safe for patients with hepatitis B virus infection? // *Nature Reviews Rheumatology*, 2010, 6(11):618-20.
50. Collamer, AN., Battafarano, DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. // *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2010, 40(3):233-40.
51. Fernandez- Espartero, MC., Perez-Zafrilla, B., Naranjo, A. et al. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. // *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2011, 40(4):330-7.
52. Connor, V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. // *Rheumatology International*, 2011, 31(3):327-37.
53. Iseman, MD. Mycobacterial infections in the era of modern biologic agents. // *American Journal of the Medical Sciences*, 2011, 341(4):278-80.
54. Ostensen, M., Forger, F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. // *Current Opinion in Rheumatology*, 2011, 23(3):293-8.
55. Ramos- Casals, M., Perez- Alvarez, R., Perez- de- Lis, M. et al. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. // *American Journal of Medicine*, 2011, 124(5):386-94.
56. Busquets, N., Carmona, L., Suris, X. Systematic review: safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients. // *Reumatologia Clinica*, 2011, 7(2):104-12.
57. Tesfa, D., Ajeganova, S., Hagglund, H. et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. // *Arthritis & Rheumatism*, 2011, 63(8):2209-14.

58. Carmona, L., Abasolo, L., Descalzo, MA. et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. BIOBADASER Study Group. EMECAR Study Group. // *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2011, 41(1):71-80.
59. Hadjinicolaou, AV., Nisar, MK., Bhagat, S. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. // *Rheumatology*, 2011, 50(12):2297-305.
60. Yuvienco, C., Schwartz, S. Monoclonal antibodies in rheumatic diseases. *Medicine & Health, Rhode Island*, 2011, 94(11):320-4.
61. Besada, E. Alternative explanations for development of late-onset neutropenia in rituximab-treated rheumatic disease patients: comment on the article by Tesfa et al. // *Arthritis & Rheumatism*, 2012, 64(2):596-7.
62. Regnier- Rosencher, E., Farhi, D., Lebrun, A. et al. Factors associated with severe skin infections in patients treated with biologic therapies for inflammatory rheumatic diseases. // *Dermatology*, 2012, 224(1):72-83.
63. Vassilopoulos, D., Calabrese, LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. // *Nature Reviews Rheumatology*, 2012, 8(6):348-57.
64. Molloy, ES., Calabrese, LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. // *Arthritis & Rheumatism*, 2012, 64(9):3043-51.
65. Kilic, O., Kasapcopur, O., Camcioglu, Y. et al. Is it safe to use anti-TNF-alpha agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? // *Rheumatology International*, 2012, 32(9):2675-9.
66. Mitroulis, I., Hatzara, C., Kandili, A. et al. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 72(2):308-10.
67. Eisenberg, RA., Jawad, AF., Boyer, J. et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. // *Journal of Clinical Immunology*, 2013, 33(2):388-96.
68. Burmester, GR., Panaccione, R., Gordon, KB. et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 72(4):517-24.
69. Jain, A., Singh, JA. Harms of TNF inhibitors in rheumatic diseases: a focused review of the literature. // *Immunotherapy*, 2013, 5(3):265-99.
70. Furst, DE., Keystone, EC., So, AK. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 72 Suppl 2:ii2-34.
71. Moiseev, SV., Novikov, PI., Semenкова, EN. et al. Severe adverse events from treatment with genetically engineered biological agents in patients with rheumatic diseases. // *Terapevticheski Arkhiv*, 2013, 58(5):37-43.
72. Muller, RB., Maier, R., Hoschler, K. et al. Efficient boosting of the antiviral T cell response in B cell-depleted patients with autoimmune rheumatic diseases

- following influenza vaccination. // *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2013, 31(5):723-30.
73. Hernandez, MV., Sanmarti, R., Canete, JD. et al. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. BIOBADASER 2.0 Study Group. // *Arthritis care & research*, 2013, 65(12):2024-31.
 74. Abdallah, T., Abdallah, M., Saifan, C et al. Hemidiaphragm paresis and granulomatous pneumonitis associated with adalimumab: a case report. // *Heart & Lung*, 2014, 43(1):84-6.
 75. Schiff, M., Weinblatt, ME., Valente, R. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(1):86-94.
 76. Kirkham, BW, Wasko, MC., Hsia, EC. et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(1):161-9.
 77. Takase, K., Horton, SC., Ganesha, A. et al. What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(9):1695-9.
 78. Fechtenbaum, M., Md Yusof, MY., Emery, P. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: current update. // *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2014, 14(6):841-50.
 79. Birnbaum, J., Bingham, CO 3rd. Non-length-dependent and length-dependent small-fiber neuropathies associated with tumor necrosis factor (TNF)-inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis: expanding the spectrum of neurological disease associated with TNF-inhibitors. // *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2014, 43(5):638-47.
 80. Bredemeier, M., de Oliveira, FK., Rocha, CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. // *Arthritis care & research*, 2014, 66(2):228-35.
 81. Nam, JL., Villeneuve, E., Hensor, EM. et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(1):75-85.
 82. Yamamoto, K., Takeuchi, T., Yamanaka, H. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(4):552-60.
 83. Yamamoto, K., Takeuchi, T., Yamanaka, H. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients

- with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(5):715-24.
84. Tanaka, Y., Yamamoto, K., Takeuchi, T. et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(5):734-43.
 85. Tanaka, Y., Yamamoto, K., Takeuchi, T. et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(5):725-33.
 86. Cho, SK., Sakai, R., Nanki, T. et al. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(4):572-9.
 87. Koike, T., Harigai, M., Ishiguro, N. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of 7740 patients. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(3):390-8.
 88. Fukuyo, S., Saito, K., Yamaoka, K. et al. Efficacy and safety of reducing duration of infliximab infusion. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(2):275-80.
 89. Michaud, TL., Rho, YH., Shamliyan, T. et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. // *American Journal of Medicine*, 2014, 127(12):1208-32.
 90. Curtis, JR., Yang, S., Patkar, NM et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. // *Arthritis care & research*, 2014, 66(7):990-7.
 91. Micallef, C., Azzopardi, CM. Atypical cutaneous leishmaniasis in the immunosuppressed. // *BMJ Case Reports*, 2014.
 92. Nakashita, T., Ando, K., Kaneko, N. et al. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis // *BMJ Open*, 2014, 4(8):e005615.
 93. Reitblat, T., Wechsler, A., Reitblat, O. Rituximab-related late-onset neutropenia in patients with rheumatic diseases: successful re-challenge of the treatment. // *The American Journal of Case Reports*, 2015, 16:211-4.
 94. Bazzichi, L., Biasi, D., Tinazzi, E. et al. Safety of rituximab in the routine treatment of rheumatoid arthritis in Italy in patients refractory to anti-TNF α drugs: results from the observational retrospective-prospective RUBINO study. // *Reumatismo*, 2014, 66(3):224-32.
 95. Assante, LR., Barra, E., Bocchino, M. et al. Tuberculosis of the tongue in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate and adalimumab. // *Infezioni in Medicina*, 2014, 22(2):144-8.
 96. Snir, N., Schwarzkopf, R., Sobieraj, M. et al. Periprosthetic Joint Infection in Patients Receiving TNF α Antagonists. // *Bulletin of the Hospital for Joint Disease (2013)*, 2014, 72(4):253-8.

97. Sampaio- Barros, PD, van der Horst-Bruinsma, IE. Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: are they different from RA? // *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*, 2014, 28(5):747-63.
98. Sebastiani, M., Anelli, MG, Atzeni, F. et al. Efficacy and safety of rituximab with and without methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis patients: results from the GISEA register. // *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme*, 2014, 81(6):508-12.
99. Nicholls, D., Zochling, J., Boers, A. et al. A retrospective chart review of the use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in Australian rheumatology practice. // *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2014, 17(7):755-61.
100. Biggioggero, M., Favalli, EG. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. // *Drug Development Research*, 2014, 75 Suppl 1:S38-41.
101. Payet, S., Soubrier, M., Perrodeau, E. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. // *Arthritis care & research*, 2014, 66(9):1289-95.
102. Steve- Dumont, M., Cohen, M., Lebrun- Frenay, C. et al. TNF inhibitors and myelitis: think about it, even lately. // *Therapie*, 2014, 69(5):473-7.
103. Yoshihara, S., Kondo, K., Kanaya, K. et al. Tumour necrosis factor inhibitor-associated sinusitis. // *Rhinology*, 2014, 52(3):246-51.
104. Kaltsonoudis, E., Zikou, AK., Voulgari, PV. et al. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. // *Arthritis Research & Therapy*, 2014, 16(3):R125.
105. Breuer, GS., Ehrenfeld, M., Rosner, I. et al. Late-onset neutropenia following rituximab treatment for rheumatologic conditions. // *Clinical Rheumatology*, 2014, 33(9):1337-40.
106. Thorne, C., Bensen, WG., Choquette, D. et al. Effectiveness and safety of infliximab in rheumatoid arthritis: analysis from a Canadian multicenter prospective observational registry. // *Arthritis care & research*, 2014, 66(8):1142-51.
107. Kim, YJ., Kim, YG., Shim, TS. et al. Safety of resuming tumour necrosis factor inhibitors in patients who developed tuberculosis as a complication of previous TNF inhibitors. // *Rheumatology*, 2014, 53(8):1477-81.
108. Kolarz, B., Majdan, M., Darmochwal- Kolarz, DA. et al. Antiphospholipid antibodies during 6-month treatment with infliximab: a preliminary report. // *Medical Science Monitor*, 2014, 20:1227-31.
109. Souabni, L., Dridi, L., Ben Abdelghani, K. et al. Possible macrophage activation syndrome following initiation of adalimumab in a patient with adult-onset Still's disease. // *The Pan African medical journal*, 2014, 17:94.
110. Combe, B., Dasgupta, B., Louw, I. et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(8):1477-86.
111. Aeschlimann, FA., Hofer, KD., Cannizzaro Schneider, E. et al. Infliximab in pediatric rheumatology patients: a retrospective analysis of infusion reactions and

- severe adverse events during 2246 infusions over 12 years. // *Journal of Rheumatology*, 2014, 41(7):1409-15.
112. Sharma, A., Dubey, D., Janga, K. et al. A case of peritoneal TB causing renal failure in a patient with rheumatoid arthritis and initial negative PPD after treatment with infliximab. // *Renal Failure*, 2014, 36(6):948-50.
 113. Cobo- Ibanez, T., Descalzo, MA., Loza-Santamaria, E. et al. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. // *Rheumatology International*, 2014, 34(7):953-61.
 114. Vigano, M., Mangia, G., Lampertico, P. Management of patients with overt or resolved hepatitis B virus infection undergoing rituximab therapy. // *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2014, 14(7):1019-31.
 115. Baji, P., Pentek, M., Czirjak, L. et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. // *European Journal of Health Economics*, 2014, 15 Suppl 1:S53-64.
 116. Markatseli, TE., Papagoras, C., Nikoli, A. et al. Certolizumab for rheumatoid arthritis. // *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2014, 32(3):415-23.
 117. Abdulkader, R., Dharmapalaiah, C., Rose, G et al. Late-onset neutropenia in patients with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. // *Journal of Rheumatology*, 2014, 41(5):858-61.
 118. Theibich, A., Dreyer, L., Magyari, M. et al. Demyelinating neurological disease after treatment with tumor necrosis factor alpha-inhibiting agents in a rheumatological outpatient clinic: description of six cases. // *Clinical Rheumatology*, 2014, 33(5):719-23.
 119. Lazzarini, R., Capareli, GC., Buense, R. et al. Alopecia universalis during treatment with leflunomide and adalimumab - case report. // *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2014, 89(2):320-2.
 120. Mendes, D., Alves, C., Batel- Marques, F. Safety profiles of adalimumab, etanercept and infliximab: a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events. // *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, 2014, 39(3):307-13.
 121. Toussiro, E., Mourot, L., Dehecq, B. et al. TNFalpha blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain in android fat mass and has varying effects on adipokines: a 2-year prospective study. // *European Journal of Nutrition*, 2014, 53(3):951-61.
 122. Hadley, I., Jain, R., Sreih, A. Nonvasculitic autoimmune meningoencephalitis after rituximab: the potential downside of depleting regulatory B cells in the brain. // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2014, 20(3):163-6.
 123. Breton, AL., Lamblin, G., Pariset, C. et al. Cutaneous actinomycosis associated with anti-TNF-alpha therapy: report of two cases. // *Dermatology*, 2014, 228(2):112-4.
 124. Maruotti, N., D'Onofrio, F., Neve, A. et al. Anti-TNF-alpha and risk of infections: the experience in one center. // *Panminerva Medica*, 2014, 56(1):31-4.

125. Dias, OM., Pereira, DA., Baldi, BG. et al. Adalimumab- induced acute interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis. // *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia*, 2014, 40(1):77-81.
126. Carvalho, CL., Ortigosa, LC. Segmental vitiligo after infliximab use for rheumatoid arthritis--a case report. // *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2014, 89(1):154-6.
127. Vaz, JL., Abreu, MM., Levy, RA. Changes in anti-citrullinated protein antibody titers following treatment with infliximab for rheumatoid arthritis. // *Israel Medical Association Journal: Imaj*, 2014, 16(1):17-9.
128. Kobak, S., Karaarslan, A., Aktakka, Y. Renal cell carcinoma in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. // *Current Drug Safety*, 2014, 9(1):69-72.
129. Ruof, J., Iking- Konert, C., Simianer, S. et al. Phase IV non-interventional studies in the treatment of rheumatoid arthritis with biologicals in Germany : real-life clinical practice data. // *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 2014, 73(1):65-73.
130. van Sijl, AM., van der Weele, W., Nurmohamed, MT. Myocardial infarction after rituximab treatment for rheumatoid arthritis: Is there a link? // *Current Pharmaceutical Design*, 2014, 20(4):496-9.
131. Takeuchi, T., Yamanaka, H., Ishiguro, N. et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(3):536-43.
132. Smolen, JS, Emery, P., Fleischmann, R. et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. // *Lancet*, 2014, 383(9914):321-32.
133. Suh, YS., Kwok, SK., Ju JH. et al. Safe re-administration of tumor necrosis factor-alpha (TNFalpha) inhibitors in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis who developed active tuberculosis on previous anti-TNFalpha therapy. // *Journal of Korean Medical Science*, 2014, 29(1):38-42.
134. Ferrante, M., Vermeire, S., Rutgeerts, PJ. Drug safety evaluation of certolizumab pegol. // *Expert Opinion on Drug Safety*, 2014, 13(2):255-66.
135. Brunasso, AM., Aberer, W., Massone, C. Subacute lupus erythematosus during treatment with golimumab for seronegative rheumatoid arthritis. // *Lupus*, 2014, 23(2):201-3.
136. Mok, CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. // *Drug design, development & therapy*, 2014, 8:87-100.
137. Keystone, EC., Breedveld, FC. van der Heijde, D. et al. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension. // *Journal of Rheumatology*, 2014, 41(1):5-14.

138. Kourbeti, IS., Ziakas, PD., Mylonakis, E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. // *Clinical Infectious Diseases*, 2014, 58(12):1649-57.
139. Takeuchi, T., Yamanaka, H., Tanaka, Y. et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. // *Modern Rheumatology*, 2015, 25(6):817-24.
140. Vergidis, P., Avery, RK., Wheat, LJ. et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor-alpha blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. // *Clinical Infectious Diseases*, 2015, 61(3):409-17.
141. Bingham, CO 3rd., Mendelsohn, AM., Kim, L. et al. Maintenance of Clinical and Radiographic Benefit With Intravenous Golimumab Therapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: Week-112 Efficacy and Safety Results of the Open-Label Long-Term Extension of a Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. // *Arthritis care & research*, 2015, 67(12):1627-36.
142. Clowse, ME., Wolf, DC., Forger, F. et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. // *Journal of Rheumatology*, 2015, 42(12):2270-8.
143. Ai, JW., Zhang, S., Ruan, QL. et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/ Cohort Studies. // *Journal of Rheumatology*, 2015, 42(12):2229-37.
144. Karmacharya, P., Poudel, DR., Pathak, R. et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. // *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2015, 45(3):334-40.
145. McGinty, RN., McNamara, B., Moore, H. DADS neuropathy associated with anti-TNF-alpha therapy. // *BMJ Case Reports*, 2015.
146. Funakubo Asanuma, Y. Management of rheumatoid arthritis medications and pregnancy. // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2015, 38(1):45-56.
147. Margineanu, I., Crisan, R., Mihaescu, T. Asthma-like symptoms in a patient with rheumatoid arthritis and Adalimumab treatment. // *Pneumologia*, 2015, 64(4):28-30.
148. Berghen, N., Teuwen, LA., Westhovens, R. et al. Malignancies and anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: a single-center observational cohort study. // *Clinical Rheumatology*, 2015, 34(10):1687-95.
149. van Vollenhoven, RF., Fleischmann, RM., Furst, DE. et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. // *Journal of Rheumatology*, 2015, 42(10):1761-6.
150. Phillips, C., Zeringue, AL., McDonald, JR. et al. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Head and Neck Cancer Recurrence and Death in Rheumatoid Arthritis. // *PLoS ONE*, 2015, 10(11):e0143286.
151. Smolen, JS., van Vollenhoven, R., Kavanaugh, A. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the rheumatoid arthritis prevention of structural

- damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients. // *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17:245.
152. Verheyen, J., Maizus, K., Feist, E. et al. Increased frequency of JC-polyomavirus detection in rheumatoid arthritis patients treated with multiple biologics. // *Medical Microbiology & Immunology*, 2015, 204(5):613-8.
 153. Matsumoto, T. Anti-tuberculosis therapy and paradoxical response when tuberculosis develops under the influence of biologics for rheumatoid arthritis. // *Kekkaku*, 2015, 90(11-12):707-13.
 154. Aaltonen, KJ., Joensuu, JT., Virkki, L. et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. // *Journal of Rheumatology*, 2015, 42(3):372-8.
 155. Lahiri, M., Dixon, WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. // *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*, 2015, 29(2):290-305.
 156. Furst, DE., Kavanaugh, A., Florentinus, S. et al. Final 10-year effectiveness and safety results from study DE020: adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to standard therapy. // *Rheumatology*, 2015, 54(12):2188-97.
 157. Pulivarthi, S., Reshi, RA., McGary, CT. et al. Cerebral toxoplasmosis in a patient on methotrexate and infliximab for rheumatoid arthritis. // *Internal Medicine*, 2015, 54(11):1433-6.
 158. Kreitenberg, AJ., Ortiz, EC., Arkfeld, DG. Priapism after tumor necrosis factor alpha inhibitor use. // *Clinical Rheumatology*, 2015, 34(4):801-2.
 159. Lieberman, MR., Liebman, TN., Alapati, U. et al. TNF-inhibitor induced lupus in a patient treated with adalimumab for rheumatoid arthritis. // *Dermatology Online Journal*, 2015, 21(2).
 160. Covach, A., Leith, CP., Rajguru, SA. et al. A unique CD4+ large granular lymphocytosis occurring in patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors: report of 2 cases. // *Human Pathology*, 2015, 46(8):1237-41.
 161. Barone, M., Notarnicola, A., Lopalco, G. et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. // *Hepatology*, 2015, 62(1):40-6.
 162. Catala, A., Roe, E., Dalmau, J. et al. Anti-tumour necrosis factor-induced visceral and cutaneous leishmaniasis: case report and review of the literature. // *Dermatology*, 2015, 230(3):204-7.
 163. Kay, J., Fleischmann, R., Keystone, E. et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, 74(3):538-46.
 164. Scailteux, LM., Guedes, C., Polard, E. et al. Sarcoidosis after adalimumab treatment in inflammatory rheumatic diseases: a report of two cases and literature review. // *Presse Medicale*, 2015, 44(1):4-10.

165. Bykerk, VP., Cush, J., Winthrop, K. et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, 74(1):96-103.
166. Pritchard, CH., Greenwald, MW., Kremer, JM. et al. Safety of infusing rituximab at a more rapid rate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RATE-RA study. // *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2014, 15:177.
167. Jung, SM., Kim, HS., Kim, HR. et al. Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. // *International Immunopharmacology*, 2014, 21(1):20-5.
168. Liao, TL., Lin, CH., Chen, YM. et al. Different Risk of Tuberculosis and Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Rheumatoid Arthritis Patients with Biologic Therapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. // *PLoS ONE*, 2016, 11(4):e0153217.
169. Combe, B., Furst, DE., Keystone, EC. et al. Certolizumab Pegol Efficacy Across Methotrexate Regimens: A Pre-Specified Analysis of Two Phase III Trials. // *Arthritis care & research*, 2016, 68(3):299-307.
170. Schuler, S., Brunner, M., Bernauer, W. Rituximab and Acute Retinal Necrosis in a Patient with Scleromalacia and Rheumatoid Arthritis. // *Ocular Immunology & Inflammation*, 2016, 24(1):96-8.
171. Delobbeau, M., Abdou, A., Puzenat, E. et al. Observational case series on adalimumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa. // *Journal of Dermatological Treatment*, 2016, 27(3):251-3.
172. Chen, Y., Sun, J., Yang, Y. et al. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. // *Clinical Rheumatology*, 2016, 35(1):1-18.
173. Watanabe, A., Matsumoto, T., Igari, H. et al. Risk of developing active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on adalimumab in Japan. // *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*, 2016, 20(1):101-8.
174. Saitoh, M., Matsushita, K. Prevention of surgical site infection for orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis. // *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*, 2016, 74(6):993-9.
175. Harrold, LR., Reed, GW., Magner, R. et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. // *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17:256.
176. Keystone, EC., Genovese, MC., Hall, S. et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. // *Journal of Rheumatology*, 2016, 43(2):298-306.
177. Wasko, MC., Hsia, EC., Kirkham, B. et al. Effect of golimumab on carotid atherosclerotic disease measures and cardiovascular events in inflammatory arthritides. // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2014, 20(1):1-10.
178. Burmester, GR., Rubbert-Roth, A. Cantagrel, A. et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab

- versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(1):69-74.
179. Nishimoto, N., Amano, K., Hirabayashi, Y. et al. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(1):26-32.
180. Emery, P., Rigby, W., Tak, PP. et al. Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the ocrelizumab phase III program. *PLoS ONE*. 9(2):e87379, 2014.
181. Smolen, JS., Emery, P., Fleischmann, R. et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. // *Lancet*, 2014, 383(9914):321-32.
182. Takeuchi, T., Tanaka, Y., Yamanaka, H. et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. // *Modern Rheumatology*, 2016, 26(1):15-23.
183. Takeuchi, T., Tanaka, Y., Close, D. et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in Japanese subjects with rheumatoid arthritis: findings from a Phase IIa study. // *Modern Rheumatology*, 2015, 25(1):21-30.
184. Izumi, K., Kaneko, Y., Yasuoka, H. et al. Tocilizumab is clinically, functionally, and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a single-center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at week 52. // *Modern Rheumatology*, 2015, 25(1):31-7.
185. Miyagawa, I., Nakayamada, S., Saito, K. et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(3):405-9.
186. Brown, S., Navarro Coy, N., Pitzalis, C. et al. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjogren's Syndrome. // *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2014, 15:21.
187. Sanford, M., McKeage, K. Secukinumab: first global approval. // *Drugs*, 2015, 75(3):329-38.
188. Punzi, L., Lapadula, G., Mathieu, A. Efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: meeting rheumatologists' requirements in routine clinical practice. // *Biodrugs*, 2014, 28 Suppl 1:S25-37.
189. van Vollenhoven, RF., Wax, S., Li, Y. et al. Safety and efficacy of atacicept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. // *Arthritis & Rheumatology*, 2015, 67(11):2828-36.
190. Rao, VU., Pavlov, A., Klearman, M. et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. // *Arthritis & Rheumatology*, 2015, 67(2):372-80.

191. Genovese, MC., Greenwald, M., Cho, CS. et al. A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors. // *Arthritis & Rheumatology*, 2014, 66(7):1693-704.
192. Ortiz-Sanjuan, F., Blanco, R., Calvo-Rio, V. et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. // *Arthritis & Rheumatology*, 2014, 66(6):1659-65.
193. Behrens, F., Tak, PP., Ostergaard, M. et al. MOR103, a human monoclonal antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in the treatment of patients with moderate rheumatoid arthritis: results of a phase Ib/IIa randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, 74(6):1058-64.
194. Gause, AM., Rubbert-Roth, A. Recommendations on the use of rituximab for ANCA-associated vasculitis. // *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 2014, 73(3):287-9.
195. Genovese, MC., Braun, DK., Erickson, JS. Et al. Safety and Efficacy of Open-label Subcutaneous Ixekizumab Treatment for 48 Weeks in a Phase II Study in Biologic-naive and TNF-IR Patients with Rheumatoid Arthritis. // *Journal of Rheumatology*, 2016, 43(2):289-97.
196. Ogata, A., Atsumi, T., Fukuda, T. et al. Sustainable Efficacy of Switching From Intravenous to Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. // *Arthritis care & research*, 2015, 67(10):1354-62.
197. Tanaka, Y., Senoo, A., Fujii, H. et al. Evaluation of golimumab for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. // *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*, 2016, 12(3):319-26.
198. Zampeli, E., Vlachoyiannopoulos, PG., Tzioufas, AG. Treatment of rheumatoid arthritis: Unraveling the conundrum. // *Journal of Autoimmunity*, 2015, 65:1-18.
199. Kremer, JM., Blanco, R., Halland, AM. et al. Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial. // *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2016, 34(4):625-33.
200. Weinblatt, ME., Fleischmann, R., van Vollenhoven, RF. et al. Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIIb randomized trial: efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population. // *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17:325.
201. Takeuchi, T., Tanaka, Y., Yamanaka, H. et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. // *Modern Rheumatology*, 2016, 26(1):15-23.
202. Bijlsma, JW., Welsing, PM., Woodworth, TG. et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. // *Lancet*, 2016, 388(10042):343-55.

203. Popkova, TV., Novikova, DS., Nasonov, EL. Interleukin-6 inhibition and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. // *Terapevticheskii Arkhiv*, 2016, 88(5):93-101.
204. Souza, FB., Porfirio, GJ., Andriolo, BN. et al. Rituximab Effectiveness and Safety for Treating Primary Sjogren's Syndrome (pSS): Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 11(3):e0150749, 2016.
205. Iking-Konert, C., von Hinuber, U., Richter, C. et al. ROUTINE-a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. // *Rheumatology*, 2016, 55(4):624-35.
206. Kaneko, Y., Takeuchi, T. IL-6 blockade. // *Nippon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 2016, 74(6):963-7.
207. Yoo, DH., Oh, C., Hong, S. et al. Analysis of clinical trials of biosimilar infliximab (CT-P13) and comparison against historical clinical studies with the infliximab reference medicinal product. // *Expert Review of Clinical Immunology*, 2015, 11 Suppl 1:S15-24.
208. Namkoong, H., Tasaka, S., Akiyama, M. et al. Successful resumption of tocilizumab for rheumatoid arthritis after resection of a pulmonary *Mycobacterium avium* complex lesion: a case report. // *BMC Pulmonary Medicine*, 2015, 15:126.
209. Ignatenko, S., Skrumsager, BK., Mouritzen, U. Safety, PK, and PD of recombinant anti-interleukin-21 monoclonal antibody in a first-in-human trial. // *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 54(4):243-52.
210. Yamamoto, K., Goto, H., Hirao, K. et al. Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. // *Journal of Rheumatology*, 2015, 42(8):1368-75.
211. Pavelka, K., Chon, Y., Newmark, R. et al. A study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab in subjects with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. // *Journal of Rheumatology*, 2015, 42(6):912-9.
212. Atsumi, T., Yamamoto, K., Takeuchi, T. et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, 75(1):75-83.
213. Burmester, GR., Rubbert-Roth, A., Cantagrel, A. et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, 75(1):68-74.
214. Ogata, A., Amano, K., Dobashi, H. et al. Longterm Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy: Results from the 2-year Open-label Extension of the MUSASHI Study. // *Journal of Rheumatology*, 2015, 42(5):799-809.

215. De Vita, S., Quartuccio, L., Seror, R. et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjogren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. // *Rheumatology*, 2015, 54(12):2249-56.
216. Narvaez, J., Diaz-Torne, C., Magallares, B. et al. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 10(4):e0123392, 2015.
217. Kohno, H., Okada, H., Hiraoka, S. et al. A case of asymptomatic Sjogren's syndrome who developed interstitial pneumonia during monoclonal antibody therapy of Crohn's disease.// *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi - Japanese Journal of Gastroenterology*, 2015, 112(7):1326-33.
218. Rath, E., Zwerina, J., Oppl, B. et al. Efficacy and safety of rituximab in rheumatic diseases. // *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2015, 165(1-2):28-35.
219. Gossec, L., Steinberg, G., Rouanet, S. et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS Study. // *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2015, 33(5):664-70.
220. Cornec, D., Devauchelle-Pensec, V., Mariette, X. et al. Development of the Sjogren's Syndrome Responder Index, a data-driven composite endpoint for assessing treatment efficacy. // *Rheumatology*, 2015, 54(9):1699-708.
221. Cavalli, G., Franchini, S., Aiello, P. et al. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease. // *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2015, 44(4):309-14.
222. McLaughlin, M., Ostor, A. Safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. // *Expert Opinion on Drug Safety*, 2015, 14(3):429-37.
223. Shovman, O., Shoenfeld, Y., Langevitz, P. Tocilizumab-induced neutropenia in rheumatoid arthritis patients with previous history of neutropenia: case series and review of literature. // *Immunologic Research*, 2015, 61(1-2):164-8.
224. Song, SN., Yoshizaki, K. Tocilizumab for treating rheumatoid arthritis: an evaluation of pharmacokinetics/ pharmacodynamics and clinical efficacy. // *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, 11(2):307-16.
225. Curtis, JR., Perez-Gutthann, S., Suissa, S. et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. // *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2015, 44(4):381-8.
226. Valleala, H., Korpela, M., Hienonen-Kempas, T. et al. Long-term real-life experience with rituximab in adult Finnish patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumor necrosis factor drugs. // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2015, 21(1):24-30.
227. Kennedy, WP., Simon, JA., Offutt, C. et al. Efficacy and safety of pateclizumab (anti-lymphotoxin-alpha) compared to adalimumab in rheumatoid arthritis: a head-to-head phase 2 randomized controlled study (The ALTARA Study). // *Arthritis Research & Therapy*, 2014, 16(5):467.

228. Schreiber, S., Luger, T., Mittendorf, T. et al. Evolution of biologicals in inflammation medicine - biosimilars in gastroenterology, rheumatology and dermatology. // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2014, 139(47):2399-404.
229. Greenwald, M., Szczepanski, L., Kennedy, A. et al. A 52-week, open-label study evaluating the safety and efficacy of tabalumab, an anti-B-cell-activating factor monoclonal antibody, for rheumatoid arthritis. // *Arthritis Research & Therapy*, 2014, 16(4):415.
230. Kivitz, A., Olech, E., Borofsky, M. et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. // *Arthritis care & research*, 2014, 66(11):1653-61.
231. Rantalaiho, V., Kautiainen, H., Korpela, M., et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(11):1954-61.
232. Smolen, JS., Kay, J., Matteson, EL. et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(10):1811-8.
233. Smolen, JS., Weinblatt, ME., Sheng, S. et al. Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomised, 2-part (proof-of-concept and dose-finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(9):1616-25.
234. Genovese, MC., Fleischmann, R., Furst, D. et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(9):1607-15.
235. Huizinga, TW., Fleischmann, RM., Jasson, M. et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ralpha in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(9):1626-34.
236. Addimanda, O., Possemato, N., Macchioni, P. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in refractory rheumatoid arthritis: a real life cohort from a single centre. // *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2014, 32(4):460-4.
237. Palmou-Fontana, N., Sanchez Gavino, JA., McGonagle, D. et al. Tocilizumab-induced psoriasiform rash in rheumatoid arthritis. // *Dermatology*, 2014, 228(4):311-3.
238. Kuet, K., Goodfield, M. Multiple halo naevi associated with tocilizumab. // *Clinical & Experimental Dermatology*, 2014, 39(6):717-9.
239. Wright, HL., Cross, AL., Edwards, SW. et al. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo. // *Rheumatology*, 2014, 53(7):1321-31.

240. Miyagawa, I., Nakayamada, S., Saito, K. et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. // *Modern Rheumatology*, 2014, 24(3):405-9.
241. Murdaca, G., Spano, F., Contatore, M. et al. Potential use of TNF-alpha inhibitors in systemic sclerosis. // *Immunotherapy*, 2014, 6(3):283-9.
242. Yamaguchi, Y., Furukawa, K., Yamamoto, T. et al. Multifocal encephalopathy and autoimmune-mediated limbic encephalitis following tocilizumab therapy. // *Internal Medicine*, 2014, 53(8):879-82.
243. Kivitz, AJ., Schechtman, J., Texter, M. et al. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. // *Journal of Rheumatology*, 2014, 41(4):648-57.
244. Devauchelle-Pensec, V., Mariette, X., Jousse-Joulin, S. et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. // *Annals of Internal Medicine*, 2014, 160(4):233-42.
245. Rubbert-Roth, A., Burmester, GR., Dorner, T. et al. Recommendations for use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. // *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 2014, 73(2):165-74.
246. Ogata, A., Tanimura, K., Sugimoto, T. et al. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. // *Arthritis care & research*, 2014, 66(3):344-54.
247. Genovese, MC., Durez, P., Richards, HB. et al. One-year efficacy and safety results of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: phase II, dose-finding, double-blind, randomized, placebo-controlled study. // *Journal of Rheumatology*, 2014, 41(3):414-21.
248. Martinovic Kaliterna, D., Aljinovic, J., Perkovic, D., et al. Does tocilizumab contribute to elevation of rheumatoid factor and induction of paradoxical sialoadenitis in rheumatoid arthritis patients?. // *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2014, 126(3-4):126-9.
249. Navarro, G., Taroumian, S., Barroso, N. et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. // *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2014, 43(4):458-69.
250. Alten, R., van den Bosch, F. Dose optimization of infliximab in patients with rheumatoid arthritis. // *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2014, 17(1):5-18.
251. Faurschou, M., Jayne, DR. Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases. // *Annual Review of Medicine*, 2014, 65:263-78.
252. Koike, T., Harigai, M., Inokuma, S. et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. // *Journal of Rheumatology*, 2014, 41(1):15-23.
253. Ohta, S., Tsuru, T., Terao, K. et al. Mechanism-based approach using a biomarker response to evaluate tocilizumab subcutaneous injection in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to synthetic DMARDs. // *Journal of Clinical Pharmacology*, 2014, 54(1):109-19.

254. Dixon, WG., Carmona, L., Finckh, A. et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, 69(9):1596-602.
255. Hugel, T., Daikeler, T., Tyndall, A. Biologics and infections in rheumatic diseases. // *Therapeutische Umschau*, 2014, 71(1):45-53.
256. Weisenseel, P., Reich, K. Paradoxical skin reactions under therapy with TNF-alpha antagonists. // *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 2013, 72(5):423-8.
257. He, D., Bai, F., Zhang, S. et al. High incidence of tuberculosis infection in rheumatic diseases and impact for chemoprophylactic prevention of tuberculosis activation during biologics therapy. // *Clinical & Vaccine Immunology: CVI*, 2013, 20(6):842-7.
258. Byng-Maddick, R., Ehrenstein, M. Infections in biological agents used in rheumatic disease. // *British Journal of Hospital Medicine*, 2012, 73(9):517-20.
259. Tarner, IH., Muller-Ladner, U., Hamm, C. Biologics and cardiovascular risk. // *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 2010, 69(8):702-6, 708-11.
260. Wolbink, GJ., Aarden, LA., Dijkmans, BA. Dealing with immunogenicity of biologics: assessment and clinical relevance. // *Current Opinion in Rheumatology*, 2009, 21(3):211-5.
261. Watson, K., Symmons, D., Griffiths, I. et al. The British Society for Rheumatology biologics register. // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005, 64 Suppl 4:iv42-3.
262. Pouillot, R., Beaudou, P., Denis, JB. et al. A quantitative risk assessment of waterborne cryptosporidiosis in France using second-order Monte Carlo simulation. // *Risk Analysis*, 2004, 24(1):1-17.
263. Sclar, DA., Evans, MA., Skaer, TL. et al. Economic and epidemiological modelling of full-length antihaemophilic factor (recombinant), plasma/ albumin-free method, in previously treated patients with haemophilia A : comparison with B-domain deleted rFVIII, and value of potential viral transmission reduction due to plasma/ albumin-free status. // *Drugs in R & D*, 2005, 6(3):149-56.
264. Gula, LJ., Massel, D., Krahn, AD. et al. Is defibrillation testing still necessary? A decision analysis and Markov model. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2008, 19(4):400-5.
265. Kubota, K., Iwasaki, E., Inagaki, S. et al. The human health burden of foodborne infections caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* in Miyagi Prefecture, Japan. // *Foodborne Pathogens & Disease*, 2008, 5(5):641-8.
266. Yoshida, K., Okimoto, N., Kishimoto, M. et al. Efficacy and safety of moxifloxacin for community-acquired bacterial pneumonia based on pharmacokinetic analysis. // *Journal of Infection & Chemotherapy*, 2011, 17(5):678-85.
267. Kubota, K., Kasuga, F., Iwasaki, E. et al. Estimating the burden of acute gastroenteritis and foodborne illness caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* by using population-based telephone survey data, Miyagi Prefecture, Japan, 2005 to 2006. // *Journal of Food Protection*, 2011, 74(10):1592-8.

268. Mizuyachi, K., Hara, K., Wakamatsu, A. et al. Safety and pharmacokinetic evaluation of intravenous colistin methanesulfonate sodium in Japanese healthy male subjects. // *Current Medical Research & Opinion*, 2011, 27(12):2261-70.
269. Bourguignon, L., Ducher, M., Matanza, D. et al. The value of population pharmacokinetics and simulation for postmarketing safety evaluation of dosing guidelines for drugs with a narrow therapeutic index: buflomedil as a case study. // *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2012, 26(2):279-85.
270. Weng, Y., Zhao, W., Palesch, Y. Impact of safety monitoring on error probabilities of binary efficacy outcome analyses in large phase III group sequential trials. // *Pharmaceutical Statistics*, 2012, 11(4):310-7.
271. de Wet, C., Johnson, P., O'Donnell, C. et al. Can we quantify harm in general practice records? An assessment of precision and power using computer simulation. // *BMC Medical Research Methodology*, 2013, 13:39
272. Arunraj, NS., Mandal, S., Maiti, J. Modeling uncertainty in risk assessment: an integrated approach with fuzzy set theory and Monte Carlo simulation. // *Accident Analysis & Prevention*, 2013, 55:242-55.
273. Wise, ME., Scott, RD 2nd, Baggs, JM. et al. National estimates of central line-associated bloodstream infections in critical care patients. // *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2013, 34(6):547-54.
274. Patrick , AR., Franklin, JM., Weinstein, MC. et al. Sequential value-of-information assessment for prospective drug safety monitoring using claims databases: the comparative safety of prasugrel v. clopidogrel. // *Medical Decision Making*, 2013, 33(7):949-60.
275. Singh J. A., Cameron C., Noorbaloochi S. et. al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet*, 2015, 386(9990):258-65.
276. Macvane, SH., Kuti, JL., Nicolau, DP. Prolonging beta-lactam infusion: A review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. // *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2014, 43(2):105-13.
277. Zimlichman, E., Henderson, D., Tamir, O. et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. // *JAMA Internal Medicine*, 2013, 173(22):2039-46.
278. Yang, B., Huang, LL., Fang, K. et al. A physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of the depletion of methyl-3-quinoxaline-2-carboxylic acid, the marker residue of olaquinox, in the edible tissues of pigs. // *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 37(1):66-82.
279. Lindquist, D., Wu, H., Mason, S. et al. Tetracycline Residues in Porcine Stomach after Administration via Drinking Water on a Swine Farm. // *Journal of Food Protection*, 2014, 77(1):122-6.
280. Zeng, L., Zeng, S., Dong, X. et al. Chen J. Probabilistic ecological risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons in southwestern catchments of the Bohai Sea, China. // *Ecotoxicology*, 2013, 22(8):1221-31.

281. Ferreira, J., Akbari, M., Gashin, L. et al. Prevalence and lifetime risk of endoscopy-related complications among patients with inflammatory bowel disease. // *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 2013, 11(10):1288-93.
282. Kiwamoto, R., Spenkelink, A., Rietjens, IM. et al. A physiologically based in silico model for trans-2-hexenal detoxification and DNA adduct formation in human including interindividual variation indicates efficient detoxification and a negligible genotoxicity risk. // *Archives of Toxicology*, 2013, 87(9):1725-37.
283. Rautenberg, TA., Zerwes, U., Foerster, D. et al. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. // *Clinicoeconomics & Outcomes Research*, 2012, 4:109-16.
284. Vasquez, VR., Whiting, WB. Accounting for both random errors and systematic errors in uncertainty propagation analysis of computer models involving experimental measurements with Monte Carlo methods. // *Risk Analysis*, 2005, 25(6):1669-81.
285. Hope, WW., Smith, PB., Arrieta, A. et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. // *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2010, 54(6):2633-7.
286. Soon, RL., Turner, SJ., Forrest, A. et al. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic evaluation of the efficacy and safety of daptomycin against *Staphylococcus aureus*. // *International Journal of Antimicrobial Agnts*, 2013, 42(1):53-8.
287. Dilger, JP. Simulation of the kinetics of neuromuscular block: implications for speed of onset. // *Anesthesia & Analgesia*, 2013, 117(4):792-802.
288. Pujol, L., Albert, I., Johnson, NB. et al. Potential application of quantitative microbiological risk assessment techniques to an aseptic-UHT process in the food industry. // *International Journal of Food Microbiology*, 2013, 162(3):283-96.
289. Chen, Y., Dennis, SB., Hartnett, E. et al. FDA-iRISK--a comparative risk assessment system for evaluating and ranking food-hazard pairs: case studies on microbial hazards. // *Journal of Food Protection*, 2013, 76(3):376-85.
290. Dobos, L., Kiraly, A., Abonyi, J. Economic-oriented stochastic optimization in advanced process control of chemical processes. // *TheScientificWorldJournal*, 2012, 2012:801602.
291. Ibendahl, GA., Stephens, WB., Myers, ML. A stochastic analysis of tractor overturn costs on catfish farms. // *Journal of Agricultural Safety & Health*, 2012, 18(4):285-92.
292. Perl, J., Shin, J., Schumann, J. et al. TOPAS: an innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications. // *Medical Physics*, 2012, 39(11):6818-37.
293. Maggiorella, L., Barouch, G., Devaux, C. et al. Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles. // *Future Oncology*, 2012, 8(9):1167-81.
294. Rodriguez-Caturla, MY., Valero, A., Garcia-Gimeno, RM. et al. Development of a risk-based methodology for estimating survival and growth of enteropathogenic *Escherichia coli* on iceberg-lettuce exposed at short-term storage in foodservice centers. // *Journal of Microbiological Methods*, 2012, 90(3):273-9.

295. Deitelzweig, S., Amin, A., Jing, Y. et al. Medical cost reductions associated with the usage of novel oral anticoagulants vs warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE trials. // *Journal of Medical Economics*, 2012, 15(4):776-85.
296. Lindboe, M., Henrichsen, EN., Hogasen HR. et al. Lead concentration in meat from lead-killed moose and predicted human exposure using Monte Carlo simulation. // *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 2012, 29(7):1052-7.
297. Fakih, MG., Greene MT., Kennedy, EH. Introducing a population-based outcome measure to evaluate the effect of interventions to reduce catheter-associated urinary tract infection. // *American Journal of Infection Control*, 2012, 40(4):359-64.
298. Hashimoto, T., Isobe, T., Hashii, H. et al. Influence of secondary neutrons induced by proton radiotherapy for cancer patients with implantable cardioverter defibrillators. // *Radiation Oncology*, 2012, 7:10.
299. Pieracci, FM., Moore, EE., Beauchamp, K. et al. A cost-minimization analysis of phenytoin versus levetiracetam for early seizure pharmacoprophylaxis after traumatic brain injury. // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2012, 72(1):276-81.
300. Kikuchi, T., Gittins, J. A behavioural Bayes approach to the determination of sample size for clinical trials considering efficacy and safety: imbalanced sample size in treatment groups. // *Statistical Methods in Medical Research*, 2011, 20(4):389-400.
301. Lianou, A., Koutsoumanis, KP. A stochastic approach for integrating strain variability in modeling *Salmonella enterica* growth as a function of pH and water activity. // *International Journal of Food Microbiology*, 2011, 149(3):254-61.
302. Prenzler, A., Yen, L., Mittendorf, T. et al. Cost effectiveness of ulcerative colitis treatment in Germany: a comparison of two oral formulations of mesalazine. // *BMC Health Services Research*, 2011, 11:157.
303. Hall, B., Steiling, W., Safford, B. et al. European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments Part 2. // *Food & Chemical Toxicology*, 2011, 49(2):408-22.
304. Morgan-Lopez, AA., Saavedra, LM., Hien, DA. et al. Estimating statistical power for open-enrollment group treatment trials. // *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2011, 40(1):3-17.
305. Toutain, PL. How to extrapolate a withdrawal time from an EHSLC published detection time: a Monte Carlo simulation appraisal. // *Equine Veterinary Journal*, 2010, 42(3):248-54.
306. Hope, WW., Smith, PB., Arrieta, A. et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. // *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2010, 54(6):2633-7.
307. Sun, JF., Liu, P., Chen, BW. et al. Establishment of non-parametric probabilistic model for evaluation of Chinese dietary exposure. // *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2010, 44(3):195-9.

308. Smid, JH., Verloo, D., Barker, GC. et al. Strengths and weaknesses of Monte Carlo simulation models and Bayesian belief networks in microbial risk assessment. // *International Journal of Food Microbiology*, 2010, 139 Suppl 1:S57-63.
309. Koutsoumanis, K., Pavlis, A., Nychas, GJ. et al. Probabilistic model for *Listeria monocytogenes* growth during distribution, retail storage, and domestic storage of pasteurized milk. // *Applied & Environmental Microbiology*, 2010, 76(7):2181-91.
310. Heidinger, JC., Winter, CK., Cullor, JS. Quantitative microbial risk assessment for *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus enterotoxin A* in raw milk. // *Journal of Food Protection*, 2009, 72(8):1641-53.
311. Prasad, S., Arellano, J., Steer C. et al. Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK. // *International Journal of Clinical Practice*, 2009, 63(7):1031-40.
312. Pouillot, R., Goulet, V., Delignette-Muller, ML. et al. Quantitative risk assessment of *Listeria monocytogenes* in French cold-smoked salmon: II. Risk characterization. // *Risk Analysis*, 2009, 29(6):806-19.
313. Didychuk, CL., Ephrat, P., Chamson-Reig, A. et al. Depth of photothermal conversion of gold nanorods embedded in a tissue-like phantom. // *Nanotechnology*, 2009, 20(19):195102.
314. Karanki, DR., Kushwaha, HS., Verma, AK. et al. Uncertainty analysis based on probability bounds (p-box) approach in probabilistic safety assessment. // *Risk Analysis*, 2009, 29(5):662-75.
315. Deitelzweig, SB., Becker, R., Lin, J. et al. Comparison of the two-year outcomes and costs of prophylaxis in medical patients at risk of venous thromboembolism. // *Thrombosis & Haemostasis*, 2008, 100(5):810-20.
316. Lee, JJ., Jang, CS., Liang, CP. et al. Assessing carcinogenic risks associated with ingesting arsenic in farmed smeltfish (*Ayu, Plecoglossus altirelis*) in arseniasis-endemic area of Taiwan. // *Science of the Total Environment*, 2008, 403(1-3):68-79.
317. Cottrell, S., Tilden, D., Robinson, P. et al. A modeled economic evaluation comparing atomoxetine with stimulant therapy in the treatment of children with attention-deficit/ hyperactivity disorder in the United Kingdom. // *Value in Health*, 2008, 11(3):376-88.
318. Vrieze, SI., Grove, WM. Predicting sex offender recidivism. I. Correcting for item overselection and accuracy overestimation in scale development. II. Sampling error-induced attenuation of predictive validity over base rate information. // *Law & Human Behavior*, 2008, 32(3):266-78.
319. Grace, D., Omoro, A., Randolph, T. et al. Risk assessment for *Escherichia coli* O157:H7 in marketed unpasteurized milk in selected East African countries. // *Journal of Food Protection*, 2008, 71(2):257-63.
320. Krishnamoorthy, K., Mathew, T. Statistical methods for establishing equivalency of several sampling devices. // *Journal of Occupational & Environmental Hygiene*, 2008, 5(1):15-21.

321. Lacoste, V., Gressier, V. Monte Carlo simulation of the operational quantities at the realistic mixed neutron-photon radiation fields CANEL and SIGMA. // *Radiation Protection Dosimetry*, 2007, 125(1-4):185-8.
322. van Dijk, JW. Evaluating the uncertainty in measurement of occupational exposure with personal dosimeters. // *Radiation Protection Dosimetry*, 2007, 125(1-4):387-94.
323. Eagye, KJ., Nicolau, DP., Lockhart, SR. et al. A pharmacodynamic analysis of resistance trends in pathogens from patients with infection in intensive care units in the United States between 1993 and 2004. // *Annals of Clinical Microbiology & Antimicrobials*, 2007, 6:11.
324. Barrett, JS. Facilitating compound progression of antiretroviral agents via modeling and simulation. // *Journal Of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal Of The Society On NeuroImmune Pharmacology*, 2007, 2(1):58-71.
325. Hall, B., Tozer, S., Safford, B. et al. European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments. // *Food & Chemical Toxicology*, 2007, 45(11):2097-108.
326. Mataragas, M., Drosinos, EH. Shelf life establishment of a sliced, cooked, cured meat product based on quality and safety determinants. // *Journal of Food Protection*, 2007, 70(8):1881-9.
327. Koutsoumanis, K., Angelidis, AS. Probabilistic modeling approach for evaluating the compliance of ready-to-eat foods with new European Union safety criteria for *Listeria monocytogenes*. // *Applied & Environmental Microbiology*, 2007, 73(15):4996-5004.
328. Pouillot, R., Miconnet, N., Afchain, AL. et al. Quantitative risk assessment of *Listeria monocytogenes* in French cold-smoked salmon: I. Quantitative exposure assessment. // *Risk Analysis*, 2007, 27(3):683-700.
329. Rieu, E., Duhem, K., Vindel, E. et al. Food safety objectives should integrate the variability of the concentration of pathogen. // *Risk Analysis*, 2007, 27(2):373-86.
330. Rubino, CM., Capparelli, EV., Bradley, JS. et al. Population pharmacokinetic model for gatifloxacin in pediatric patients. // *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2007, 51(4):1246-52.
331. Holmer, C., Lehmann, KS., Wanken, J. et al. Optical properties of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the gastroesophageal junction. // *Journal of Biomedical Optics*, 2007, 12(1):014025.
332. Lewis, RJ., Lipsky, AM., Berry, DA. Bayesian decision-theoretic group sequential clinical trial design based on a quadratic loss function: a frequentist evaluation. // *Clinical Trials*, 2007, 4(1):5-14.
333. Connock, M., Juarez-Garcia, A., Jowett, S. et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. // *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 2007, 11(9):1-171, iii-iv.
334. Vosough, Ahmadi B., Velthuis, AG., Hogeveen H. et al. Simulating *Escherichia coli* O157:H7 transmission to assess effectiveness of interventions in Dutch dairy-beef slaughterhouses. // *Preventive Veterinary Medicine*, 2006, 77(1-2):15-30.

335. Pietras, TA., Shi, Q., Lee, JD. et al. Traffic-entry behavior and crash risk for older drivers with impairment of selective attention. // *Perceptual & Motor Skills*, 2006, 102(3):632-44.
336. King, S., Griffin, S., Hodges, Z. et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. // *Health Technology Assessment* (Winchester, England), 2006, 10(23):iii-iv, xiii-146.
337. Chase, JG., Hann, CE., Jackson, M. et al. Integral-based filtering of continuous glucose sensor measurements for glycaemic control in critical care. // *Computer Methods & Programs in Biomedicine*, 2006, 82(3):238-47.
338. Jang, CS., Liu, CW., Lin, KH. et al. Spatial analysis of potential carcinogenic risks associated with ingesting arsenic in aquacultural tilapia (*Oreochromis mossambicus*) in blackfoot disease hyperendemic areas. // *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(5):1707-13.
339. Tsutsui, T., Kasuga F. Assessment of the impact of cattle testing strategies on human exposure to BSE agents in Japan. // *International Journal of Food Microbiology*, 2006, 107(3):256-64.
340. Yang, H., Mokhtari, A., Jaykus, LA. et al. Consumer phase risk assessment for *Listeria monocytogenes* in deli meats. // *Risk Analysis*, 2006, 26(1):89-103.
341. Cepeda, MS., Farrar, JT. Economic evaluation of oral treatments for neuropathic pain. // *Journal of Pain*, 2006, 7(2):119-28.
342. van der Palen, J., Monninkhof, E., van der Valk, P. et al. Cost effectiveness of inhaled steroid withdrawal in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Thorax*, 2006, 61(1):29-33.
343. Titt, U., Newhauser, WD. Neutron shielding calculations in a proton therapy facility based on Monte Carlo simulations and analytical models: criterion for selecting the method of choice. // *Radiation Protection Dosimetry*, 2005, 115(1-4):144-8.
344. Sauli, I., Danuser, J., Geeraerd, AH. et al. Estimating the probability and level of contamination with *Salmonella* of feed for finishing pigs produced in Switzerland-the impact of the production pathway. // *International Journal of Food Microbiology*, 2005, 100(1-3):289-310.
345. Koutsoumanis, K., Taoukis, PS., Nychas, GJ. Development of a Safety Monitoring and Assurance System for chilled food products. // *International Journal of Food Microbiology*, 2005, 100(1-3):253-60.
346. Sullivan, PW., Valuck, R., Saseen, J. et al. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. // *CNS Drugs*, 2004, 18(13):911-32.
347. Greiner, M., Paisley, L., Hostrup-Pedersen, J. et al. Principles, application areas and an example of risk assessment conducted at the Danish Institute for Food and Veterinary Research. // *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 2004, 117(5-6):177-81.

348. Cimmino, MA., Leardini G., Salaffi F. et al. Assessing the cost-effectiveness of biologic agents for the management of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in anti-TNF inadequate responders in Italy: a modelling approach. // *Clin Exp Rheumatol.*, 2011, 29(4):633-41.
349. Janković, SM., Kostić M., Radosavljević M. et al. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. // *Vojnosanit Pregl.*, 2009, 66(7):556-62.
350. Xu, Y., Lam, KF., Ooi, EE. et al. A simple and powerful method for the estimation of intervention effects on serological endpoints using paired interval-censored data. // *J Biopharm Stat.*, 2015, 25(1):124-36.
351. Launois, R., Avouac, B., Berenbaum, F. et al. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. // *J Rheumatol.*, 2011, 38(5):835-45.
352. el-Tahtawy, AA., Jackson, AJ., Ludden, TM. Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics using clinical bioequivalence data and Monte Carlo simulations. // *Pharm Res.*, 1994, 11(9):1330-6.
353. Olsen, IC., Kvien, TK., Uhlig, T. Consequences of handling missing data for treatment response in osteoarthritis: a simulation study. // *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(8):822-8.
354. Kobelt, G., Lindgren, P., Singh, A. et al. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. // *Ann Rheum Dis.*, 2005, 64(8):1174-9.
355. Fowler, RA., Hill-Popper, M., Stasinos, J. et al. Cost-effectiveness of recombinant human activated protein C and the influence of severity of illness in the treatment of patients with severe sepsis. // *J Crit Care*, 2003, 18(3):181-91.
356. Beresniak, A., Baerwald, C., Zeidler, H. et al. Cost-effectiveness simulation model of biologic strategies for treating to target rheumatoid arthritis in Germany. // *Clin Exp Rheumatol.*, 2013, 31(3):400-8.
357. Gabriel, SE., Campion, ME., O'Fallon, WM. A cost-utility analysis of misoprostol prophylaxis for rheumatoid arthritis patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs.// *Arthritis Rheum.*, 1994, 37(3):333-41.
358. Tran-Duy, A., Boonen, A., van de Laar, MA. et al. A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis. // *Ann Rheum Dis.*, 2011, 70(12):2111-8.
359. Chancellor, JV., Hunsche, E., de Cruz, E. et al. Economic evaluation of celecoxib, a new cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor, in Switzerland. // *Pharmacoeconomics*, 2001, 19 Suppl 1:59-75.
360. Danese, MD., Reyes, CM., Gleeson, ML. et al. Estimating the Population Benefits and Costs of Rituximab Therapy in the United States from 1998 to 2013 Using Real-World Data. // *Med Care*, 2016, 54(4):343-9.
361. el-Tahtawy, AA., Jackson, AJ., Ludden, TM. Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs using Monte Carlo simulations. I. Estimation of rate of

- absorption for single and multiple dose trials using C_{max} . // *Pharm Res.*, 1995, 12(11):1634-41.
362. Schulze-Koops, H., Deeg, M., Runge, C. et al. Health-economic assessment of combination therapy for rheumatoid arthritis with methotrexat and etanercept based on the TEMPO Study. // *Z Rheumatol.*, 2009, 68(10):836-41.
363. Yuan, Y., Trivedi, D., Maclean, R. et al. Indirect cost-effectiveness analyses of abatacept and rituximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in the United States. // *J Med Econ.*, 2010, 13(1):33-41.
364. Beresniak, A., Dupont, DM., Becker, JC. et al. Interest of modelling in rheumatoid arthritis. // *Clin Exp Rheumatol.*, 2012, 30(4 Suppl 73):S96-101.
365. Tran-Duy, A., Boonen, A., Kievit, W. et al. Modelling outcomes of complex treatment strategies following a clinical guideline for treatment decisions in patients with rheumatoid arthritis. // *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(10):1015-28.
366. Tavakoli, M. Modelling therapeutic strategies in the treatment of osteoarthritis: an economic evaluation of meloxicam versus diclofenac and piroxicam. // *Pharmacoeconomics*, 2003, 21(6):443-54.
367. Schiattino, I., Villegas, R., Cruzat, A. et al. Multiple imputation procedures allow the rescue of missing data: an application to determine serum tumor necrosis factor (TNF) concentration values during the treatment of rheumatoid arthritis patients with anti-TNF therapy. // *Biol Res.*, 2005, 38(1):7-12.
368. Yim, DS., Zhou, H., Buckwalter, M. et al. Population pharmacokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis. // *J Clin Pharmacol.*, 2005, 45(3):246-56.
369. Price, ML., Jorgensen, WL. Rationale for the observed COX-2/COX-1 selectivity of celecoxib from Monte Carlo simulations. // *Bioorg Med Chem Lett.*, 2001, 18;11(12):1541-4.
370. Li, L., Gardner, I., Dostalek, M. et al. Simulation of monoclonal antibody pharmacokinetics in humans using a minimal physiologically based model. // *AAPS J.*, 2014, 16(5):1097-109.
371. Schipper, LG., Kievit, W., den Broeder, AA. et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. // *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(7):1320-30.
372. Slothuus, U., Larsen, ML., Junker, P. Willingness to pay for arthritis symptom alleviation. Comparison of closed-ended questions with and without follow-up. // *Int J Technol Assess Health Care*, 2000, 16(1):60-72.
373. MedDRA. System Organ Class of MedDRA version 12.0 Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>. Последно посетен на 30 Юни 2014
374. Anderson, Herbert L. Metropolis, Monte Carlo and the MANIAC. // *Los Alamos Science*, 1986, 14:96–108.
375. Berg, Bernd A. Markov Chain Monte Carlo Simulations and Their Statistical Analysis (With Web-Based Fortran Code). // *World Scientific*. New Jersey, 2004.
376. Caflisch, R. E. Monte Carlo and quasi-Monte Carlo methods. // *Acta Numerica* 7. Cambridge University Press, 1998, pp. 1–49.

377. Doucet, A., Freitas, N. de, Gordon, N. Sequential Monte Carlo methods in practice. New York, 2001.
378. Eckhardt, R. Stan Ulam, John von Neumann, and the Monte Carlo method. // Los Alamos Science, 1987, 15:131–137.
379. Fishman, G. S. Monte Carlo: Concepts, Algorithms, and Applications. New York, 1995.
380. Forastero, C., Zamora, L., Guirado, D. et al. A Monte Carlo tool to simulate breast cancer screening programmes. // Phys. In Med. And Biol., 2010, 55(17): 5213.
381. Hammersley, J. M., Handscomb, D. C. Monte Carlo Methods. London, 1975.
382. Hartmann, A. K. Practical Guide to Computer Simulations. // World Scientific. New Jersey, 2009.
383. Hubbard, Douglas. The Failure of Risk Management: Why It's Broken and How to Fix It. New Jersey, 2009.
384. Kalos, Malvin H., Whitlock, Paula A. Monte Carlo Methods. Weinheim, 2008.
385. Kroese, D. P., Taimre, T., Botev, Z. I. Handbook of Monte Carlo Methods. New York, 2011, p. 772.
386. Metropolis, N. The beginning of the Monte Carlo method. // Los Alamos Science, 1987, Special Issue dedicated to Stanislaw Ulam:125–130.
387. Metropolis, N., Rosenbluth, Arianna W., Rosenbluth, Marshall N. et al. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. // Journal of Chemical Physics, 1953, 21(6):1087.
388. Metropolis, N., Ulam, S. The Monte Carlo Method. // Journal of the American Statistical Association (American Statistical Association), 1949, 44(247):335–341.
389. Milik, M., Skolnick, J. Insertion of peptide chains into lipid membranes: an off-lattice Monte Carlo dynamics model. // Proteins, 1993, 15(1):10–25.
390. Mosegaard, K., Tarantola, A. Monte Carlo sampling of solutions to inverse problems. // J. Geophys. Res., 1995, 100(B7):12431–12447.
391. Ojeda, P., Garcia, M., Londono, A. et al. Monte Carlo Simulations of Proteins in Cages: Influence of Confinement on the Stability of Intermediate States. // Biophys. Jour., 2009, 96(3):1076–1082.
392. Ripley, B. D. Stochastic Simulation. New York, 1987.
393. Robert, C. P., Casella, G. Monte Carlo Statistical Methods. New York, 2004.
394. Rubinstein, R. Y., Kroese, D. P. Simulation and the Monte Carlo Method. New York, 2007.
395. Sawilowsky, Shlomo S. You think you've got trivials? // Journal of Modern Applied Statistical Methods, 2003, 2(1): 218–225.
396. Silver, D., Veness, J. Monte-Carlo Planning in Large POMDPs. // Advances in Neural Information Processing Systems 23. Neural Information Processing Systems Foundation, 2010.
397. Наредба № 4 от 4.03.2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти (Издадена от министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 21 от 20.03.2009 г., изм., бр. 91 от 17.11.2009 г., бр. 94 от 29.11.2011

- г., бр. 2 от 6.01.2012 г., изм. и доп., бр. 81 от 17.09.2013 г., изм., бр. 104 от 3.12.2013 г.)
398. Интернет страница на Национална здравно-осигурителна каса. <https://www.nhif.bg/page/45>. Последно посетена 31 Юли 2014 г.
399. Klippel, J., Stone, J., Crofford, L. et al. Primer on the rheumatic diseases. New York, 2008, p. 170-199.
400. Шейтанов, Й., Шейтанов, И. Ревматоиден артрит. София, 2002, с. 7
401. Стоилов, Р., Иванова, М., Стоилов, Н. и др. Разходите за лечението на ревматоидния артрит, анкилозиращия спондилит и псориазичния артрит със синтетични и биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти през 2010 г. в България. // Ревматология, 2011, 4:60-68
402. Lex.bg. Закон за здравето (в сила от 01.01.2005 г.) <http://www.lex.bg/bg/laws/ldoc/2135489147>. Последно посетена 10 Май 2016
403. Lex.bg. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (в сила от 13.04.2007 г. <http://www.lex.bg/bg/laws/ldoc/2135549536>. Последно посетена 10 Май 2016

Използваната литература е подредена по реда на въвеждане на цитиранията в основния текст.