

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**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертация за присъждане на научна степен „доктор по медицина”

**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.**

Дисертационният труд съдържа 187 страници и е онагледен със 70 таблици и 52 графики. Използваната литература включва 403 източници.

Дисертантът е асистент към Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, гр.София и лекар-асистент към Клиника по ревматология, УМБАЛ „Свети Иван Рилски” ЕАД, гр. София

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, гр.София.

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, гр.София.

Научно жури (Заповед на Ректора на МУ-София № P1936-129/30.01.2018 г.)

1. Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн - Катедра по вътрешни болести на Медицински факултет при МУ-София

2.Проф. Илко Николаев Гетов, дф - Катедра по Социална фармация, Фармацевтичен факултет при МУ-София

3.Доц. д-р Велислава Димитрова Димитрова, дм – Медицински факултет при Софийски университет „Св.Климент Охридски”

4.Доц. д-р Антоанета Рангелова Тончева, дм – Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III”, гр.София

5. Доц. д-р Любомир Маринов Маринчев, дм - Медицински факултет при Софийски университет „Св.Климент Охридски”

Резервни членове

1.Доц. д-р Стоянка Георгиева Владева, дм – Медицински факултет при Тракийски университет - Стара Загора

2.Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн - Катедра по вътрешни болести на Медицински факултет при МУ-София

Технически сътрудник: Иванка Димитрова - секретар на Катедра вътрешни болести

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 17 Април 2018 г. от часа в Аудиторията на МБАЛ „Св.Иван Рилски” ЕАД, гр.София.

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. Въведение	- 6
2. Цели и задачи	- 11
3. Материали	- 11
4. Методи	- 13
5. Анализ на резултатите от проучванията	- 15
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	- 15
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	- 19
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	- 29
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	- 39
6. Обсъждане на резултатите	- 48
7. Основни изводи от дисертационния труд	- 51
8. Изводи и препоръки	- 52
9. Научни приноси	- 53
10. Научни публикации, свързани с дисертационния труд	- 54

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:

АЕ – 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-некротичен 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, гenna 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 конструктори (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 конструктори (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.

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. 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).

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.

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).

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; Болест на Крон; Псориатичен артрит;	01.09.2003 – Оттеглено за заявление за

			Анкилозиращ спондилит	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.Ilaris	canakinumab	L04AC08	Подагрозен артрит; Ювенилен идиопатичен артрит; Криопирин-свързани периодични синдроми	23.10.2009

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.

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

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.

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".

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. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

2.1. ЦЕЛИТЕ на този дисертационен труд са:

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

2.1.2. 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.

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

2.2.1. 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.

2.2.2. 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.

2.2.3. 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.

2.2.4. 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.

3. МАТЕРИАЛИ

3.1. Материали по Задача № 1

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.

3.2. 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 IA, 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.

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.

3.3. 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.

3.4. 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. МЕТОДИ

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

4.1. Фармакоепидемиологични методи:

- 4.1.1. **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.
- 4.1.2. **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.
- 4.1.3. **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.
- 4.1.4. **Неинтервенционално, ретроспективно, обсервационно проучване на клинични серии от случаи по електронни медицински записи** от информационни регистри на Комисията за издаване на Протоколи ІА за лечение с биологични лекарствени продукти при Клиника по ревматология към Катедра по вътрешни болести на МФ на МУ-София.
- 4.1.5. **Неинтервенционално, проспективно, обсервационно проучване** на видовете, честотата и тежестта на нежелани лекарствени реакции 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.

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

4.3. **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.

4.4. **Статистически методи и методи за обработване на емпирични данни.**

- 4.4.1.** 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.
- 4.4.2.** 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.
- 4.4.3.** 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.
- 4.4.4.** 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 категориите величини.
- 4.5.** Графичен анализ и изображения, за визуализация на получените резултати, са осъществени с програмни продукти Microsoft Excel и Power Point.
- 4.6.** 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 предрегистрационния 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.

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.

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.

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

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 2. 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 2. 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 3 представяме най-честите (много чести и чести) НЛР, систематизирани по Системо-органна класификация по MedDRA, версия 12.0 и разпределението по лекарствени продукти.

Таблица 33. 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 и храненето 4. Нарушения на нервната система 5. Хепатобилиарни нарушения 6. Нарушения на кожата и подкожната тъкан 7. Нарушения	1. Инфекции и инфестации	Няма	1. Инфекции и инфестации 2. Нарушения на имунната система 3. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение 4. Нарушения на нервната система 5. Изследвания

		на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан 8. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
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 10. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение 11. Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	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

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 публикувани научни съобщения, възникнали по време и след лечение на ревматологични заболявания с биологични лекарствени продукти” и описаните НЛР в Кратките характеристики на биологичните лекарствени продукти, притежаващи терапевтични показания – лечение на възпалителни ставни заболявания”. Получените резултати са посочени в табличен вид, както следва:

Таблица 4. Сравнение на данни за локализация на НЛР по литературни данни 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

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.

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 компрометиране употребата на биологичните лекарствени продукти.

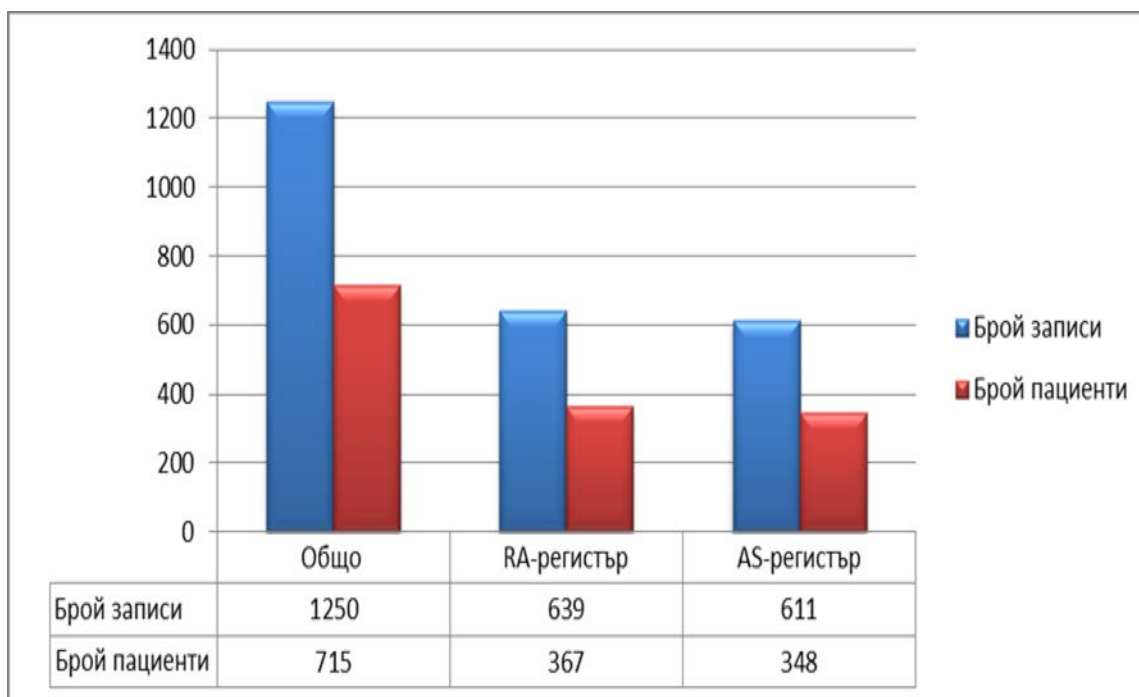
5.2. Анализ на видовете, честотата и тежестта на установените нежелани лекарствени реакции в ретроспективно представените клинични серии от случаи за периода юни 2010 г. – юни 2013 г. при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, провеждали лечение с биологични лекарствени продукти.

5.2.1. Структура на 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). Регистрите включват пациенти с **трите заболявания – Анкилозиращ спондилит, Ревматоиден артрит и Псориагичен артрит.**

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 Псориагичен 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 (електронни медицински 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.



Фигура 1. Обработени регистрационни единици и съответен брой пациенти

Електронни медицински записи са 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.

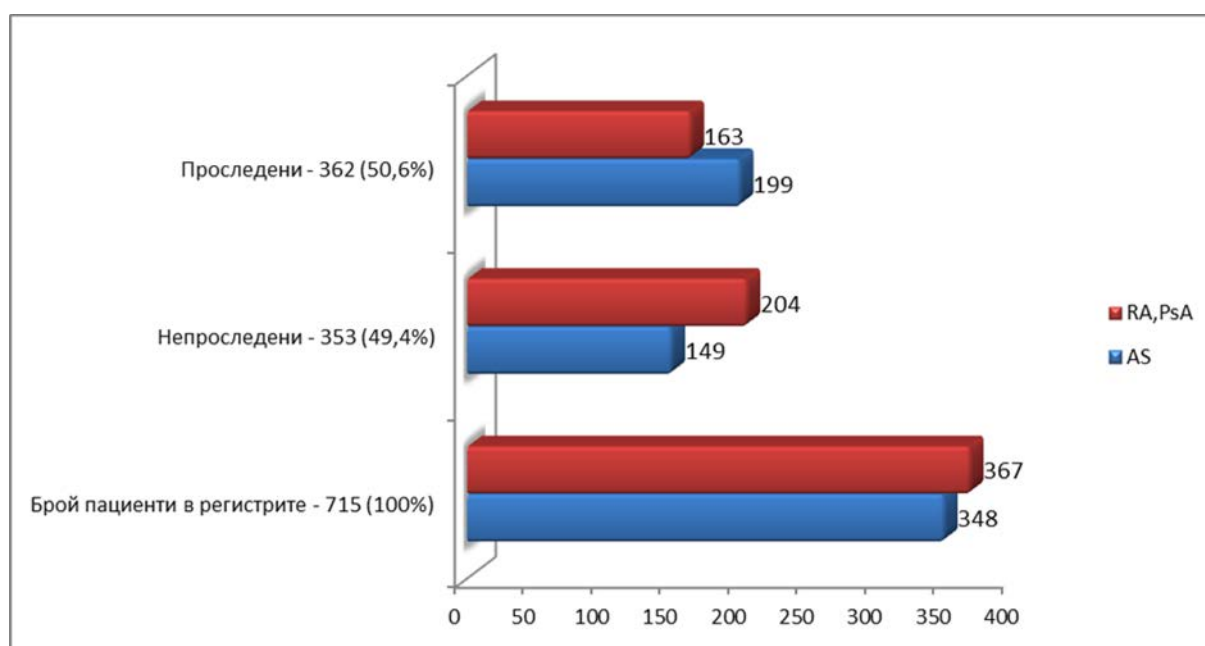
Ретроспективното проучване включва проследяване на 362 пациенти. Броя пациенти, лекувани с БЛП през анализирания период кореспондира с данните на Стоилов Р. и сътр., които показват, че в България е налице значително ниска лекарствена употреба на БЛП в периода 2009-2010 г.

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 2 и 3.



Фигура 2. 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 3. 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 БЛП 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 БЛП 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.

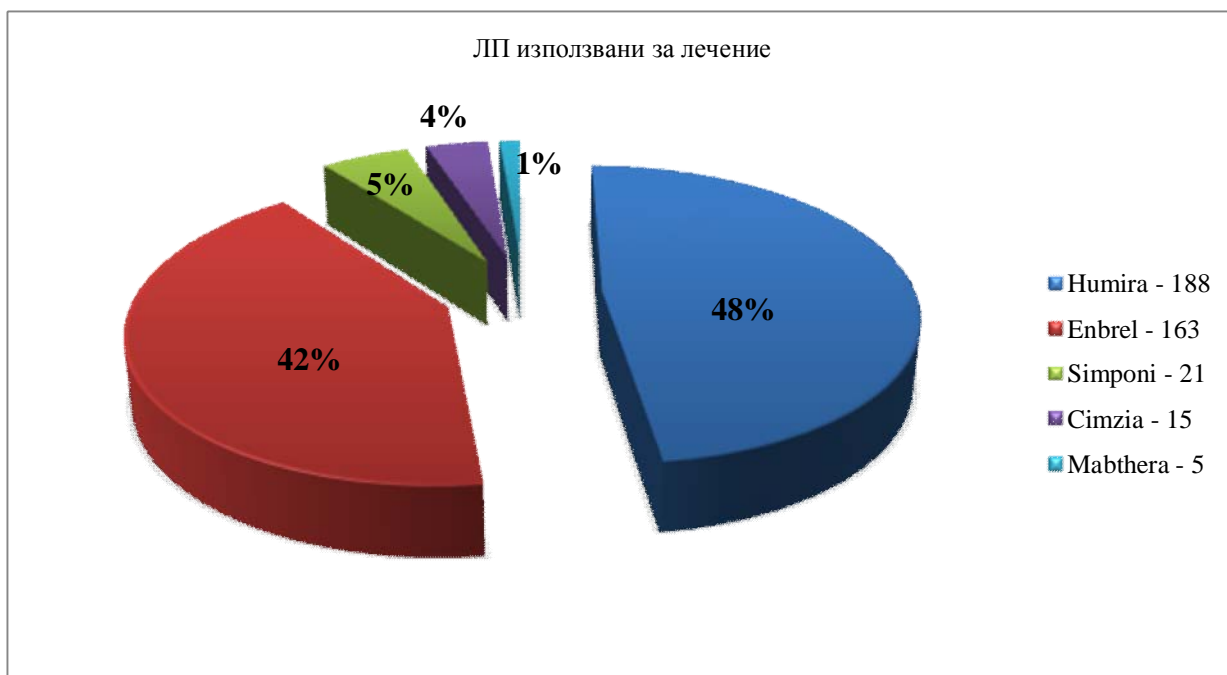
5.2.2. Използвани БЛП в ретроспективния анализ и продължителност на лечение

Таблица 5. 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 псориатичен артрит. Относителните дялове на биологичните лекарствени продукти, с които пациентите са провеждали биологично лечение са представени на Фигура 4.

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 4. Относителни дялове на биологичните лекарствени продукти, използвани за лечение

Анализирахме разпределението на пациентите, включени в двата регистъра с анкилозиращ спондилит, ревматоиден артрит и псориазичен артрит според вида и продължителността на проведеното биологично лечение. Резултатите са представени в Таблица 6.

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.

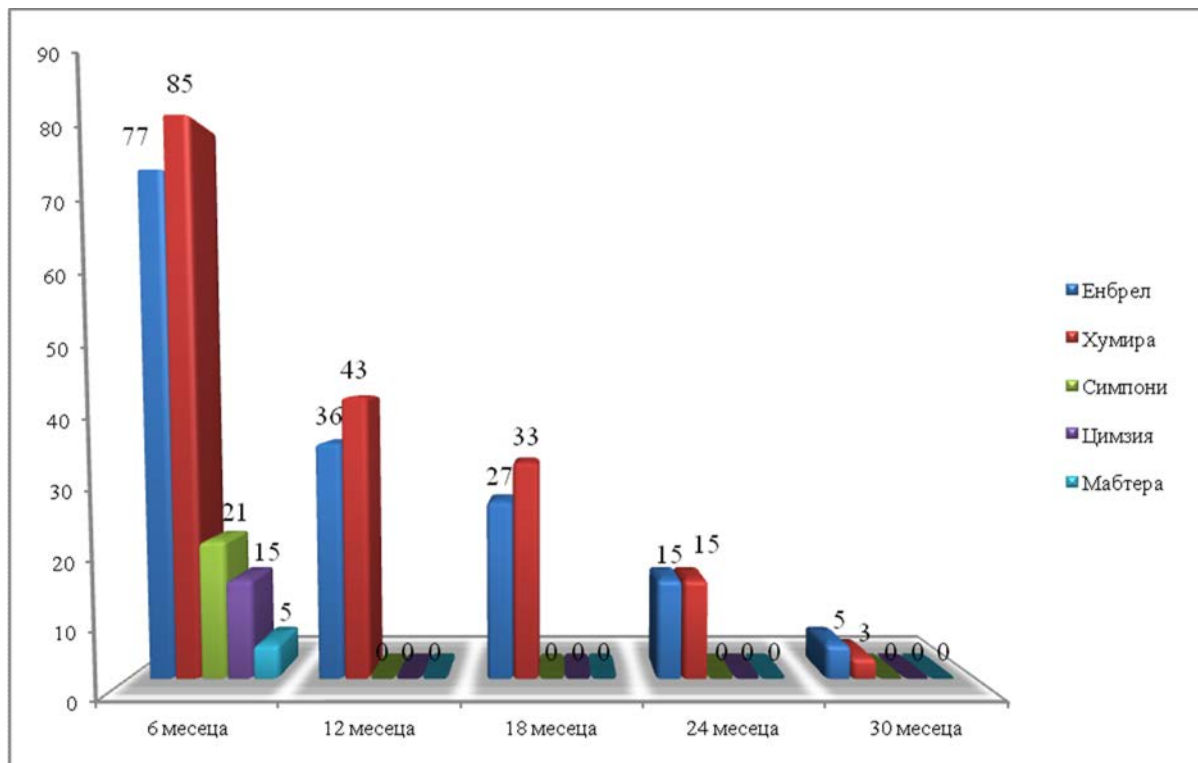
В групата на лекуваните с Adalimumab са включени 9 случая: 1 пациент - провел 11 месечно лечение; 1 пациент провел 9 месечно лечение; 1 пациент - лекуван 8 месеца; 1 пациент с алергична реакция след седем апликации на лекарствения продукт; 1 пациент с повишени стойности на АН след първите 3 апликации; 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 6. Продължителност на лечението и вид биологичен лекарствен продукт, използван за лечение при пациентите от двата регистра

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 5.



Фигура 5. Продължителност на лечението и брой терапевтични курсове с използваните за лечение биологични лекарства

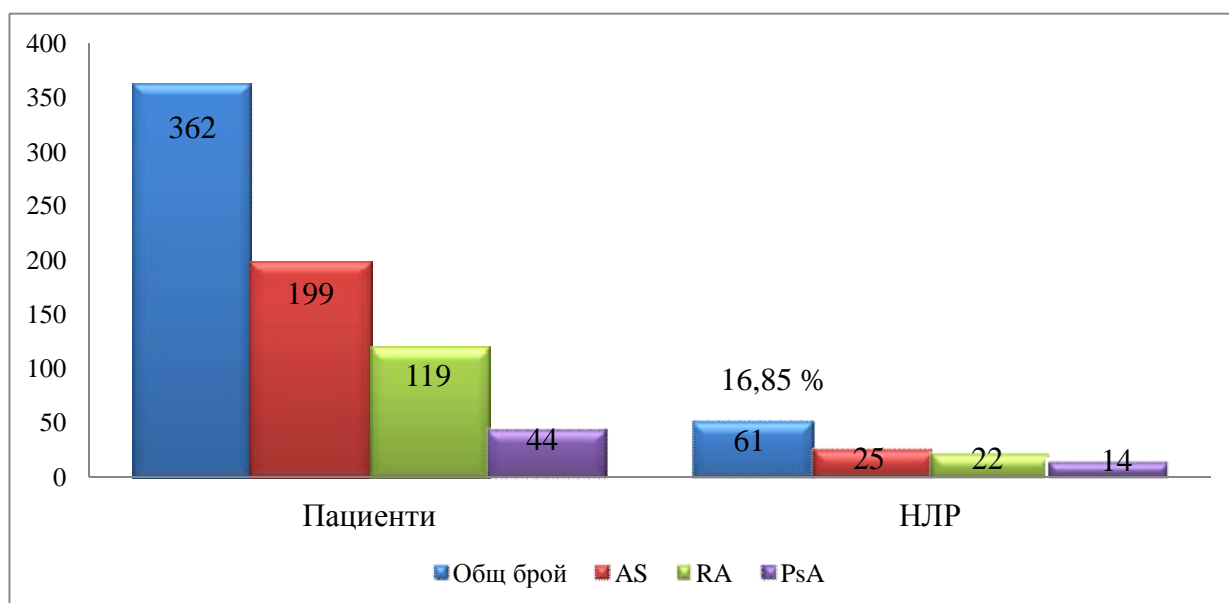
5.2.3. Обобщени данни за установените НЛР в трите групи анализирани заболявания – честота и степен на тежест

В Таблица 7 и Фигура 6 представяме абсолютния брой и относителните дялове на НЛР в двата регистъра.

Таблица 7. 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 6. Честота на НЛР

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

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

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

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

Относителният среден дял на сериозните НЛР, 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 НЛР.

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

Таблица 8. Разпределение на докладваните НЛР според степенята им на тежест по СТСАЕ(version 4.03, June 14, 2010)

Степен на тежест на НЛР	Брой НЛР	% НЛР	Кумулативен % НЛР
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 8). НЛР от 5 степен не се установиха.

5.2.4. 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:

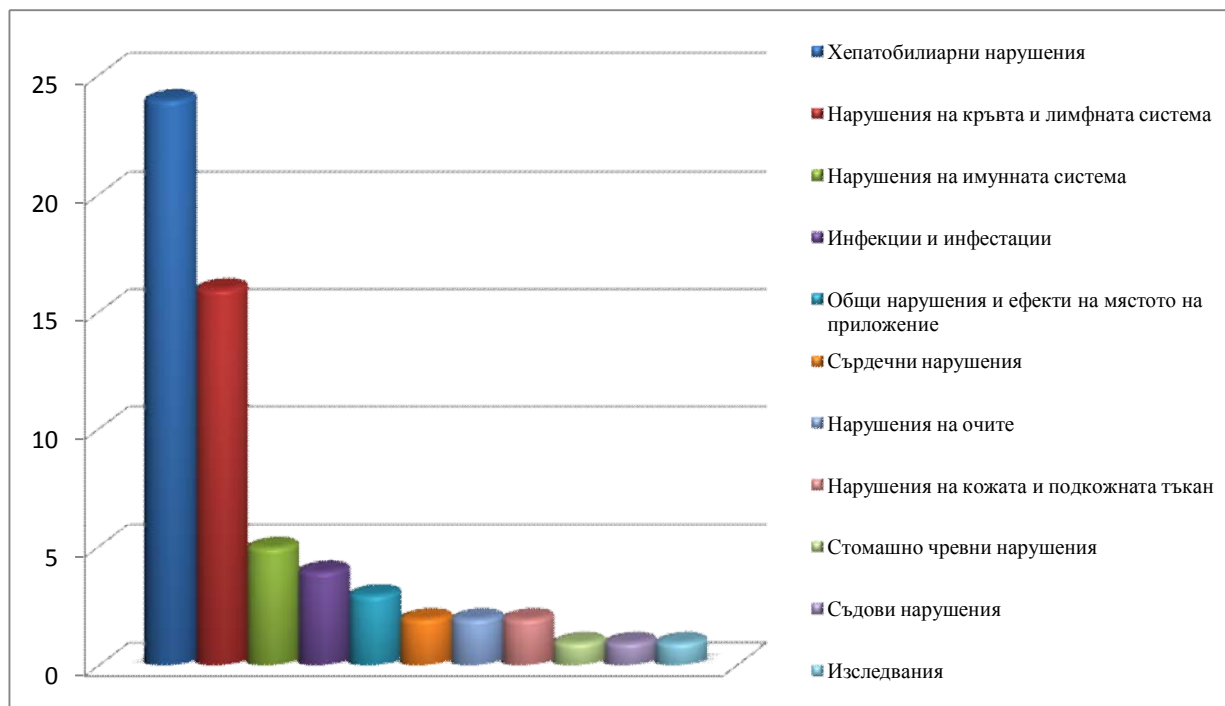
1. Замяна на лечението поради поява на сериозни НЛР – 4 случаи.

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

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 случаи. 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%.

5.2.5. НЛР класифицирани по Системо-органната класификация



Фигура 7. НЛР класифицирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0

Групираны по Системо-органната класификация НЛР (Фигура 7) 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.

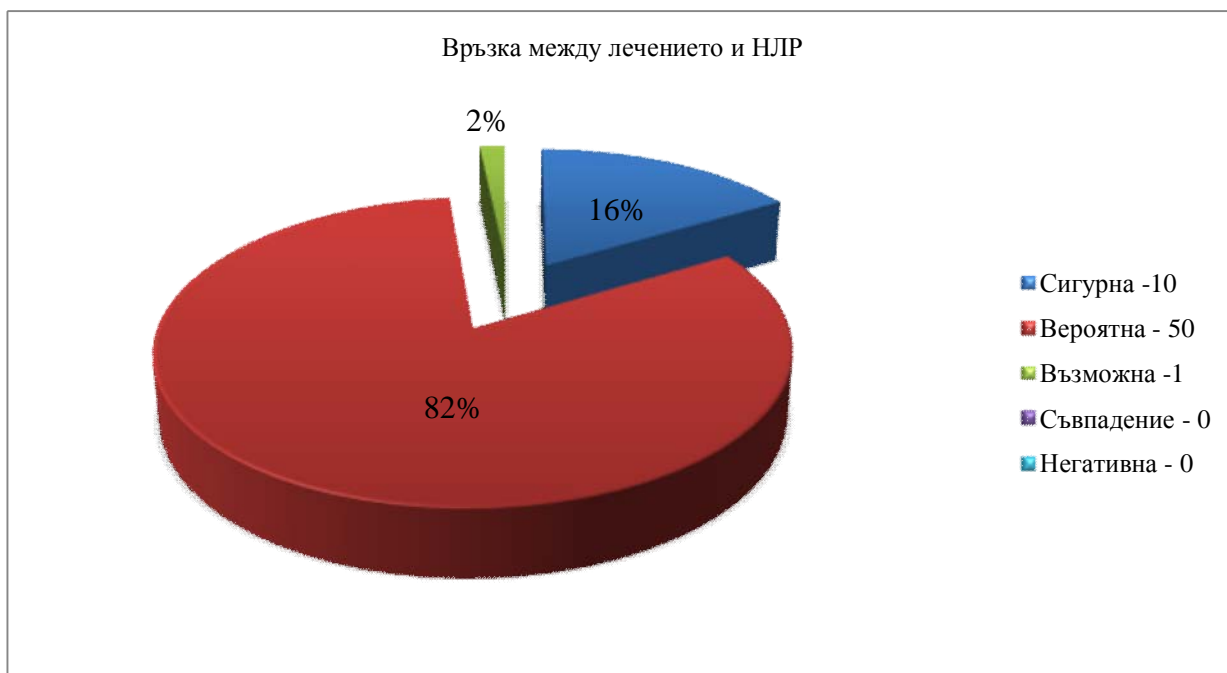
5.2.6. Анализ на връзки лечение - НЛР

Причинно-следствената връзка между провежданото биологично лечение и случаите на изява на НЛР е представено на Фигура 8.

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.

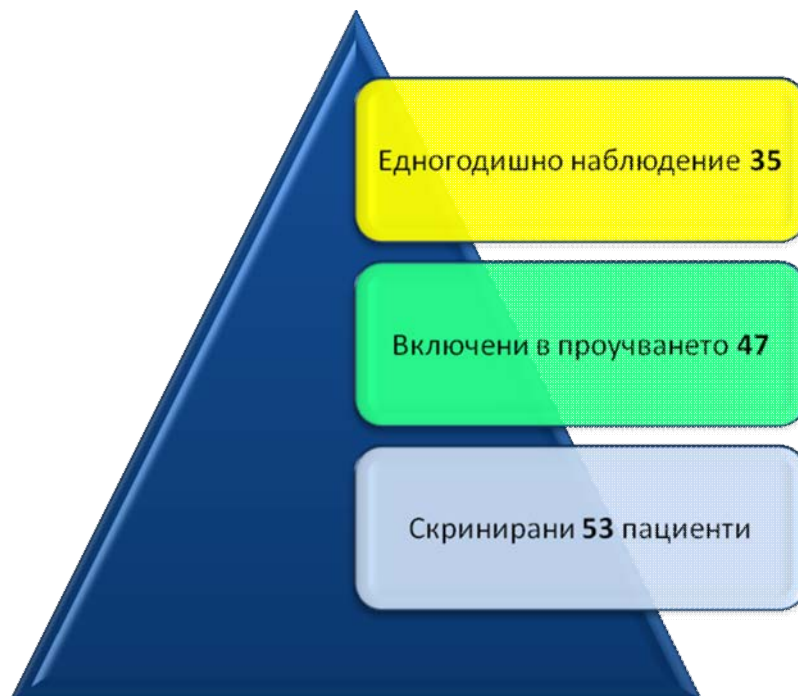


Фигура 8. Връзка между лечението и НЛР

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.

5.3.1. Общи характеристики

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 9)



Фигура 9. 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 10).



Фигура 10. 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.

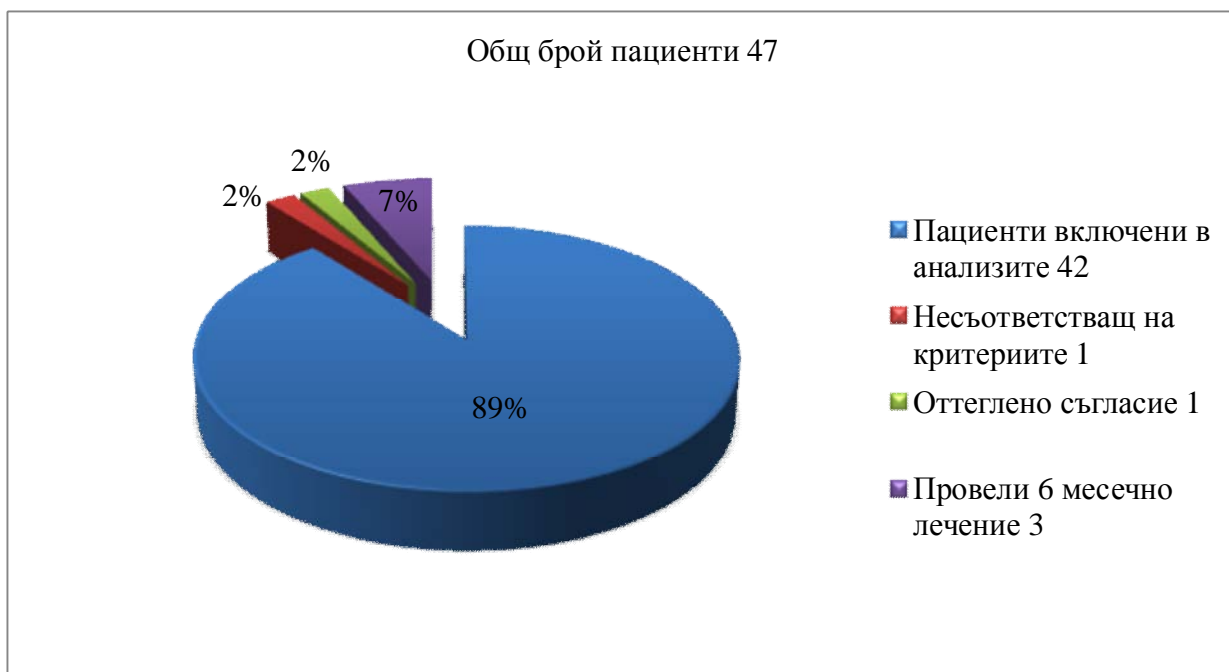
- 1 пациент в хода на проучването оттегли Информираното си съгласие.

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

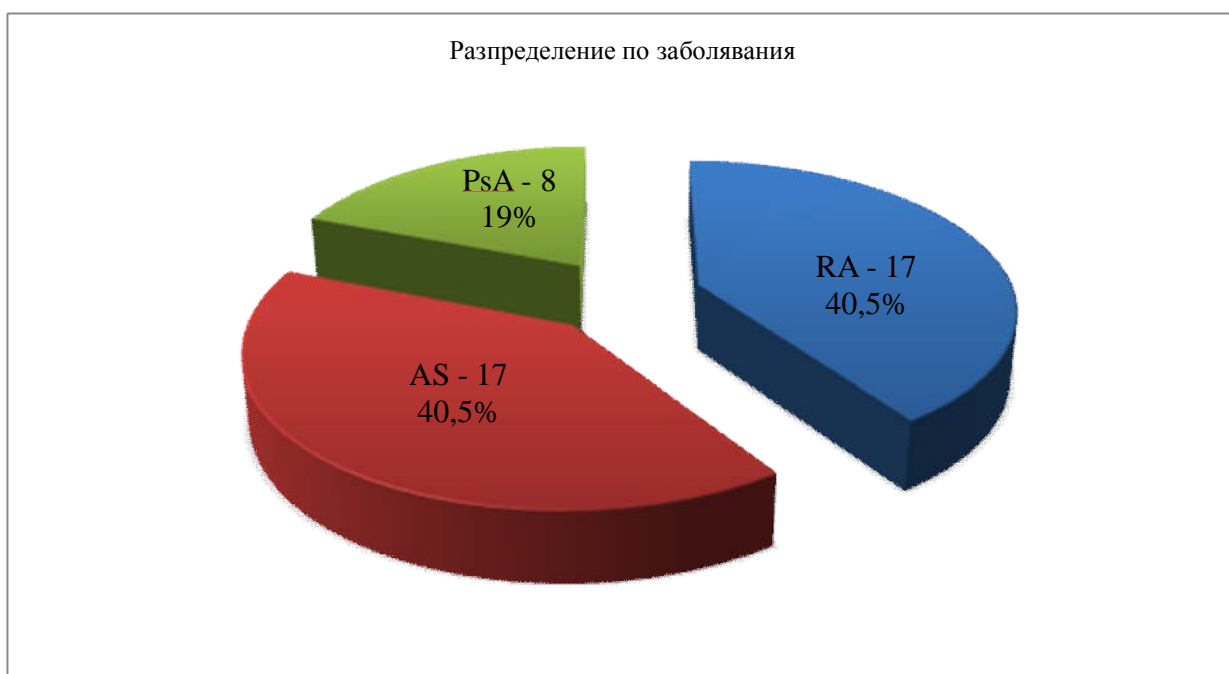
№	Описание
1.	Лечението е спряно след 6-тия месец поради желание за майчинство/бащинство при болен с AS
2.	Проведен 1 курс на лечение с Мабтера, оценен като неефективен при болна с RA
3.	Биологичното лечение е прекратено поради продължително отсъствие от страната при болна с RA

Едногодишното наблюдение обхваща общо 42 пациенти, от които 20 мъже и 22 жени. (Фигура 11).

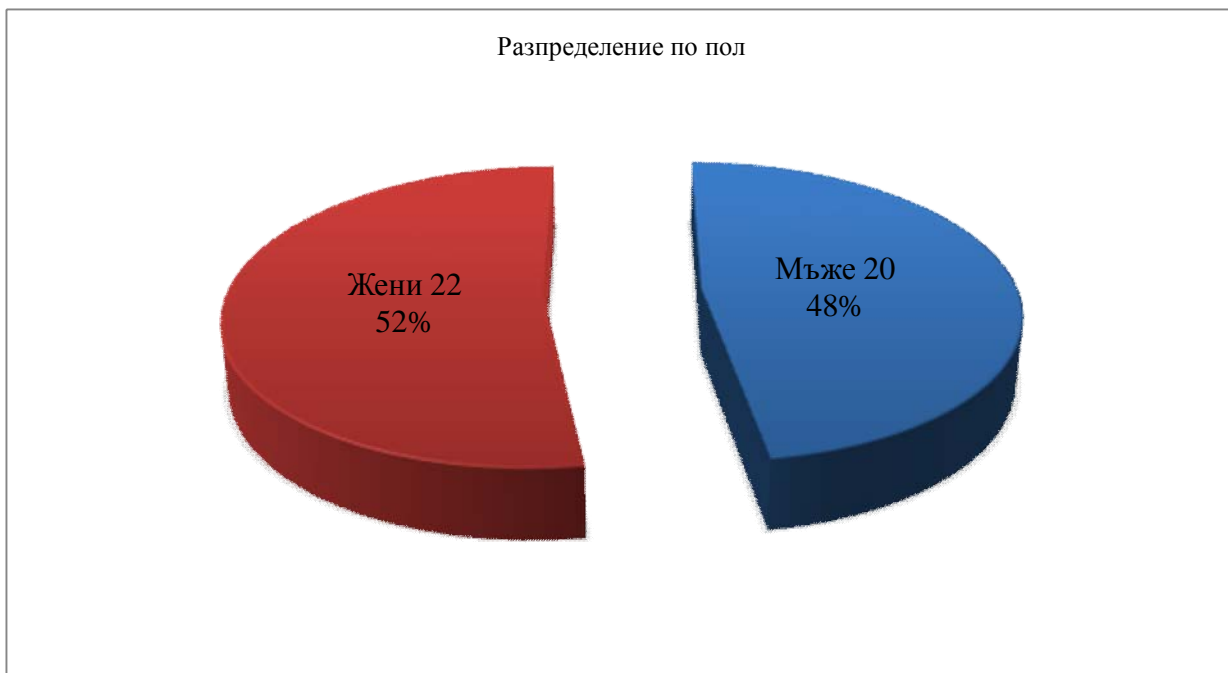


Фигура 11. Пациенти, включени в анализите

Разпределението на пациентите по видове заболявания - пациенти с AS, пациенти с RA, пациенти с PsA е представено на фигура 12. Средна възраст на мъжете е 47,6 г., а на жените – 54,6 г. Разпределението на пациентите по пол е представено на Фигура 13.

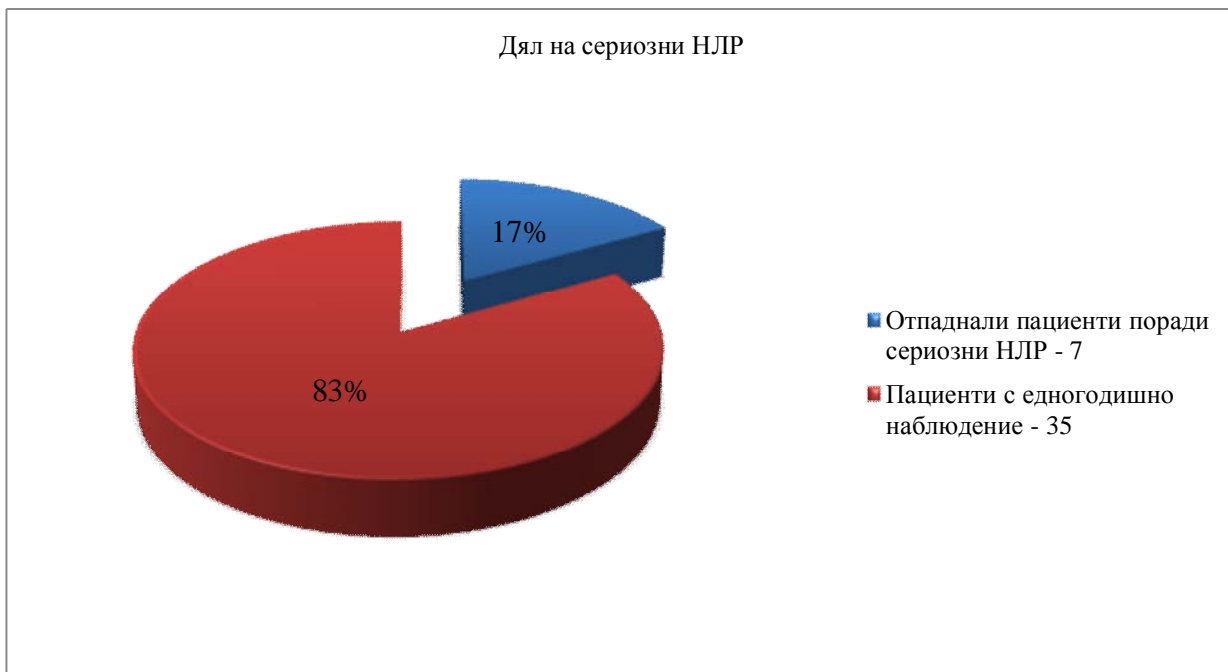


Фигура 12. Разпределение на пациентите по вид на възпалителното ставно заболяване



Фигура 13. 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 14.



Фигура 14. Дялово разпределение на пациентите, отпаднали поради сериозни НЛР

Наблюдаваните сериозни НЛР при проследените от нас пациенти са представени в Таблица 10.

Таблица 10. 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 11) 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 11. 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

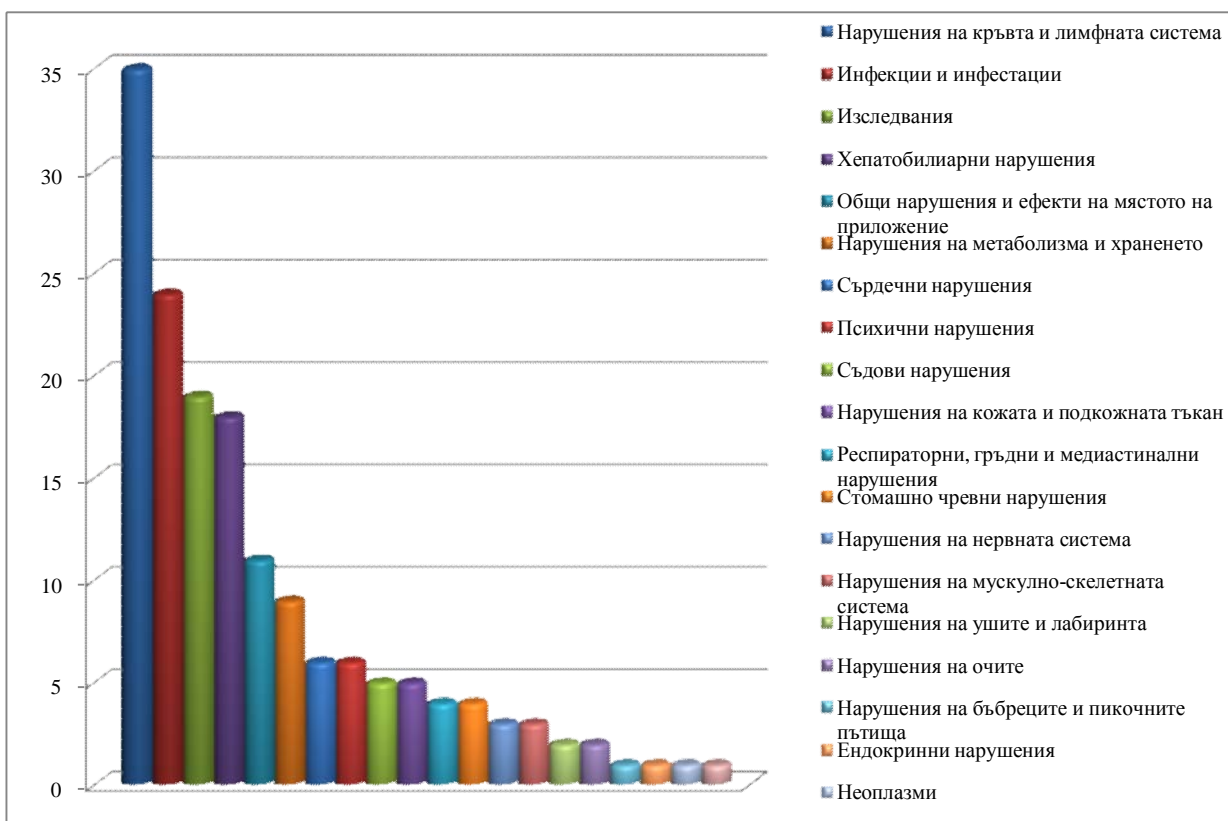
5.3.2. Обобщение на резултатите от проспективното проучване

Таблица 12. 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 15. Разпределение на пациентите по вид БЛП, използван за лечение



Фигура 16. НЛР систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0

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.

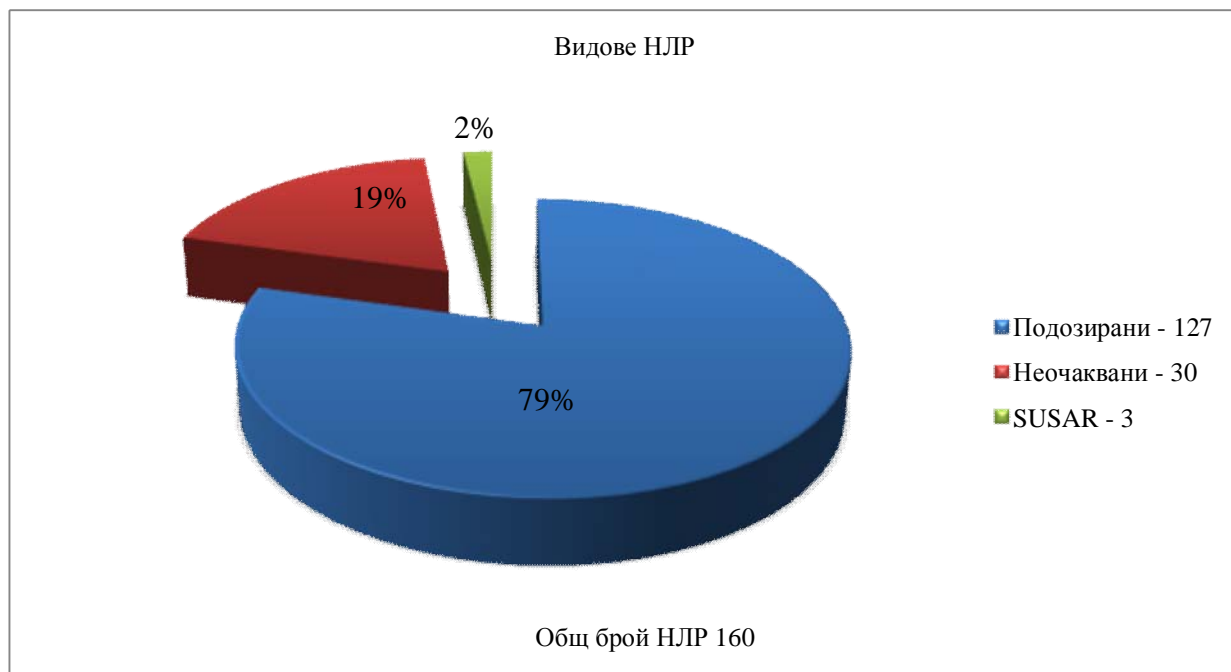
3. Изследвания – 19 случая
4. Хепатобилиарни нарушения – 18 случая.
5. Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение – 11 случая.
6. Нарушения на метаболизма и храненето – 9 случая.
7. Сърдечни нарушения – 6 случая.
8. Психични нарушения – 6 случая.
9. Съдови нарушения – 5 случая.
10. Нарушения на 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.
17. Нарушения на бъбреците и пикочните пътища – 1 случай.
18. Ендокринни нарушения – 1 случай.
19. Неоплазми – 1 случай.
20. Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции – 1 случай.

Систематизирани по Системо-органната класификация по MedDRA, версия 12.0, НЛР са представени с относителните си дялове на фигура 17.



Фигура 17. Относителни тегла на НЛР по Системо-органната класификация

Общият брой на съобщените и потвърдени НЛР е 160 (Фигура 18). От тях 3 НЛР отговарят на дефиницията за SUSAR; неочаквани - 30; подозирани – 127.

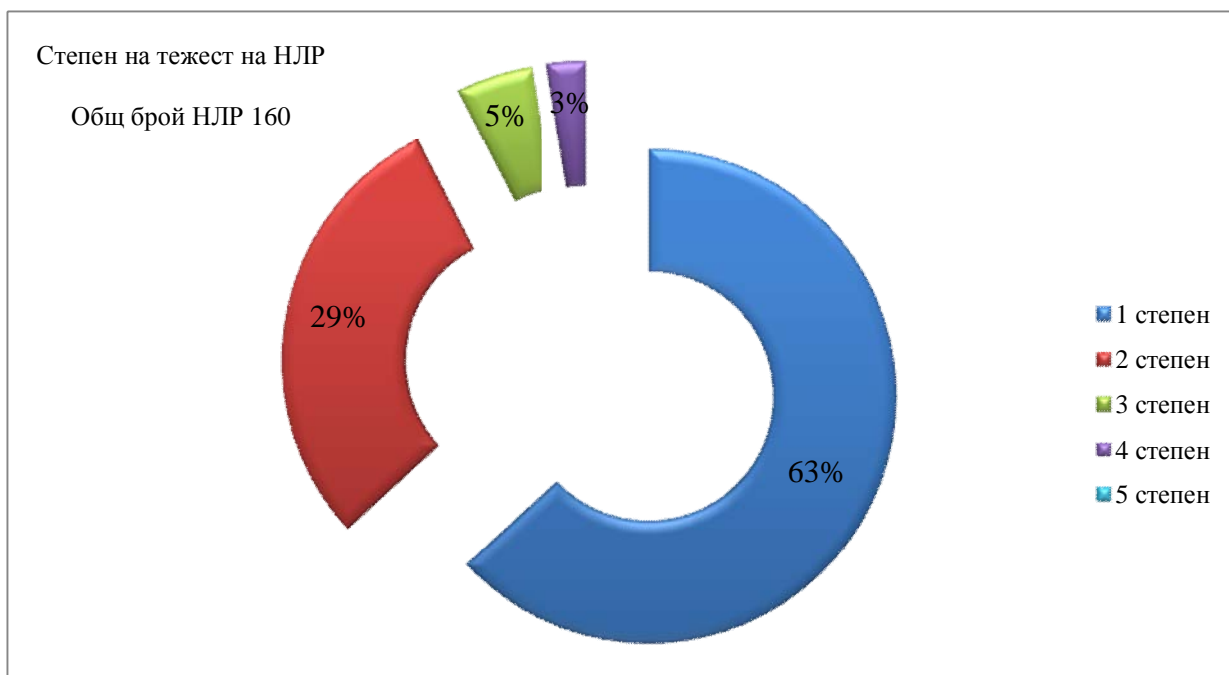


Фигура 18. Видове НЛР

В Таблица 13 и на Фигура 19 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 13. 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 19. Степен на тежест на НЛР

Връзката на НЛР с провежданото лечение (Фигура 20) е, както следва: Сигурна връзка - 10; Вероятна връзка - 92; Възможна връзка - 56; Съвпадение - 2; Негативна връзка - 0.



Фигура 20. Видове връзки между лечение и НЛР

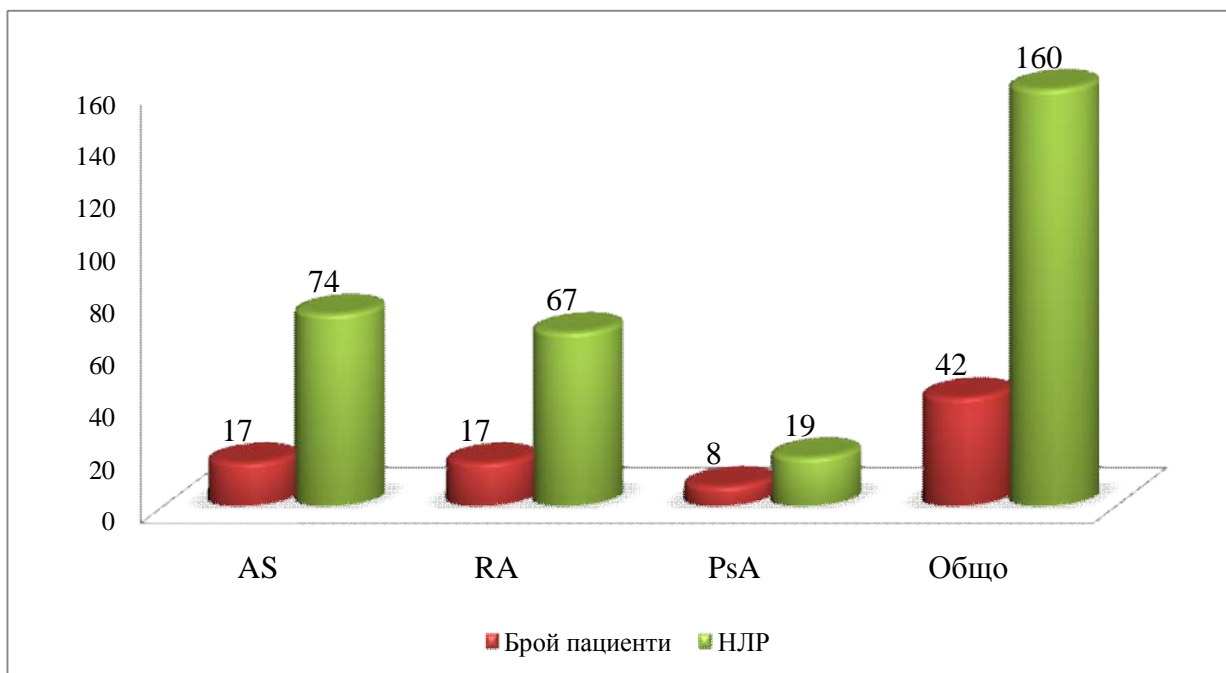
В Таблица 60 представяме обобщени данни за абсолютния брой и относителните дялове на НЛР при пациентите в трите групи анализирани заболявания (AS, RA и PsA) преследявани в проспективното проучване.

Таблица 14. 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 анкилозиращ 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 21. 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.

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 22.



Фигура 22. 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 15.

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 15. 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)	
Забояване												
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 16.

Таблица 16. Лекарствени продукти използвани за лечение

Забеляване ЛП	Ретроспективно проучване (n ¹ =362)				Проспективно проучване (n=42)				РП /ПП ⁴
	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.

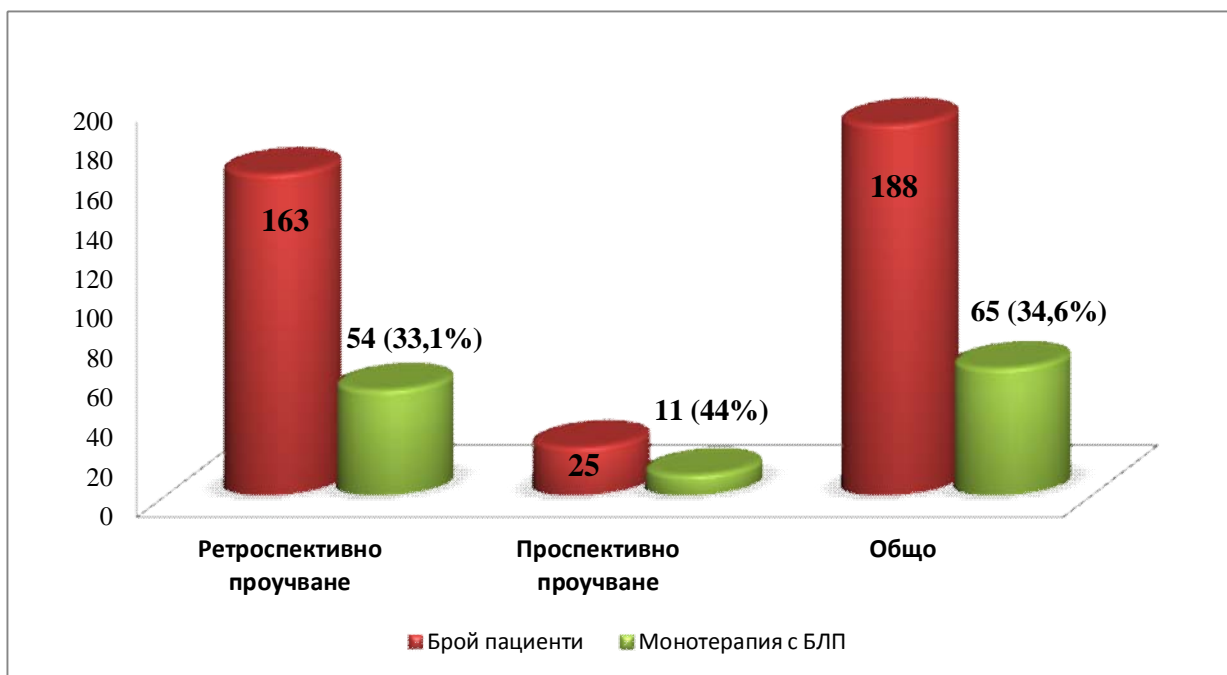
Резултатите от двете проучвания налагат очевидния извод, че в българската терапевтична практика Adalimumab и Etanercept са най-предписваните биологични продукти и заемат над $\frac{3}{4}$ дял от общото предписание на биологични продукти. Тези данни кореспондират с данните на НЗОК за лекарствената използваемост в последните години. 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 23).

При проспективното проучване делът 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 23.

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 23. 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 17.

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 17). Тези резултати съответстват на предрегистрационните данни за сериозни НЛР, 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 17. 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 18 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 18.

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. 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 19).

Таблица 19.

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 20 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 - $p < 0,00001$.

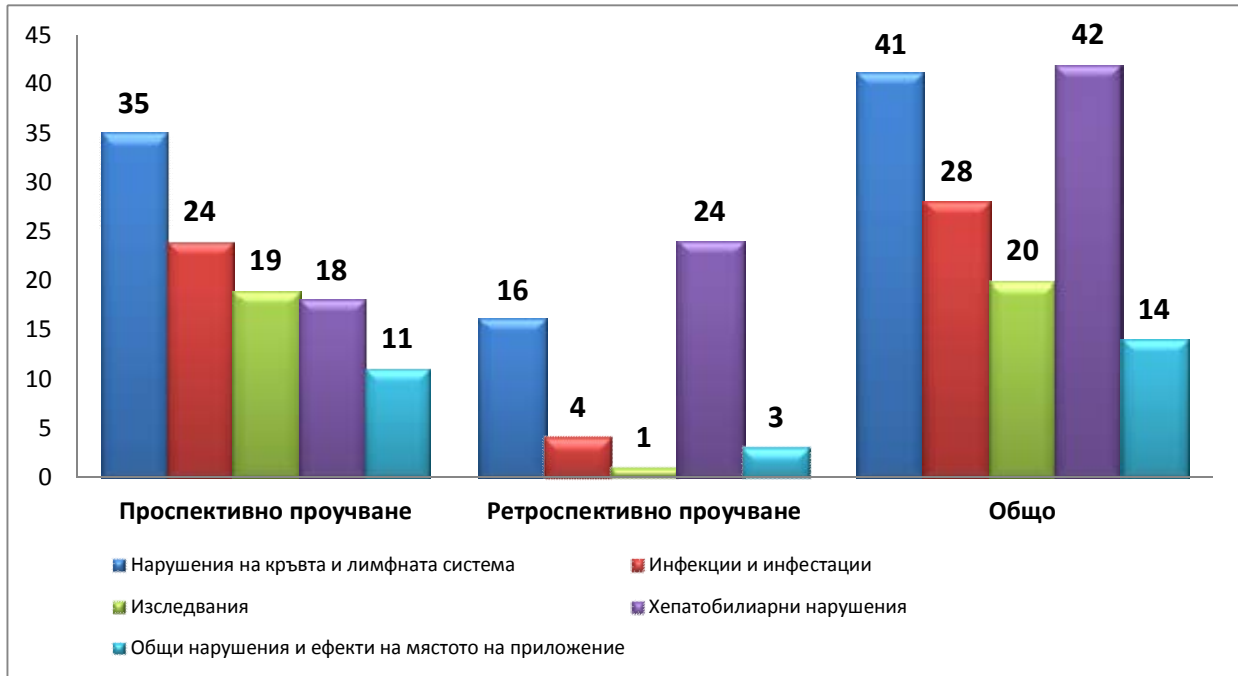
Таблица 20.

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 дисертационния 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 24 представяме сравнителен анализ на 5-те най-често срещани системно-органни

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 24.

Изчислените p -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 24 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 превалиращи.

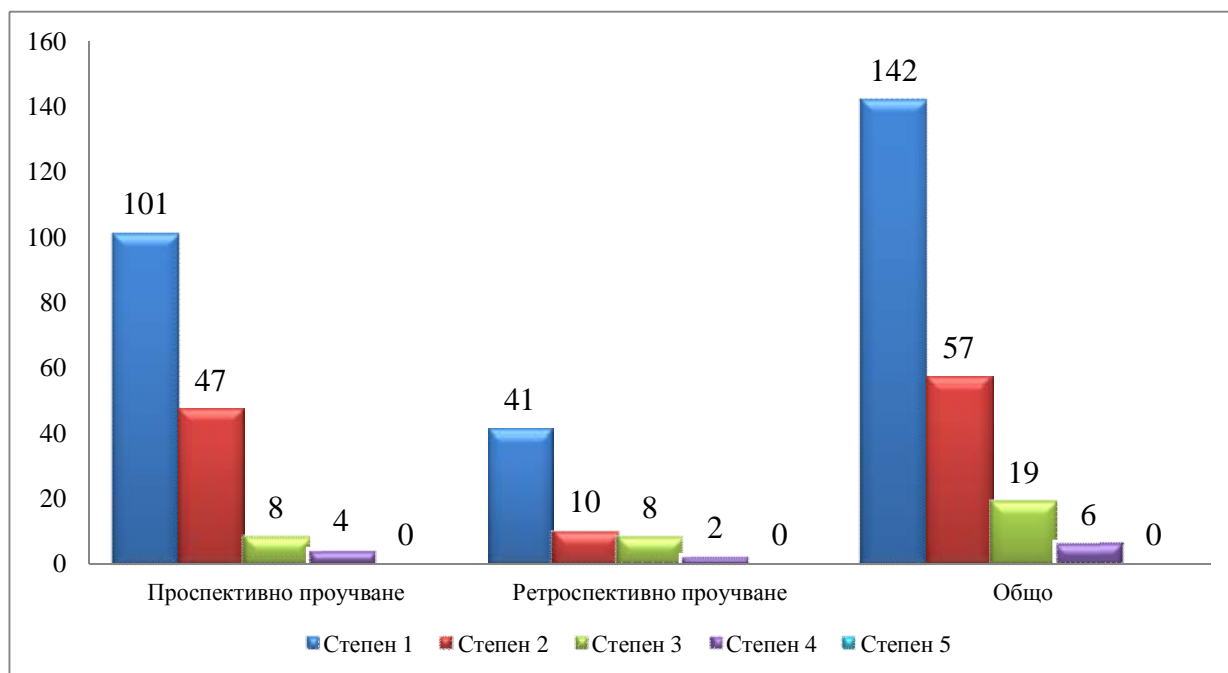
5.4.7. Оценка на степента на тежест на НЛР

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 21 и Фигура 25).

Таблица 21. 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%	

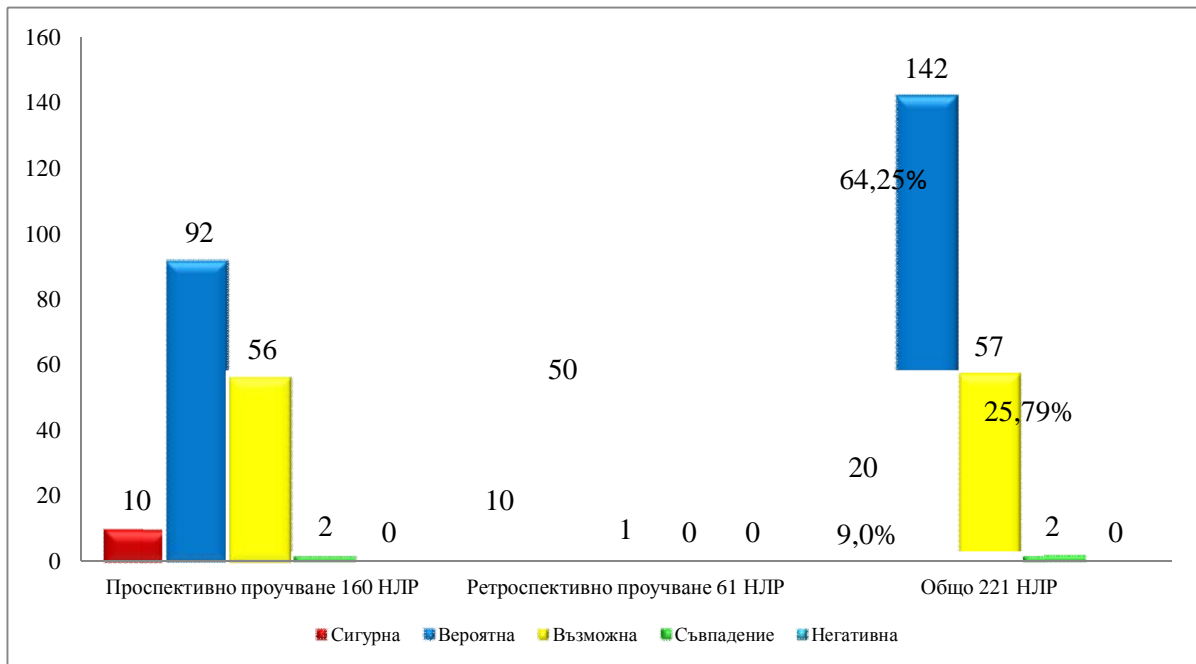


Фигура 25. Степен на тежест на НЛР

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 26.

Общият брой НЛР в двете проучвания е 221 - в проспективното са установени 160 НЛР, а в ретроспективното 61 НЛР.



Фигура 26. 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 анализираниите 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 едноцентрично, открито, проспективно, обсервационно, 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 изневяната 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. СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ

I. Приноси с научно-теоретичен характер

1. За първи път в България е проведено мащабно обсервационно, ретроспективно, фармакоепидемиологично проучване на безопасността на биологични лекарствени продукти при употребата им за лечение на възпалителни ставни заболявания.
2. Въпреки някои методологични недостатъци на ретроспективните проучвания, както и някои несъвършенства на локалния регистър, получените резултати имат значима доказателствена стойност, като същевременно дават основания и за допълнителни проучвания.

II. Методични приноси

1. Разработен е оригинален протокол и дизайн на неинтервенционално, обсервационно, проспективно проучване за изследване на видовете, честотата и тежестта на нежелани лекарствени реакции при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, които ще провеждат лечение с биологични лекарствени продукти.
2. Предварителното запознаване на пациентите с възпалителни ставни заболявания, показани за биологична терапия със същността на болестния процес, механизмите на действие на биологичните продукти, активното търсене на отклонения по предварително зададени критерии в анкетните карти и други позволяват на пациента да участва активно в процеса на лечението, оценката на терапевтичната ефективност и съобщаването на нежелани лекарствени реакции.

III. Приноси с научно – приложен характер

1. Анализирани са собствени (авторски) данни от самостоятелно създадени и поддържани локални регистри с електронни медицински записи на един от водещите центрове по ревматология в страната.
2. За първи път са разработени продуктово специфични анкетни карти за пациенти за целенасочено проследяване на нежелани лекарствени реакции.

IV. Приноси с потвърдителен характер

1. Ретроспективно получените резултати са съпоставими с данните за пред-регистрационната безопасност и имат потвърдителен характер, че анализираните биологични лекарствени продукти имат благоприятен профил на безопасност при българската популация от пациенти.

10. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Първова, И., Стоилов, Р., Христов, Е. Подобни биологични лекарствени продукти - приложение в ревматологията. // Ревматология, **2014**, N 1, с. 3-16
2. Първова, И., Христов, Е., Рашков, Р., Гетов, И. Значение на съпътстващата употреба на метотрексат за ефикасността, безопасността и имуногенността на биологичното лечение при ревматоиден артрит. // Ревматология, **2015**, N 2, с. 42-51
3. Първова, И., Христов, Е., Рашков, Р., Гетов, И., Ретроспективно проучване на нежелани лекарствени реакции при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, провеждали лечение с биологични лекарствени продукти. // Ревматология, **2016**. 1:17-18.
4. Iva Parvova, Emil Hristov, Rasho Rashkov, Ilko Getov, Sava Ognianov. Safety of biological treatment in a Bulgarian population of patients with inflammatory joint diseases: retrospective study of adverse drug reactions.// Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences, **2018**. In press, **IF 0,261**

Участия с доклади на научни форуми:

1. Първова, И., Стоилов, Р. Биоподобни лекарствени продукти – съвременно състояние и проблеми. Българо-Руски симпозиум с международно участие, 10-12 април **2014** г., Пранец, България.
2. Първова, И., Христов, Е. Значение на съпътстващата употреба на метотрексат за ефикасността, безопасността и имуногенността на биологичното лечение при ревматоиден артрит. Годишна национална конференция по Ревматология с международно участие, Златни пясъци, Варна, 14-17 май, **2015** г.
3. Първова, И., Е. Христов, Р. Рашков, И. Гетов. Ретроспективно проучване на нежелани лекарствени реакции при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, провеждали лечение с биологични лекарствени продукти. Юбилейна национална конференция по ревматология с международно участие, 12-15 май **2016** г., Поморие
4. Първова, И., Рашков, Р., Христов, Е. Лекарствена безопасност при употреба на биотехнологични лекарствени продукти – практически подходи. Научна конференция по Ревматология с международно участие, 19-22 октомври **2011** г., Пранец, България.
5. Първова, Ива. Актуално състояние на терапията с биологични средства у нас. Перспективи. Консенсусно становище за приложението на биологични DMARDs при лечението на РА, АС, ПСА. Научна конференция по Ревматология, 20-23 септември **2012** г., Златни пясъци, България.