

А.С. Колбин^{1, 2}, А.В. Харчев³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация

² Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

Безопасность биопрепаратов и малых молекул. Существуют ли различия?

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, д. 8, тел.: (921) 759-04-49, e-mail: Alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 11.03.2013 г., принята к печати: 14.05.2013 г.

В последние годы в клиническую практику внедрено значительное количество биопрепаратов. Роль данных средств становится все более значимой в управлении различными заболеваниями, в том числе инвалидизирующими и жизнеугрожающими. Авторами проведен систематический обзор литературных данных за период с 1990 по 2013 г., посвященный изучению неблагоприятных побочных реакций терапевтических белков. Использованы международные базы данных с поиском публикаций, посвященных этой проблеме. В результате в настоящий анализ вошли исследования, в которых описаны неблагоприятные реакции биопрепаратов, относящихся к группе иммуносупрессантов и противоопухолевых средств. Показаны различия между биопрепаратами и малыми молекулами в частоте неблагоприятных явлений, структуре и тяжести их проявлений. Освещены классификация нежелательных реакций и возможность ее применения в отношении биопрепаратов, даны рекомендации и выводы для российской системы фармаконадзора.

Ключевые слова: фармаконадзор, биопрепарат, безопасность, неблагоприятные побочные реакции и явления.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (3): 17–25)

АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение последних 10 лет в клиническую практику было внедрено значительное количество биопрепаратов (БП), которые применяют как для лечения различных заболеваний (*in vivo*), так и для диагностических целей (*in vitro*) [1, 2]. Первые терапевтические белки начали широко использовать в клинической медицине

в 50-е годы прошлого столетия. В основном это были вакцины, сыворотки, иммуноглобулины и анатоксины. Если же быть более последовательным, то первые БП — это, пожалуй, вакцины и туберкулин Коха (1890). Затем стали применять инсулины, интерфероны, интерлейкины (IL), колониестимулирующие факторы, эритропоэтины, а в конце 90-х — моноклональные антитела и

A.S. Kolbin^{1, 2}, A.V. Kharchev³

¹ Saint Petersburg State University, Russian Federation

² Regional Drug Safety Monitoring Center, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

Safety of Biological Preparations and Small Molecules. Are There Any Differences?

A considerable number of biological preparations have recently been introduced into clinical practice. Their role is becoming more and more important in managing various diseases, including incapacitating and life-threatening diseases. The authors systematically reviewed literary data from 1990 to 2013 dedicated to studying unfavorable side reactions to medicinal proteins. The authors used international databases to search for publications dedicated to this issue. As a result, this analysis involves studies describing unfavorable reactions of such biological preparations as immunosuppressants and anticancer drugs. Differences between biological preparations and small molecules in the rate of unfavorable phenomena, structure and severity of their manifestations are shown. Classification of unfavorable reactions and possibility of its use in terms of biological preparations, recommendations and conclusions for the Russian pharmacovigilance system are given.

Key words: pharmacovigilance, biological preparation, safety, unfavorable side reactions and phenomena

(Pediатricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (3): 17–25)

их разновидности [3]. Необходимо отметить, что сейчас это один из самых быстро развивающихся сегментов фармацевтического рынка. В настоящее время в мире насчитывают более 150 БП, еще приблизительно 370 БП находится на различных стадиях клинических исследований [3]. Известно также, что в 2003–2006 гг. терапевтические белки составляли более 20% всех инновационных средств, одобренных в Европе и США такими ведомствами, как Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) [4]. Нельзя также не сказать о биологических аналогах, роль которых, особенно в развивающихся странах, становится все более значимой, учитывая завершение патента на многие оригинальные терапевтические белки. Если все интерпретировать в денежном выражении, то, исходя из нынешнего объема мирового фармацевтического рынка, на БП приходится более 30 млрд долларов, а объем биологических аналогов приблизительно составляет пока 10 млрд долларов [5].

Необходимо кратко остановиться на определениях. Согласно одному из них, под БП понимают терапевтический белок, полученный с использованием биотехнологий: технологии рекомбинантной ДНК; контролируемой экспрессии генов, кодирующих синтез биологически активных белков; методом моноклональных антител и т.д. [3].

Безусловно, нельзя не согласиться с тем, что такой интерес к терапевтическим белкам продиктован их высокой клинической эффективностью и широтой показаний к применению. Области их использования крайне многообразны: эндокринология, онкология, ревматология, онкогематология и гематология. В то же время современными лидерами в группе БП являются моноклональные антитела к различным рецепторам, ферментам и клеткам макроорганизма [6–11]:

- фактору некроза опухоли (анти-ФНО) — лечение псориаза, болезни Крона и ревматоидного артрита [инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт (Энбрел)];
- пре-В лимфоцитам и зрелым В лимфоцитам — лимфомы, ревматоидный артрит, хронический лимфолейкоз [ритуксимаб (Мабтера), офатумумаб (Арзерра)];
- рецепторам сосудисто-эндотелиального фактора роста — метастатический колоректальный рак, метастатический немелкоклеточный рак легкого, метастатическая карцинома молочной железы и почечно-клеточный рак [бевацизумаб (Авастин)];
- эпидермальному фактору роста человека — диссеминированный рак молочной железы [трастузумаб (Герцептин)];
- рецептору эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) — колоректальный рак и опухоли головного мозга [цетуксимаб (Эрбитус), панитумумаб (Вектибикс)];
- интерлейкину 12 и 23 — псориаз [устекинумаб (Стелара)];
- иммуноглобулину Е — бронхиальная астма [омализумаб (Ксолар)];

- интерлейкину 6 — ревматоидный артрит [тоцилизумаб (Актемпра)].

Более того, часть белков, предназначенных для лечения онкологических и ревматических болезней, стала идеологической платформой для так называемой таргетной терапии [12].

В то же время вопросы фармакологической безопасности данных средств, а именно частота и структура неблагоприятных явлений, или побочных неблагоприятных реакций (НР), остаются не всегда ясными и вызывают у многих экспертов настороженность. И прежде всего заслуживают пристального внимания препараты, применяемые в качестве иммунодепрессантов и противоопухолевых средств.

Цель настоящего анализа литературы: поиск информации, касающейся нежелательных явлений при использовании биопрепаратов, применяемых в качестве иммунодепрессантов и противоопухолевых средств.

МЕТОДЫ

Был проведен систематический анализ публикаций за период с 1990 по 2013 г. для выявления исследований, посвященных изучению неблагоприятных реакций терапевтических белков. Поиск проводили в системах «MEDLINE», «Cochrane Library» и «EMBASE». Ключевыми словами и словосочетаниями были «biologics», «pharmacovigilance», «biopharmaceutical», «safety profile of biologicals», «adverse drug reactions of biopharmaceuticals» и др.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывали НР терапевтических белков, относящихся к группе иммунодепрессантов и противоопухолевых средств. Использовали анатомио-терапевтическо-химическую классификацию (АТХ), согласно которой выделяли «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (L), которые в свою очередь подразделяют на следующие подгруппы: «Противоопухолевые» (L01), «Противоопухолевые гормональные препараты» (L02), «Иммуностимуляторы» (L03), «Иммунодепрессанты» (L04).

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых был анализ НР малых молекул (ММ). Исключали данные, касающиеся препаратов инсулина, вакцин, сывороток и иммуноглобулинов, анатоксинов. Не анализировали НР биологических аналогов (биосимуляторов).

Под НР понимали негативные реакции, связанные с применением лекарственного продукта в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций [4].

Применяли классификацию неблагоприятных явлений, в которой выделяют четыре типа: А, В, С и D [13].

- Для типа А характерны реакции, обусловленные фармакологическими свойствами лекарства. Они, как правило, предсказуемы, возникают часто, зависят от дозы лекарственного средства, для них характерна невысокая летальность.
- Для типа В характерны реакции иммуноаллергической природы, непредсказуемые, они возникают реже и не связаны с дозой лекарства. Часто эти реакции серьезные, с неблагоприятным исходом.

- Тип С — реакции, возникающие после длительной терапии, в результате чего у больного могут развиваться новые заболевания, возможно увеличение частоты возникновения «спонтанных» заболеваний.
- Тип D — отсроченные реакции (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и т.д.). Они могут возникать через месяцы или годы после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичном анализе ключевого слова «biopharmaceutical» было обнаружено около 25 тыс. цитат, при использовании критериев исключения — 1200 сообщений о НР терапевтических белков (от инсулинов до анатоксинов). При ручном поиске количество сообщений значительно уменьшилось — до 60 публикаций.

В основном БП, представленные в том числе на фармацевтическом рынке Российской Федерации (РФ), относят к подгруппам «Противоопухолевые» (L01), «Иммуностимуляторы» (L03) и «Иммунодепрессанты» (L04).

Принимали следующие критерии значимости различий:

- отношение шансов (ОШ) — ОШ событий одной группы к другой;
- доверительный интервал (ДИ) — диапазон колебания истинных значений, 95% ДИ означал, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежали в пределах рассчитанного интервала;
- индекс потенциального вреда (ИПВ) — число больных, которые должны получить экспериментальное лечение, чтобы у одного дополнительного больного развился неблагоприятный исход, по сравнению с больными из контрольной группы, приводится вместе с 95% ДИ;
- абсолютный риск (АР) — абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля;
- критерий p — вероятность того, что наблюдаемые различия носили случайный характер.

Было решено считать их истинными, если этот показатель был меньше 1:20 (0,05). При $p < 0,05$ результаты исследования называли статистически значимыми.

Основные отличия биопрепаратов от малых молекул

Во-первых, необходимо отметить, что выделяют несколько факторов, отличающих БП от ММ (низкомолекулярных лекарственных средств, химических соединений, «типичных лекарств»). Прежде всего терапевтические белки демонстрируют большую фармацевтическую вариабельность из-за того, что их синтезируют живые системы (например, клеточные культуры), в результате чего каждый продукт уникален. Безусловно, это более сложные соединения, так как протеины БП содержат несколько цепочек аминокислот с трехмерной структурой. Молекулярный вес также значительно больше, чем у химических соединений [14, 15].

Общие неблагоприятные явления

Что касается неблагоприятных явлений, то необходимо отметить несколько основополагающих понятий.

Конечно, НР выявляют на предрегистрационном этапе доклинических и клинических исследований. В свете этого кажется, что для наблюдений за действием БП на этом этапе достаточно времени, по крайней мере, не меньше, а иногда и больше, чем за эффектами ММ. Действительно, общее среднее время наблюдения за БП и ММ на этих этапах существенно не различается: 7,4 года (от 2,5 до 11,4 года) и 5,0 лет (от 2,5 до 10,0 лет) соответственно [16]. На этом этапе выявляют НР типа А, для которых характерна частота проявлений от 1 до 10% [13]. Однако, есть несколько факторов, которые именно в отношении биопрепаратов не позволяют это сделать в полном объеме на предрегистрационном этапе.

Во-первых, терапевтические белки чаще, чем ММ, показаны для управления более тяжелыми заболеваниями (онкологическими и онкогематологическими, иммунодефицитами), которые в свою очередь могут существенно влиять на профиль безопасности средства и состояние самого пациента. Из-за этого бывает сложно выявить причинно-следственную связь [6–8, 17]. Важен и тот факт, что проследить во времени эти явления, а здесь мы имеем в виду действенность [efficacy — эффект полученный в «идеальных условиях» в ходе рандомизированных плацебо контролируемых исследований (РКИ)], не всегда представляется возможным. Зачастую на этапе РКИ у данной категории пациентов исследователи не ждут всех исходов заболевания — как позитивных, так и негативных [18]. Как поведет себя продукт в условиях реальной клинической практики, в потенциально более многоликой популяции пациентов, в условиях взаимодействия с другими лекарственными средствами, можно только смоделировать [19].

Во-вторых, БП — чужеродный белок, существует риск развития иммунологического ответа с образованием антител (НР типа В). Известно, что вероятность развития реакций типа В находится в диапазоне 1–0,1%. Следовательно, их можно диагностировать только с помощью спонтанных сообщений, а это пострегистрационный этап.

В-третьих, НР могут быть результатом внутренних свойств молекул и заложены напрямую в механизм их действия. Многие БП являются иммуносупрессантами, и их эффективность напрямую связана с уровнем иммуносупрессии, а следовательно, с риском развития оппортунистических инфекций (вызванных условно-патогенной флорой) [20]. Соответственно, риск развития НР типа С, для которых также характерна низкая частота проявлений, обнаруживают лишь с помощью исследований по типу «случай–контроль» на пострегистрационном этапе.

Ну и так как терапевтические белки вмешиваются в сложные физиологические процессы на уровне оргanelл, а биология человеческой клетки не всегда ясна, теоретически возникает риск развития отсроченных неблагоприятных явлений типа D с низкой частотой выявления (менее 0,1%). Для диагностики также необходимо проведение исследований «случай–контроль» на пострегистрационном этапе.

Таким образом, особую роль в отношении терапевтических белков играет пострегистрационный этап наблюдения — фармаконадзор [16]. Напоминаем, что фармаконадзор — наука и отрасль практической деятельности,

которые связаны с обнаружением, оценкой, интерпретацией и профилактикой неблагоприятных последствий фармакотерапии или любой другой проблемы, имеющей отношение к медицинскому вмешательству. Основное место приложения фармаконадзора — пострегистрационный уровень применения лекарственных средств [21].

Именно на этом этапе и было показано (ранее теоретически предположено), что НР терапевтических белков существенно отличаются от ММ [22, 23]. Действительно, были установлены основные неблагоприятные явления — иммунологические реакции (тип В), инфекции (тип С) и новообразования (тип D) [23].

Опухоли (неблагоприятные реакции типа D)

Относительно данной проблемы в 2006 г. был проведен мета анализ РКИ. Авторы использовали базы данных «EMBASE», «MEDLINE», «Cochrane Library», электронную базу абстрактов ежегодных научных совещаний Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism) и Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology) [24]. На том этапе наиболее полная информация была для двух анти-ФНО [инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира)], которые назначали в течение 12 нед и более пациентам с ревматоидным артритом. После того как все РКИ был пропущены через критерии включения/исключения, в анализ вошло девять исследований. В итоге терапия анти-ФНО получили 3493 больных, а 1512 пациентов — плацебо. В качестве статистического аппарата авторы рассчитывали ОШ и 95% ДИ. В результате суммарное ОШ для развития злокачественных опухолей составило 3,3 (95% ДИ 1,2–9,1). Злокачественные новообразования значительно чаще были выявлены у больных, получавших высокие дозы, по сравнению с пациентами, которые получали низкие дозы анти-ФНО. За период лечения от 6 до 12 мес ИПВ был равен 154 (95% ДИ 91–500). Данные этого мета анализа, а также ряда других, послужили тому, что в 2009 г. FDA заставило производителей анти-ФНО (таких ЛС, как инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб) внести дополнительную информацию в инструкции по их применению. Изменения касались предупреждения о риске развития раковых заболеваний у детей и подростков, принимающих эти средства для лечения ювенильного ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона и других воспалительных заболеваний. Анализ онкопатологии у детей и подростков, принимавших анти-ФНО, показал риск развития раковых заболеваний в среднем после 30 мес лечения. Около половины выявленных болезней — лимфомы [25].

Согласно данным канадских исследователей, у всех терапевтических белков для лечения ревматоидного артрита (адалимумаб, анакинра, этанерцепт, инфликсимаб и ритуксимаб), зарегистрированных на территории Канады, был повышенный риск злокачественных новообразований, в том числе лимфом и рака кожи [26]. Однако, в какой степени каждый из БП способствует увеличению риска злокачественных новообразований — до сих пор не определено. Какой препарат является лидером — также неизвестно, и это все требует дальнейших крупномасштабных транснациональных исследований (по типу

«случай–контроль» или методом учета записей о пациенте).

Иммунологические реакции (неблагоприятные реакции типа В)

Действительно, экспертами еще в самом начале появления терапевтических белков было высказано предположение, что для них будут характерны уникальные НР. В частности, появилось мнение, что состав и молекулярный вес белков будут провоцировать иммунологические реакции, то есть синтез антител против вводимых протеинов, распознаваемых макроорганизмом как чужеродные [16]. В 2002 г. был опубликован один из первых крупных обзоров литературы, посвященный иммуногенности [27]. Авторы проанализировали данные, затрагивающие эту проблему, за 12 лет (1990–2002). Было показано, что все экзогенные белки, в том числе терапевтические, обладают способностью вызывать синтез антител в организме человека. Частота образования антител варьировала между белками и между исследованиями (в зависимости от методов, используемых авторами для анализа, и возможностей лаборатории в целом). Иммуногенность БП зависела от многих факторов, в том числе генетического фона пациента, вида основного заболевания (для управления которым принимали лекарство), типа белка (человеческого или животного), пути введения терапевтического белка, продолжительности лечения. По данным этих авторов, частота иммуногенности для инсулинов составила приблизительно 44%, для гормонов роста — 16%, для эритропоэтинов — 1 на 10 000 пациентов, для VIII фактора — 35%, для рекомбинантных интерферонов — 2%, для интерлейкинов — 20% [27].

Авторы отмечают, что существенное влияние на иммуногенность также оказывала технология производства, обработки и хранения БП (потенциальный риск загрязнения, который может принести изменения в трехмерной структуре белка путем окисления или образования агрегатов).

Позднее эти же авторы более подробно изучали клинические проявления иммуногенности терапевтических белков [28]. Показано, что образование антител к БП приводило к классическим иммунным реакциям — от потери эффективности до иммунных системных эффектов, таких как аллергия, анафилаксия или сывороточная болезнь, в том числе с неблагоприятным исходом. В этом аспекте обращает на себя внимание «вспышка» парциальной красноклеточной аплазии (анемия Даймонда–Блекфена) — аутоиммунной гемолитической анемии с антителами к эритрокариотам костного мозга (Antibody-mediated pure Red Cell Aplasia, PRCA) в 2002 г. (популяционный пик НР) среди пациентов, принимающих одну конкретную лекарственную формулу рекомбинантного человеческого эритропоэтина — эпоэтина альфа (Эпрекс, Johnson & Johnson) [29]. Подъем заболеваемости PRCA совпал с заменой сывороточного альбумина человека, входящего в состав препарата, на глицин и полисорбат 80. В ходе расследования было показано, что молекулярная структура эпоэтина альфа и клинические характеристики пациентов не играли значимой роли. Путь введения также не имел значения, так как большинство PRCA-пациентов получали БП подкожно.

Было высказано мнение (скорее всего, верное), что замена альбумина на другие средства могла способствовать денатурации белка или образованию агрегатов. Кроме того, крышки во флаконах, ранее сделанные из пробки, были заменены на резиновые, что также могло иметь связь с PRCA.

Почти не была принята во внимание возможность «реверсивного» ответа функциональной системы иммунного гомеостаза на таргентное воздействие (например, при блокаде IL) и синдрома макрофагальной активации.

Инфекции (неблагоприятные реакции типа С)

Инфекции — еще одно неблагоприятное явление, наиболее часто диагностируемое на фоне приема БП (можно классифицировать как тип С). Для определения четкой взаимосвязи исследователи использовали два направления: пострегистрационный анализ РКИ с помощью мета-анализа и анализ данных наблюдательных исследований реальной клинической практики, в основном на базе регистров больных.

Мета-анализ и систематический обзор литературы

Систематический поиск литературы был проведен в 2005 г. [24]. Включали РКИ двух анти-ФНО (инфликсимаба и адалимумаба), которые принимали в течение 12 нед и более больные ревматоидным артритом. В результате суммарное ОШ развития серьезных оппортунистических инфекций составило 2,0 (95% ДИ 1,3–3,1). ИПВ был 59 (95% ДИ 39–125) в течение периода лечения БП. Все неблагоприятные явления требовали противомикробной терапии.

Позднее был проведен еще один систематический обзор литературы [30]. Использовали базы данных «PUBMED», «EMBASE», «Cochrane Library» и базы данных тезисов (Американского колледжа ревматологии и Европейской лиги против ревматизма). В анализ включили 20 РКИ с 6879 пациентами, из которых 745, 1960, 2062 и 2112 пациентов получали ритуксимаб (антитело к В лимфоцитам), абатацепт (блокатор костимуляции Т лимфоцитов), анакинру (рекомбинантный антагонист рецептора IL 1) и плацебо, соответственно. В целом не было выявлено статистически значимого увеличения риска развития серьезной инфекции в группе антител к В лимфоцитам и блокатора костимуляции Т лимфоцитов по сравнению с плацебо. В то же время высокие дозы рекомбинантного антагониста рецептора IL1 приводили к увеличению риска инфекций.

Прспективные и ретроспективные наблюдательные исследования реальной практики

На 2001 г. было зарегистрировано 70 доказанных случаев туберкулеза после лечения инфликсимабом, в среднем через 12 нед после его начала [31]. Более половины из этих больных имели внелегочные формы туберкулеза, 17 человек — генерализованные. Из 70 эпизодов почти все пациенты были из стран с низким уровнем заболеваемости туберкулезом.

Листериоз — еще одно осложнение лечения анти-ФНО [32]. По крайней мере, на фоне приема инфликсима-

ба и этанерцепта, по данным FDA на 2001 г., в США было зарегистрировано 15 случаев заражения. Средний возраст пациентов составил 69,5 года (диапазон 17–80 лет), в 53% случаев это были женщины. У 6 больных зарегистрирован неблагоприятный исход (смерть).

Использование регистров больных

Для того чтобы определить частоту инфекций у пациентов с ревматическими болезнями, получающих анти-ФНО, в сравнении с традиционной терапией было проведено проспективное наблюдательное исследование [33]. По данным национального регистра пациентов с ревматическими заболеваниями Великобритании, 7664 больных получили анти-ФНО и 1354 — традиционную терапию ММ. В анализ включили все случаи инфекции, в том числе серьезные. Показано, что в период с 2001 по 2005 г. было зарегистрировано 525 оппортунистических инфекций в группе пациентов, получавших анти-ФНО, и 56 — в группе сравнения, при пересчете на человеко-годы наблюдения — 9868 и 1352, соответственно. Частота серьезных инфекций кожи и мягких тканей была значительно выше в анти-ФНО-группе — 4,28 (95% ДИ 1,06–17,17). В результате авторы сделали вывод, что прием анти-ФНО не приводит к значимому росту общей частоты оппортунистических инфекций. Однако, частота серьезных инфекций кожи и мягких тканей была увеличена значимо.

В США в 2007 г., опираясь на базу «Medicare», анализировали частоту инфекций на фоне приема терапевтических белков у пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 76,5 года) [34]. В общей сложности были включены 16 000 пациентов с ревматическим артритом, которым была проведена терапия БП в период 1995–2003 гг. В настоящее время это одно из самых масштабных исследований подобного методологического подхода. Для статистической обработки применяли такой показатель, как AP. Частота серьезных бактериальных инфекций была в среднем 2,2 на 100 пациентов-лет. Скорректированная модель с учетом глюкокортикоидной терапии не показала увеличения частоты серьезных бактериальных инфекций среди пациентов, получивших анти-ФНО [AP 1,0 (95% ДИ 0,6–1,7)] по сравнению с ММ (метотрексатом).

Приблизительно в то же время в США на базе страховых компаний было проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с ревматоидным артритом, которые получали либо анти-ФНО, либо метотрексат [35]. В результате бактериальные инфекции были документированы у 2393 пациентов (время наблюдения 3894 человеко-года), получивших анти-ФНО, и у 2933 больных (4846 человеко-лет), получивших метотрексат. За все время наблюдения (17 мес) уровень госпитализаций с подтвержденной бактериальной инфекцией составил 2,7% у пациентов, получавших анти-ФНО, по сравнению с 2,0% у пациентов, получавших только метотрексат. Заболеваемость инфекциями была самой высокой в течение первых 6 мес после начала терапии анти-ФНО (2,9 против 1,4 случая на 100 человеко-лет). Таким образом, авторы посчитали, что частота бактериальных инфекций была приблизительно в 2–4 раза выше среди пациентов, получающих анти-ФНО, по сравнению с теми, кто получал только метотрексат.

Рис. 1. Частота неблагоприятных явлений внутри группы биопрепаратов (%)

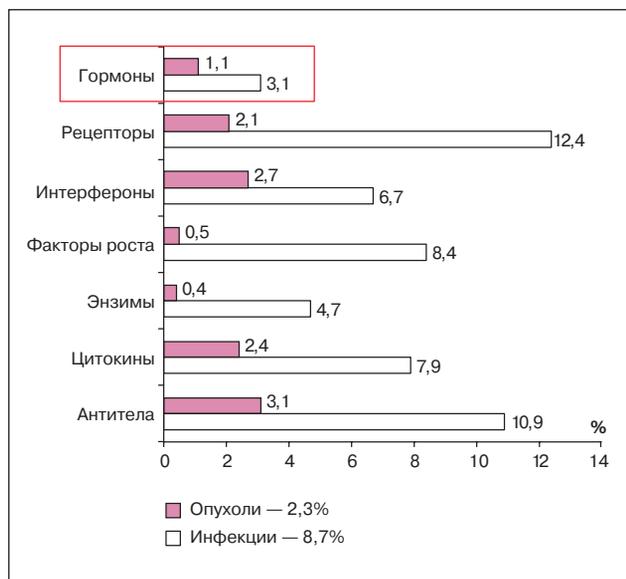
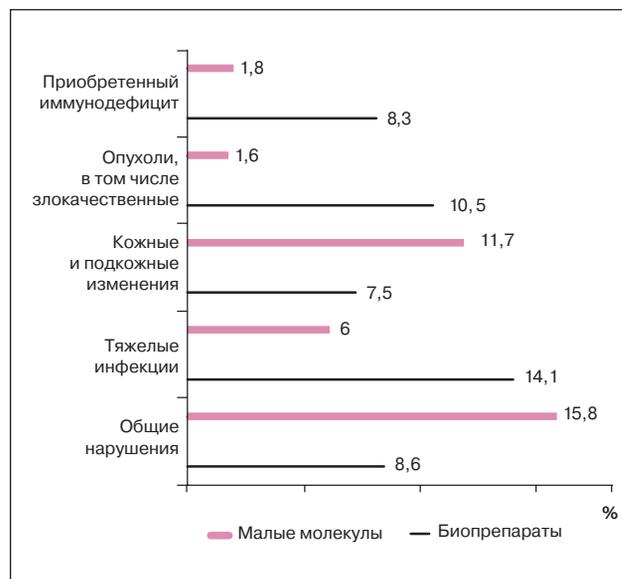


Рис. 2. Частота и структура наиболее частых неблагоприятных реакций (n = 747) [38]



Еще в одном ретроспективном исследовании проанализировали 100 случаев инфекционных осложнений лечения ревматических болезней этанерцептом и инфликсимабом [36]. У 2 пациентов диагностировали легочный туберкулез и гепатит В, у 9% — герпетическую инфекцию (опоясывающий лишай). В итоге общая заболеваемость инфекциями после лечения анти-ФНО составила 0,122 и 0,201 случая на 1 человеко-год. Действительно, герпетическая инфекция — одна из наиболее частых инфекций, возникающих на фоне приема БП. Так, в период с 2001 по 2006 г. на фоне лечения инфликсимабом, этанерцептом и адалимумабом среди 5040 пациентов было зафиксировано 86 эпизодов опоясывающего лишая [37]. Общий показатель заболеваемости на 1000 пациентов-лет составила 11,1 (95% ДИ 7,9–15,1) для моноклональных антител и 5,6 (95% ДИ 3,6–8,3) — для ММ.

Полномасштабные исследования

Пожалуй, первое масштабное исследование НР терапевтических белков было проведено в 2010 г. Данные были получены из международной базы данных неблагоприятных явлений (VigiBase), поддерживаемой Всемирной организацией здравоохранения, за период 1995–2008 гг. [22]. В анализ не включали информацию относительно вакцин и анатоксинов. Терапевтические белки были разделены на несколько классов: моноклональные антитела, цитокины, ферменты, факторы роста, интерфероны. В результате было включено 191 004 сообщения о НР. Обнаружено, что две трети всех неблагоприятных явлений было зарегистрировано для пяти лекарств: этанерцепт (блокатор рецепторов) — 20,3%, интерферон β-1а — 15,6%, инфликсимаб (антитела) — 11,6%, терипаратид (блокатор рецепторов) — 10,7%, адалимумаб (антитела) — 9,0%. Сравнение профиля безопасности биопрепаратов с контрольной группой из ММ (гормоны) показало, что НР терапевтических белков наиболее часто трактовали как «инфекции» (8,7%) и «новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные» (2,3%), редко — как «психиче-

ские расстройства» и «сосудистые расстройства» (рис. 1). Таким образом, наиболее частыми были НР типов С и D.

Одно из последних исследований, посвященное проблеме безопасности терапевтических белков в сравнении с ММ, было проведено Н. Ebberts и соавт. в 2013 г. [38]. Авторы проанализировали НР, выявленные на пост-регистрационном этапе жизненного цикла лекарств, которые принадлежали к одной группе классификации АТХ «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» ('L') и были одобрены в Европейском Союзе в 1995–2011 гг. Общая частота неблагоприятных явлений между терапевтическими белками и химическими средствами не различалась — 361 и 386 эпизодов, соответственно. Структура была различной и наиболее выражена в подгруппе иммуносупрессантов (рис. 2). Из общего числа НР (747 случаев) для БП достоверно чаще были характерны новообразования (20 против 2%, $p < 0,01$) и тяжелые инфекции (22 против 9%, $p < 0,01$). Из 38 эпизодов инфекций в 58% случаев они были документированы на фоне приема анти-ФНО. В подгруппе противоопухолевых средств нарушения иммунной системы встречали также чаще для БП, чем для ММ — 6 против 1%, соответственно ($p = 0,04$). Из 7 инфекций 4 было связано с ритуксимабом. Кроме того, из 35 НР, классифицируемых как новообразования, 85% возникло именно на анти-ФНО.

По локализации НР распределение было следующим: для химических соединений чаще, чем для терапевтических белков, выявлены неблагоприятные явления со стороны почек и мочевыводящих путей (7 против 0%, $p < 0,01$), крови и лимфатической системы (10 против 3%, $p = 0,04$), сосудистые нарушения (7 против 1%, $p = 0,02$) [38].

В заключение необходимо отметить, что в начале 2000-х годов было высказано предположение, что сроки выявления НР для белков могут отличаться от ММ [23, 39]. В дальнейшем это не было подтверждено. Проведенный анализ показал, что нет разницы во времени реализации неблагоприятного явления (первого эпизода): для БП — 18 мес, а для ММ — 17 мес [38].

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтические белки в настоящее время служат важнейшим элементом лечения различных тяжелых, а иногда и угрожающих жизни заболеваний [40]. Современными лидерами являются моноклональные антитела. В то же время несколько настораживает широта показаний к их применению. Возможно, они пройдут такой же исторический путь, как и интерфероны (альфа, бета и гамма). Мы помним, что как только интерфероны начали вводить в клиническую практику, ученые возлагали на них большие надежды — от управления (профилактика и лечение) инфекциями до лечения онкологических заболеваний. Известно, что в дальнейшем это не подтвердилось в предполагаемом объеме, и сейчас международные общепризнанные показания для них крайне узки: для интерферонов альфа — ряд онкологических и онкогематологических заболеваний, а из вирусных инфекций только вирусные гепатиты; для интерферонов бета — рассеянный склероз; интерферон гамма не применяют в клинической практике. Правда, российская научная мысль в этом аспекте «зависла в 70-х», и показаний по-прежнему множество.

По сравнению с традиционными химически-синтезированными ММ биологические средства имеют особые характеристики, которые влияют на их профиль безопасности. К примеру, БП — более сложные молекулы с особым производством и ограниченной предсказуемостью клинических исходов [16, 41, 42]. Эти и другие особенности могут привести к увеличению неопределенности относительно профиля безопасности биологических средств в момент регистрации, что было подтверждено рядом исследований.

Мы ограничили наше исследование наиболее интересной группой БП — моноклональными антителами и их разновидностями. Из всех НР, описываемых для данных белков, лучше всего изучены их иммунологические реакции и инфекции. В основном это касается применения анти-ФНО у ревматологических пациентов. Инфекции в группе больных с онкогематологическими заболеваниями изучены плохо. Такие НР, как потенциальная канцерогенность, изучены недостаточно, впрочем как и сама группа пациентов, получавших БП для лечения онкологических заболеваний. Связано это, скорее всего, с тем, что канцерогенность крайне сложно проследить и диагностировать с причинно-следственных позиций.

Прослеживается четкая тенденция: при анализе РКИ с помощью мета-анализа частота НР значимо ниже, чем при обсервационных исследованиях реальной клинической практики. По крайней мере, это очень ярко видно при анализе такого явления, как инфекции.

Учитывая особый профиль НР терапевтических белков, некоторые эксперты предлагают достаточно радикальные меры — изменить классическую классификацию неблагоприятных явлений. Исторически сложилось так, что НР классифицируют в виде четырех типов — А, В, С и D. Это классификация имеет ряд ограничений и все более часто подвергается критике [13]. В ходе проведенных исследований наиболее частыми были неблагоприятные явления типа В (реакции иммуноаллергической природы) и С (инфекции). На втором месте — тип D (канцерогенные эффекты). Возможно, именно типы С и D станут наиболее частыми для терапевтических

белков и в будущем. Многие авторы предлагают новые классификации БП, в основу которых положены иммунологические реакции [43–45]. Так, предлагают выделить пять различных типов [46, 47]:

- клинические реакции, обусловленные высоким уровнем цитокинов (тип альфа);
- гиперчувствительность из-за иммунной реакции против биологических агентов (тип бета);
- синдром иммунного и цитокинового дисбаланса (тип гамма);
- симптомы перекрестной реактивности (тип дельта);
- симптомы, непосредственно не влияющие на иммунную систему (тип эпсилон).

Второй стратегический подход — изменение традиционных мер регистрации и мониторинга безопасности терапевтических белков. Особенно это важно видится в новых директивах Евросоюза, в которых существенно расширяется область ответственности фармаконадзора [48].

Принципиальным изменением является создание нового научного комитета в составе EMEA по оценке рисков в фармаконадзоре (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). В его компетенцию входит большое количество функций, но обращают на себя внимание возможность одобрения или отклонения протоколов пострегистрационных исследований безопасности, определение частоты предоставления периодических отчетов по безопасности держателями регистрационных удостоверений на продукт, разработка и обнародование списка медицинских продуктов, требующих дополнительного мониторинга [49, 50]. В директиве введено принципиально новое понятие — основной файл системы фармаконадзора, то есть детализированное описание системы фармаконадзора в отношении продукта. Файл должен быть доступен по запросу в любое время. Облегчение сбора спонтанных сообщений обеспечивается тем, что все сообщения без исключения должны регистрироваться в единой базе данных Евросоюза — «Eudravigilance». Необходимо также составить перечень лекарств, подлежащих дополнительному пострегистрационному мониторингу. К таким продуктам будут относиться все новые субстанции и биологические продукты, включая биологические аналоги. Новшеством является тот факт, что в информационном листе таких продуктов будет стоять черный квадрат, а их перечень будет постоянно обновляем и доступен в сети Интернет.

Особую роль большинство экспертов отводят так называемому управлению рисками (Risk Management Plan) [4, 45]. Под управлением рисками понимают совокупность деятельности и мероприятий в области фармаконадзора, направленных на выявление, предотвращение и уменьшение рисков, связанных с лекарствами. Основой служит план управления рисками, который включает характеристику потенциальных рисков, этапы фармаконадзора, оценку необходимости в дополнительных мероприятиях для уменьшения рисков. К примеру, в середине 2000-х годов в постмаркетинговый период были внесены изменения в инструкции по применению приблизительно четверти (41 из 174) зарегистрированных в странах Евросоюза и США БП. Меры по уменьшению рисков включали 46 писем-предостережений, 19 предостереже-

ний, выделенных в черной рамке, и 17 непосредственных встреч с профессионалами [4].

Настоящая работа не преследовала цель анализа ситуации с биологическими аналогами (биосимуляторами). Тем не менее невозможно не сказать, что система мониторинга НР биологических аналогов не может быть применена на основе тех же требований, которые предъявляют к патентованным лекарственным средствам. Несмотря на то, что биологический аналог и препарат сравнения могут показывать сходную эффективность, аналоги способны проявлять нежелательные реакции различного профиля с точки зрения их природы, серьезности и частоты [51, 52]. Фармакобезопасность биологического аналога необходимо тщательно контролировать на постоянной основе в пострегистрационном периоде, в том числе с применением методологии управления рисками. План управления рисками для биоаналогов должен сосредоточиться на усилении мер фармаконадзора. Согласно мнению многих экспертов, все терапевтические белки должны иметь только коммерческое название с именем бренда и указанием завода-изготовителя [51].

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Безусловно, для терапевтических белков необходима оптимизированная система фармаконадзора с планированием НР или управлением ими (управлением рисками). Особую надежду вселяет новая директива Евросоюза, которая введена в июле 2012 г. Если она будет реально внедрена и начнет работать, это будет существенный прогресс в безопасности БП. К сожалению, система мониторинга безопасности лекарств в РФ в настоящее время остается аутсайдером международных процессов.

Возможно, для интерпретации НР биологических средств необходимо разработать новую классификацию неблагоприятных явлений, в основу которых будут положены механизмы иммунологического ответа макроорганизма. Крайне необходимо решение задачи по прогнозированию отсроченных реакций, прежде всего канцерогенности. Вероятно, такие направления в клинической фармакологии, как фармакометрия, смогут в этом помочь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Motola D., De Ponti F., Poluzzi E., Martini N., Rossi P., Silvani M.C. et al. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62 (5): 610–6.
2. Trusheim M.R., Aitken M.L., Berndt A.R. Characterizing markets for biopharmaceutical innovations: do biologics differ from small molecules? *Forum Health Econ. Pol.* 2010; 13 (1): 1–45.
3. www.bio.org.
4. Астахова А.В., Лепехин В.К. Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Роль системы управления рисками в профилактике осложнений фармакотерапии. URL: <http://www.rspor.ru>
5. URL: <http://www.kaloramainformation.com>
6. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2010; 28 (1): 88–92.

Особую настороженность вызывает рост количества отечественных биологических аналогов в практической здравоохранении РФ. На фоне ясного понимания во врачебной среде того, что биоаналог — это не дженерик химического соединения, а зачастую абсолютно новый биологический препарат, РФ сталкивается с уникальной проблемой. При крайне слабой собственной системе фармаконадзора информация о неблагоприятных явлениях лекарств, зарегистрированных в РФ, мы получаем благодаря данным наших зарубежных коллег, так как именно эти же оригинальные лекарственные средства применяют и в других странах. Собственная ситуация нам практически не известна, в этом необходимо признаться. При внедрении российских биоаналогов, учитывая тот факт, что более их нигде в мире не применяют, мы получаем «ящик Пандоры». Что будет происходить с пациентами, какие НР будут развиваться — предугадать невозможно, а мониторировать их пока в РФ не представляется возможным. Вероятно, ситуация изменится, и на систему фармакобезопасности наконец-то обратят внимание лица, принимающие решения в системе здравоохранения. Хотелось бы, чтобы это было профильное министерство, а не ведомства, решающие задачи по строительству заводов, поддержке фармацевтических кластеров, а также влияющие на государственные закупки. Кажется, в их функциональные обязанности не входят вопросы по предоставлению населению РФ эффективных и безопасных лекарственных средств с надеждой на увеличение продолжительности жизни граждан (не забывая о ее качестве).

Ограничение исследования

Из настоящего обзора были изначально исключены данные по вакцинам, сывороткам, иммуноглобулинам и анатоксинам. Нам видится крайне интересным анализ НР инсулинов, особенно в свете современной российской тенденции замены оригинальных средств на биологические аналоги. В анализ практически не вошли данные по интерферонам и интерлейкинам, что видится наиболее слабой частью работы. Основная причина заключается в том, что мы опирались на международные базы данных, начиная в основном с 90-х годов, в то время как данные о НР интерферонов были к этому времени уже опубликованы. Скорее всего, это будет наша следующая работа.

7. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (6): 964–975.
8. Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I., Nast A., Barker J., Bos J.D. et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (2): 1–70.
9. Singh J., Christensen R., Wells G.A., Suarez-Almazor Maria E., Buchbinder R., Lopez-Ollivo Maria A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD007848.
10. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E., Urkaregi A., Calabozo M., Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008; 9: 52.

11. Мазуров В.И. Клиническая ревматология. Руководство для практических врачей. 2-е изд. СПб.: Фолиант. 2005. 520 с.
12. URL: <http://www.rosoncweb.ru>
13. Aronson J.K. Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability. Stephens' Detection and evaluation of adverse drug reactions. New York: Wiley Ltd. 2011. P. 1–119.
14. Clark J.B. Mechanisms of adverse drug reactions to biologics. In: Uetrecht J., editor. Adverse drug reactions. Berlin: Springer. 2010. P. 453–474.
15. Baumann A. Early development of therapeutic biologics: pharmacokinetics. *Curr. Drug Metab.* 2006; 7 (7): 15–21.
16. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Leufkens H.G. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Saf.* 2009; 32 (10): 811–817.
17. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., O'Fallon W.M., Gabriel S.E. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (9): 2294–2300.
18. Колбин А.С., Курылев А.А., Павлыш А.В., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы. *Мед. технол. Оценка и выбор.* 2012; 2 (8): 87–93.
19. Kleijnen S., George E., Goulden S., d'Andon A., Vitre P., Osinska B., Rdzany R., Thirstrup S., Corbacho B. et al. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value In Health.* 2012; 15: 954–960.
20. Vial T., Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology.* 2003; 185 (3): 229–40.
21. Лепяхин В.К., Ушакова Е.А., Астахова А.В. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии. *Безопасность лекарств и фармаконадзор.* 2008; 1: 5–11.
22. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Meyboom R.H., Sabine M.J.M. Straus, Hubert G.M. Leufkens, Toine C.G. Egberts. Mapping the safety profile of biologics: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase. *Drug Saf.* 2010; 33 (10): 865–878.
23. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Straus S.M., Huub Schellekens, Hubert G. M. Leufkens, Antoine C. G. Egberts. Safety-related regulatory actions for biologics approved in the United States and the European Union. *JAMA.* 2008; 300 (16): 1887–1896.
24. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., Buchan I., Matteson E.L., Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295 (19): 2275–2285.
25. URL: <http://www.fda.gov>
26. Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol. Suppl.* 2009; 82: 25–32.
27. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin. Ther.* 2002; 24 (11): 1720.
28. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (6): 3–9.
29. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. Pure red-cell aplasia «epidemic» — mystery completely revealed? *Perit. Dial. Int.* 2007; 27 (2): 303–307.
30. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (1): 25–32.
31. Keane J., Gershon S., Wise R.P. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (15): 1098–1104.
32. Slifman N.R., Gershon S.K., Lee J.H., Edwards E.T, Braun M.M. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (2): 319–324.
33. Dixon W.G., Watson K., Lunt M., Hyrich K.L., Silman A.J. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (8): 2368–2376.
34. Schneeweiss S., Setoguchi S., Weinblatt M.E., Katz J.N., Avorn J., Sax P.E., Levin R., Solomon D.H. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (6): 1754–1764.
35. Curtis J.R., Patkar N., Xie A., Martin C., Allison J.J., Saag M., Shatin D., Saag K.G. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (4): 1125–1133.
36. Suwannalai P., Auethavekiat P., Udomsubpayakul U. The infectious profiles of anti-tumor necrosis factor agents in a Thai population: a retrospective study at the university-based hospital. *Int. J. Rheum. Dis.* 2009; 12 (2): 118–124.
37. Strangfeld A., Listing J., Herzer P., Liebhaber A., Rockwitz K., Richter C. et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009; 301 (7): 737–744.
38. Ebbers H.C., Al-Temimi E., Moors E.H., Mantel-Teeuwisse A.K., Schellekens H., Leufkens H.G. Differences between post-authorization adverse drug reactions of biopharmaceuticals and small molecules. *BioDrugs.* 2013. DOI 10.1007/s40259-013-0012-y.
39. Lasser K.E., Allen P.D., Woolhandler S.J., Himmelstein D.U., Wolfe S.M., Bor D.H. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA.* 2002; 287 (17): 2215–2220.
40. Crommelin D.J., Storm G., Verrijck R., de Leede L., Jiskoot W., Hennink W.E. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *Int. J. Pharm.* 2003; 266 (1–2): 3–16.
41. Schellekens H. How similar do 'biosimilars' need to be? *Nat. Biotechnol.* 2004; 22 (11): 1357–1359.
42. Brennan F.R., Shaw L., Wing M.G., Robinson C. Preclinical safety testing of biotechnology-derived pharmaceuticals: understanding the issues and addressing the challenges. *Mol. Biotechnol.* 2004; 27 (1): 59–74.
43. Ferner R.E., Aronson J.K. EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects. *Drug Saf.* 2010; 33 (1): 15–23.
44. Pichler W.J. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006; 61 (8): 912–920.
45. Shankar G., Pendley C., Stein K.E. A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs. *Nat. Biotechnol.* 2007; 25 (5): 555–561.
46. Hausmann O.V., Seitz M., Villiger P.M. The complex clinical picture of side effects to biologics. *Med. Clin. North Am.* 2010; 94 (4): 791–804.
47. Zemkova M., Jebavn L., Kotlarova J., Jiri Vlack, Ronald H.B. Meyboom. The spectrum and types of adverse side effects to biological immune modulators: a proposal for new classification *Folia Biol. (Praha).* 2007; 53 (4): 146–155.
48. Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А. Фармаконадзор в Российской Федерации и в Объединенной Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас изменения? *Ремедиум.* 2012; 8 (186): 8–14.
49. Fitt H. The new pharmacovigilance legislation: an EMA perspective. — IPA Conference Reinforcing patient safety in Europe. — 2011. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107888.pdf (дата последнего обращения: 05.07.12).
50. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products [online]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF> (дата последнего обращения: 05.07.12).
51. Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (3): 411–419.
52. Zuciga L., Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2010; 19 (7): 661–669.