

Нежелательные явления
биопрепаратов.
Новые реальности.
Готова ли к ним система
фармаконадзора в РФ?

А.С.Колбин

3-й Межрегиональный научно-практический симпозиум
«ВИЧ-медицина и фармакоэкономика»
19 февраля 2015 года



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова

Заведующий кафедрой клинической
фармакологии и доказательной
медицины Первого Санкт-
Петербургского государственного
медицинского университета им.акад
И.П.Павлова



Санкт-Петербургский
государственный
университет

Профессор кафедры фармакологии
Медицинского факультета Санкт-
Петербургского государственного
университета

Региональный Центр мониторинга безопасности лекарственных средств
в Северо-Западном федеральном округе РФ и городе Санкт-Петербурге



ФАРМАКОНАДЗОР

Руководитель Регионального центра
мониторинга безопасности
лекарственных средств
(Фармаконадзор) по Санкт-Петербургу и
Ленинградской области

Что будем обсуждать

- Актуальность проблемы
- Особенности нежелательных реакций для биопрепаратов
- Роль фармаконадзора в России
- Выводы и рекомендации



История применения терапевтических белков

Вид белка	Дата начала клинического применения
Вакцины, туберкулин Коха	1895
Сыворотки, иммуноглобулины и анатоксины	40-ые
Инсулины, интерфероны, интерлейкины, колоние-стимулирующие факторы	60-ые
Рекомбинантные антитела	90-ые
150 – на рынке 370 - на стадиям R&D	2013

Современные лидеры – моноклональные антитела

Класс антител К...	Показание	Торговое название
фактор некроза опухоли	псориаза болезни Крона и ревматоидный артрит	Ремикейд Хумира Энбрел
пре-В и В-лимфоцитам	лимфомы, ревматоидный артрит, ХЛЛ	Мабтера Арзерра
рецептор эпидермального фактора роста	колоректальный рак и опухоль головного мозга	Эрбитукс Вектибикс
сосудисто-эндотелиального фактора роста	метастатический колоректальный рак и тд	Авастин
интерлейкин 12 и 23 интерлейкин 6 интерлейкин 1*	псориаз / ревматоидный артрит	Стелара Актемра Анакинра
эпидермальный ростовой фактор (HER-2)	диссеминированный рак молочной железы	Герцептин

Факторы отличия биопрепаратов от традиционных малых молекул

- Биопрепараты демонстрируют большую вариабельность
 - Продуцируются живыми системами (например. клеточными культурами). Результат – каждый продукт уникален.
- Биопрепараты более сложные соединения
 - Протеины биопрепаратов содержат одну или более цепочек аминокислот со сложной трехмерной структурой.
 - Молекулярный вес значительно больше, чем у химических соединений.

Факторы не позволяющие выявить НР в полном объеме на предрегистрационном этапе

Биопрепараты - 7,4 лет (2,5-11,4 гг.)

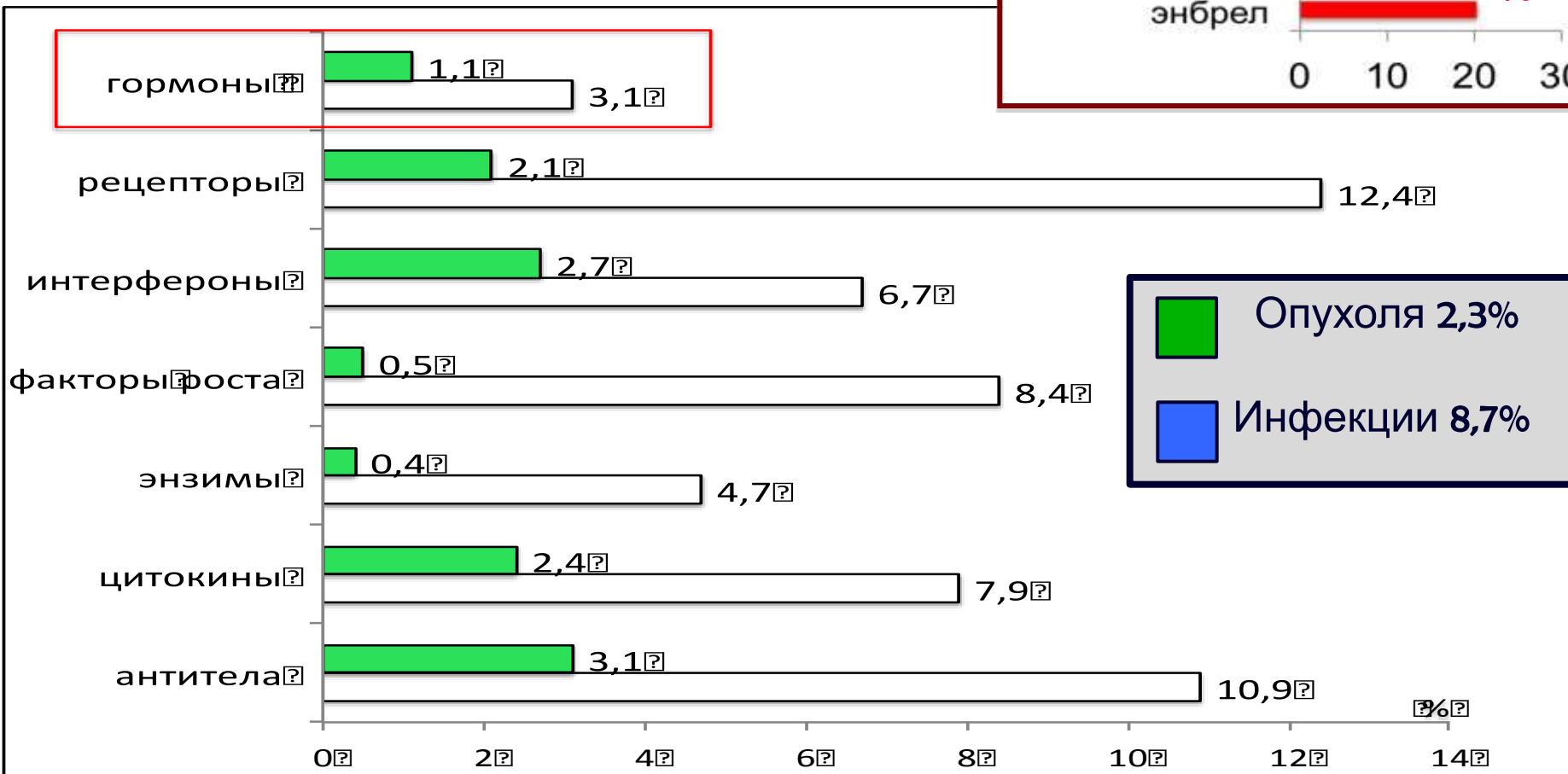
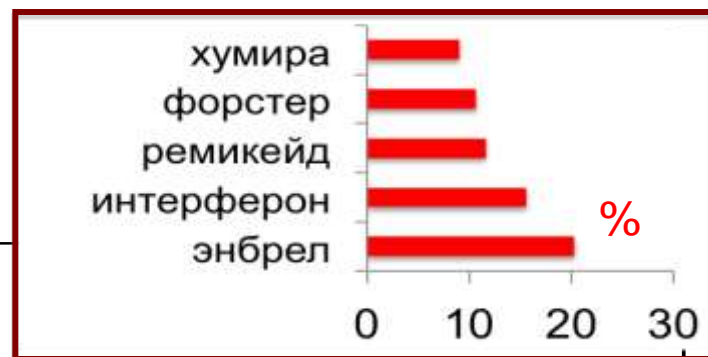
Малые молекулы - 5 лет (2,5-10 гг.)

Предрегистрационный период одинаковый, НО

- Биопрепараты чаще, чем малые молекулы, показаны для управления более тяжелыми заболеваниями (онкология и онкогематология, иммунодефициты).
- Заболевания в свою очередь могут существенно влиять на профиль безопасности средства.
- Многие биопрепараты являются иммунодепрессантами и их эффективность напрямую связана с уровнем иммуносупрессии и, следовательно, с риском инфекции и различных видов опухолей.

Данные после регистрации. Фармаконадзор, ВОЗ

- База данных VigiBase (ВОЗ) 1995-2008 гг.
- 191004 сообщений Нежелательных явлений



Пострегистрационный мониторинг безопасности малых молекул и биопрепаратов *(EC 2011)*.

- Исключены - генерики и биоаналоги
- 1995 - 2011 гг.

Показатель	Биопрепараты	Малые молекулы
747 НР	361	386
В подгруппе иммунодепрессантов		
Новообразования	20%	2%
Инфекции	22%	9%
В подгруппе противоопухолевых		
Нарушения иммунной системы	6%	1%
Время реализации НР - медиана времени до первого эпизода	18 месяцев	17 месяцев

Злокачественные опухоли (ЗО) – НР типа D

Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т.10-№3.-С.17-25.

Вид исследования [авторы]	n / диагноз	БП	Результат
Мета-анализ 9 РКИ [Bongartz T., 2006]	6 000 / РА	анти-ФНО	<ul style="list-style-type: none">• OR развития ЗО - 3,3• ЗО > получавших высокие дозы по сравнению с пациентами, которые получали низкие дозы анти-ФНО.• За периода лечения от 6 до 12 месяцев индекс потенциального вреда -154
Обсервационное ретроспективное [Khraishi M., 2009]	РА	<ul style="list-style-type: none">• хумира• анакинра• энбрел• ремикейд• мабтера	<ul style="list-style-type: none">• повышенный риск ЗО - лимфом и рак кожи• степень?

Канцерогенность биопрепаратов

4 августа 2009 г. FDA потребовало от производителей внести в инструкцию по применению блокаторов ФНО:

- Ремикейд (инфликсимаб)
- Энбрел (этанерцепт)
- Хумира (адалимумаб)
- Цимзиа (цертолизумаба пегол)
- Симпони (голимумаб)

строгое предостережение в черной рамке о повышенном риске развития рака у детей и подростков

- Предостережение основано на результатах расследования FDA, начавшегося в июне 2008 г.
- Риск увеличивается в среднем через 30 месяцев лечения
- Более половины случаев рака – лимфомы, в том числе с летальными исходами.

Иммунологические реакции – НР типа В

- Образование антител
- Классические иммунные реакции
 - потери эффективности
 - иммунные системные эффекты (аллергия, анафилаксия или сывороточная болезнь)
- Существенное влияние на иммуногенность оказывали технология производства, обработки и хранения БП (потенциальный риск загрязнения, который может принести изменения в 3-х мерной структуре белка путем окисления или образования агрегатов).

Образование антител к БП

Анализ данных за 12 лет (1990 - 2002 гг.)

Терапевтический белок	Показания	Частота антител
Инсулин	Диабет	~ 44% пациентов (5% IgE)
Гормон роста	ГР-дефицит	3-16% пациентов
ЭПО	Анемия	1:10 000 пациентов
Фактор VIII	Гемофилия	~ 35% пациентов
IFN- α	Гепатит и др.	~ 25% пациентов
IL-2	Некоторые опухоли	20-100% пациентов

Проспективные и ретроспективные обсервационные исследования реальной практики.

инфекция[авторы]	n / диагноз	БП	Результат (особенности)
Туберкулез [Keane, 2001]	70	ремикейд	<ul style="list-style-type: none">• через 12 недель лечения• страны с низким уровнем ТБ
Листерия [Dixon W.G.,2003]	15	ремикейд эн брел	<ul style="list-style-type: none">• средний возраст пациентов 69,5 лет• 40% смерть

Тип С

Реакции, возникающие после длительной терапии, в результате чего у больного могут возникать новые дополнительные заболевания - инфекции.

Тип D

Отсроченные реакции (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и другие, которые могут возникать через месяцы или годы после лечения).

Биопрепараты

Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
КИ (фаза III-IV)	Метод спонтанных сообщений	Исследования типа «случай- контроль»	Исследования типа «случай- контроль»

Метод	Частота НПР %					
	> 10%	10-1%	1-0,1%	0,1-0,01	< 0,001	
Метод спонтанных сообщений	-	+	++	++	++	
Наблюдение типа «случай-контроль»	-	-	+	++	-	
Клинические исследования (фаза III-IV)	++	+	-	-	-	

Фармаконадзор методом активного мониторинга

СССР – лидер в Фармаконадзоре. Современная Россия

- ФЗ РФ №86, 1998 г.
- Утвержден ФЦ МБЛС 2007 г.
- Ряд рекомендательных писем Росздравнадзора 2008 г.
- РЦ МБЛС 2008 г. (N 01И-29А/08, 29.01.08)
- Функции – сбор, анализ, экспертное мнение (N 01И-653/08, 07.10.08)
- Механизм - формы-извещения (N 01И-518/08, 15.08.08)
- Радикально – форма в каждой И/Б и амб/карте (N 01И-752/08, 02.12.08)
- ФЗ РФ №61, 2010 (Гл.2, ст.5; Гл. 4, ст. 9; Гл. 6, ст. 32; Гл.13, ст. 64-66)
- Ряд писем Росздравнадзора
- 2013 год для РЦ МБЛС - средств, ресурсов, полномочий – нет!

Росздравнадзор - основной источник информации – компании

Врачи – только РЦМБЛС

Мониторинг безопасности в РФ, 2015

Зарегистрированные ЛП

Сообщения о побочных действиях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях, особенностях взаимодействия ЛП

Периодические отчеты по безопасности

ЛП в клинических исследованиях

Извещения о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях ЛП

Ежегодные отчеты по безопасности ЛП

Росздравнадзор

Управление организации государственного контроля качества медицинской продукции

Отдел мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств

АИС Росздравнадзора

ФГУ «ИМЦЭУОАОСМП» Росздравнадзора

ЦККЛС

Региональные центры мониторинга безопасности ЛС

Рекомендации по итогам мониторинга

- о внесении изменений в инструкцию
- о приостановлении применения ЛП,
- изъятии из обращения
- возобновлении применения ЛП
- о прекращении КИ
- о внесении изменений в протокол КИ

1. Ввод поступающей информации в АИС Росздравнадзора и ее анализ
2. Направление информации о нежелательных реакциях заявителям регистрации ЛП
3. Организация экспертизы информации в ФГУ «ИМЦЭУОАОСМП» Росздравнадзора, включая запрос оценки причинно-следственной связи, а также заключений по летальным случаям
4. Организация экспертизы качества ЛП, вызвавших нежелательную реакцию (при необходимости)
5. Координация работы региональных центров мониторинга безопасности ЛС по расследованию эпизодов нежелательных реакций.
6. Анализ научных публикаций и решений зарубежных регуляторных органов

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Решения

- об изменении инструкции ЛП
- приостановлении применения
- изъятии ЛП
- возобновлении применения ЛП

Публикация сведений о решениях Минздравсоцразвития России на интернет-сайте Росздравнадзора

Публикация информационных писем по проблемам безопасности ЛП

Фармаконадзор в РФ и в мире. *На 100 тыс населения*

- Россия - в среднем 9,6



- США - 72



- Китай - 53



- Австралия - 60



- Великобритания - 40



*Глазголев СВ., 2014 Institute for safe medication practices, Monitoring FDA MedWatch Reports
China's Pharmacovigilance System: The Hunger For Safety Insights, .S.Gambrill,*

Lexchin J. Is there still a role for spontaneous reporting of adverse drug reactions? CMAJ. 2006 Jan 17;174(2):191-2)MHRA annual statistics 2011/12.)

Фармаконадзор в РФ. *Кто участвует реально?*

Зарубежные
фармкомпании.
Обращение

да

Клинические
исследования

да

Российские
фармкомпании.
Обращение

да, но

Региональные
центры

да, но

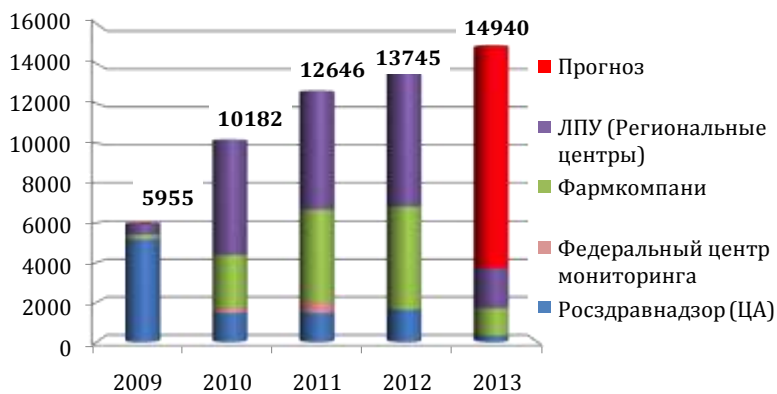
База
информации
АИС

да, но

Врачи,
провизоры

Региональный
росздравнадзор

Динамика поступления сообщений о побочных эффектах зарегистрированных лекарственных препаратов в РФ, 2009-2013 гг.



Глаголев С.В., 2013

Фармаконадзор (2014 г.) *Клинические исследования*

8994 документов по безопасности лекарств при проведении клинических исследований (в т.ч. и многоцентровых международных)

- 1581 (18%) – SUSAR смерть
- из них 853 (9%) – достоверная
- Воласертиб (140)
- 1194 (13%) – SUSAR угроза жизни
- из них 668 (7%) – достоверная
- Регорафениб (40)

мир



- 261 (3%) – SAE угроза жизни
- из них 126 (1,5%) – достоверная
- 29 (0,3) – смерть (2 человека в месяц)

Что мы знаем в настоящее время? *Биопрепараты*

- Моноклональные антитела - современные лидеры в терапии
- Из всех НР – лучше изучены инфекции и иммуногенность
- Группа пациентов - ревматологические больные
- Тенденция – при анализе РКИ с помощью мета-анализов частота НР значительно ниже, чем при обсервационных исследованиях реальной клинической практики
- Пострегистрационный мониторинг крайне необходим

Международные рекомендации

1

Новая классификация НР для терапевтических белков

2

Новые направления в системе Фармаконадзора

Новые классификации НЯ для БП

- ТИП АЛЬФА

Клинические реакции, обусловленные высоким уровнем цитокинов

- ТИП БЕТА

Гиперчувствительность из-за иммунной реакции против биологических агентов

- ТИП ГАММА

Синдром иммунного и цитокинового дисбаланса


- ТИП ДЕЛЬТА

Симптомы перекрестной реактивности

- ТИП ЭПСЕЛОН

Симптомы, непосредственно не влияющие на иммунную систему

Изменение традиционных мер регистрации и мониторинга безопасности терапевтических белков

- Новые Директивы Евросоюза, в которых существенно расширяется область ответственности фармаконадзора
- Создание нового научного комитета в составе **ЕМЕА** – по оценке и управлению рисков в фармаконадзоре
- Перечень лекарств, подлежащих дополнительному пострегистрационному мониторингу - биологические продукты, включая биоаналоги.
- В информационном листе таких продуктов будет стоять 
- Перечень постоянно обновляем и доступен в сети интернет

Выводы и рекомендации

- Безопасность лекарств – критерий выбора лекарства
- НО - в РФ нет понимания применения данного постулата
- Биопрепараты – новые реалии безопасности, часть НР отсрочено во времени (онкология)
- Фармаконадзор – управление рисками
- Практически – надо активный мониторинг
- Особую настороженность вызывает рост отечественных биоаналогов в практическом здравоохранении, тк в РФ нет мониторинга