

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

**АНАЛИЗ НА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА РЕВМАТИЧНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ С БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ – СИСТЕМАТИЧЕН
ПРЕГЛЕД НА НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ**

И. Първова¹, Е. Христов², А. Рангелов²

¹Клиника по ревматология, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

²Факултет по химия и фармация, СУ “Св. Климент Охридски” – София

**ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE TREATMENT OF
RHEUMATOLOGICAL DISEASES WITH BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS –
A SYSTEMATIC REVIEW OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS**

I. Parvova¹, E. Hristov², A. Rangelov²

¹Clinic of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Medical University – Sofia

²Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University “Sv. Kliment Ohridski” – Sofia

Резюме. Целта е да направим анализ на публикувани в научната литература съобщения за нежелани лекарствени реакции (НЛР), възникнали по време и след лечение на ревматични заболявания с биологични лекарствени продукти (БЛП) и да определим вид, честота, степен на тежест и да оценим причинно-следствената връзка с провежданото лечение. Търсенето бе проведено в бази данни MEDLINE и PubMed за периода ноември 2002 г. – ноември 2016 г. Открихме 710 публикации, 225 бяха избрани за извличане на данни. Като основни статистически анализи използвахме дескриптивен и вариационен анализ. Определихме средни стойности, стандартно отклонение, минимум, максимум, 95% доверителен интервал. За оценка на резултатите използвахме инструмента PICOS – популация, интервенция, сравнение, резултати и дизайн. Анализиранията популация включва 137 564 пациенти с ревматични заболявания. Най-голям дял от публикациите – 183 (81.33%), заемат оригиналните статии и обзорите. Най-използваните лекарствени продукти са моноклоналните антители. Открихме данни за 284 вида НЛР, като най-често съобщаваните са: инфекции от общ характер; развитие (активиране) на туберкуозна инфекция; злокачествени заболявания. При 12 979 пациенти са установени НЛР, т.е. при 9,43% от обхванатата популация има поне по една НЛР. Проведеният от нас систематичен преглед показва засилен интерес към лекарствената безопасност на БЛП. В голяма част от научните публикации обаче се използва нестандартизирана терминология за описване на НЛР, която не съответства на съвременните разбирания за лекарствената безопасност. Непознаването на понятийната система, неточното и неправилно боравене с научно-регулаторната терминология и грешките в съобщаването и публикуването на НЛР в научната литература не позволяват адекватно провеждане на систематични прегледи в тази област.

Ключови думи: биологични лекарствени продукти, нежелани лекарствени реакции, ревматични заболявания, научни съобщения, систематичен преглед

Abstract. To analyze reports of adverse drug reactions (ADRs) occurring during and after treatment of rheumatologic diseases with biological medicinal products (BMPs), published in the scientific literature; to determine the type, frequency, grade of severity and evaluate the causality with the ongoing treatment. The literature search was conducted in MEDLINE and PubMed databases for the period from November 2002 to November 2016. We found 710 publications, and 225 papers were selected for data extraction. We carried out descriptive and variational analyses as basic statistical analyses. We defined mean values, standard deviation, minimum, maximum, 95% confidence intervals. We assessed the results using PICOS instrument –

population, intervention, comparison, outcomes and study design. The analyzed population included 137,564 patients with rheumatic diseases. Original articles and reviews account for the largest share of publications – 183 (81.33%). The most frequently used medicinal products were monoclonal antibodies. We found data of 284 types of ADRs. The most commonly reported ADRs were: common infections, development (activation) of tuberculosis infection, malignancies. ADRs were found in 12,979 patients, i.e. in 9.43% of the population, there was at least one ADR. Our systematic review has shown increased interest in the pharmacovigilance of biological medicinal products. The larger share of scientific publications, however, use non-standardized terminology to describe ADRs, which is not in line with the current pharmacovigilance concept. Ignorance of the notions, inaccurate and incorrect handling of scientific-regulatory terminology, and errors in ADRs reporting and publication in scientific literature do not allow for systematic reviews in this field.

Key words: *biological medicinal products, adverse drug reactions, rheumatological diseases, scientific publications, systematic review*

ВЪВЕДЕНИЕ

За първи път биологичен лекарствен продукт (БЛП) с терапевтични показания за приложение в областта на ревматологията е разрешен за употреба през 1998 г. – Mabthera, с международно непатентно наименование (INN) Rituximab, с показания за лечение на хронична лимфоцитна левкемия, неходжкинов лимфом и ревматоиден артрит [1]. За периода от 1998 г. до наши дни на пазара са пуснати над 25 биологични лекарствени продукта, вкл. биоподобни. Масовото навлизане на тези лекарствени продукти доведе до „революция“ в терапевтичната практика при лечението ревматичните заболявания. Качеството, безопасността и ефикасността на всички продукти в изследователската фаза се считат за безспорно установени, макар и някои от БЛП да са били разрешени под условие (so called “conditional approval”).

От особен интерес е наблюдението на лекарствената безопасност в пострегистрационния период. БЛП имат относително кратък “жизнен” цикъл и дългосрочния профил на безопасност в пострегистрационния етап би следвало да се мониторира и анализирана с повишено внимание поради сложните и ненапълно изяснени етиологични и патогенетични механизми на възпалителните ставни заболявания.

Продължителността на лечението с БЛП все още е ненапълно дефинирана; как и с какви способности да търсим резистентност към лечението с БЛП, с какви методи да събираме и оценяваме нежеланите лекарствени реакции (НЛР), кога и как да пристъпваме към прекратяване на лечението поради изява на НЛР, заменяемост и взаимозаменяемост на един БЛП с друг... – множе-

INTRODUCTION

A biological medicinal product (BMP) with therapeutic indications in the field of rheumatology was authorized for the first time in 1998 – Mabthera, with international nonproprietary name (INN) Rituximab, with therapeutic indications for treatment of chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin’s lymphoma and rheumatoid arthritis [1]. Since 1998, over 25 biological medicinal products, including biosimilars, have been authorized and launched to the market. The mass introduction of these medicinal products has led to a „revolution“ in the therapeutic practice of the treatment of rheumatological diseases. Quality, safety, and efficacy of all products in the investigational phase are considered to be indisputably established, even though some of the BMPs have been authorized according to certain conditions (so-called “conditional approval”).

Pharmacovigilance monitoring in the post-registration period is of particular interest. BMPs have a relatively short “lifecycle,” and the long-term safety profile in the post-registration phase should be monitored and analyzed with caution due to the complex and not fully understood etiological and pathogenetic mechanisms of inflammatory joint disease.

The duration of BMP treatment is still not fully defined. It is still not very clear what means and methods to use as to look for resistance to BMP treatment, what methods to use as to collect and evaluate adverse drug reactions (ADRs), when and how to stop treatment due to the manifestation of ADRs, what is the substitutability and interchange-

ство въпроси, които все още нямат еднозначен отговор [2].

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 [3].

Анализирането на данни от научната литература, съчетано с метаанализи, е много добър подход за оценка на пострегистрационната безопасност на биологичните лекарствени продукти. Систематичният преглед е формален, систематичен и структуриран подход за преглед на цялата научна литература по дадена тема [4]. Метаанализът е статистически метод, използван за комбиниране на числените резултати от такива изследвания, ако е възможно [5, 6]. Често проучванията дават резултати, които са твърде различни, за да се комбинират с помощта на статистически техники.

Систематичните прегледи често включват и метаанализ, но невинаги. Най-добре е да се направи и метаанализ, ако данните от изследванията, които се преразглеждат систематично, позволяват това [5, 6].

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Първична цел на проучването е да направим анализ на публикувани в научната литература съобщения за НЛР, възникнали по време и след лечение на ревматични заболявания с БЛП; да анализираме НЛР по вид, честота, степен на тежест и да оценим причинно-следствената връзка с провежданото лечение.

Особен интерес за нас представляват и възможностите за научно предсказване на появата на НЛР, поради което формулирахме и вторична цел – да направим анализ на публикуваните съобщения в научната литература за приложение на метода „Монте Карло симулации“ за оценка на риска от изява на НЛР при употребата на БЛП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Основният метод, който използвахме, е т.нар. документален метод – анализ на данни от систематичен преглед на специализирана медицинска научна литература. Систематичният преглед е извършен в съответствие с препоръките на Cochrane Collaboration [5] и Ръководството за предпочитани елементи за докладване на сис-

ability of one BMP with another, etc. – all these questions still do not have a clear answer [2].

The investigational phase is relatively short in time. It involves a small number of patients, and the data collected are sufficient for the issuance of marketing authorization, but not sufficient for a comprehensive evaluation of the indicators and parameters stated. This makes it necessary to seek new data and justify the available data on the safety of biological medicinal products [3].

Scientific literature data analysis, combined with meta-analyses, is a very good approach for evaluating the post-authorization safety of biological medicinal products. The systematic review is a formal, systematic and structured approach to review all the scientific literature on a specific topic [4]. Meta-analysis is a statistical method used to combine the numerical results of such studies, if possible [5, 6]. Studies often produce results that are too different to be combined using statistical techniques. Systematic reviews often include meta-analysis, but not always. It is best to carry out a meta-analysis if the study data that is systematically reviewed allows for this [5, 6].

AIMS

The primary objective of this study is to analyze the reports of adverse drug reactions (ADRs) occurring during and after the treatment of rheumatologic diseases with BMPs published in scientific literature. To analyze ADRs by type, incidence, and severity and evaluate the causal connection with the ongoing treatment.

We are particularly interested in the possibility of scientific prediction of ADR occurrence, which is why we have formulated a secondary objective – to analyze the reports published in the scientific literature as to implement Monte Carlo simulations and other types of simulations for risk assessment of ADR occurrence when using BMPs.

MATERIALS AND METHODS

The main method, which we have used, is the so-called documentary method – analysis of data obtained from a systematic review of specialized medical scientific literature. The systematic review was carried out according to the Cochrane Collaboration guidelines [5] and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRIS-

тематични прегледи и метаанализи (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA, guidelines) [7]. Изготвихме протокол на изследването в съответствие с PRISMA, 2009 Checklist [8], с предварително определени: тема, дизайн, стратегия за търсене, включващи и изключващи критерии, методи за събиране на данни, анализ на данни и статистическа оценка, изводи. Протоколът не е регистриран предварително в системата PROSPERO (International prospective register of systematic reviews), защото проучването се ограничава само до систематичен преглед на научни публикации, без да провеждаме метаанализ [9]. Такъв ще бъде проведен в следващ етап.

Стратегия за търсене. Проведохме активно издирване на научни публикации по следните ключови думи: възпалителни ставни заболявания, биологични лекарствени продукти, нежелани лекарствени реакции, оценка на риска. Търсенето на научни публикации бе проведено в бази данни MEDLINE и PubMed за периода ноември 2002 г. – ноември 2016 г. За период от 14 години открихме 710 научни публикации, в които се разглеждат НЛР от реалната клинична практика.

Оценявани резултати и критерии за включване. Анализирахме само научни публикации, съдържащи съобщения за НЛР, установени в пострегистрационния период (данни от реалната клинична практика), изявили се при употребата на БЛП за лечение на възпалителни ставни заболявания. Критериите за включване на научните публикации в анализите са следните: научната статия да съдържа данни за НЛР; пациентите да имат диагностицирано възпалително ставно заболяване в съответствие с критериите на EULAR [10-13]; пациентите да провеждат или да са провеждали лечение с БЛП. За оценка на резултатите използвахме и инструментите PICO и PICOS [14].

Извличане на данни. Двама автори извличат данни от научните статии, които са определени като съответстващи на включващите критерии, независимо един от друг. За настоящото проучване са извлечени следните данни: фамилно име на първия автор, година на издаване, държава на произход, вид на научното съобщение, видове биологични лекарствени продукти, вид на заболяването, нежелани лекарствени реакции по вид, честота и степен на тежест, представени по системно-органната класификация на MedDRA, версия 22.1 [15] и общите терминологични критерии за нежелани събития [16].

MA) guidelines) [7]. We made a study protocol based on PRISMA 2009 Checklist [8] with predetermined: topic, design, search strategy, inclusion and exclusion criteria, data collection methods, data analysis and statistical evaluation, conclusions. The protocol is not registered in the PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) system because the study was limited only to the systematic review of scientific publications, without conducting meta-analysis [9]. Such meta-analysis will be carried out later.

Search strategy. We conducted an active search for scientific publications using the following keywords: inflammatory joint diseases, biological medicinal products, adverse drug reactions, risk assessment. The search for scientific publications was performed in MEDLINE and PubMed database for the period from November 2002 to November 2016. Over a period of 14 years, we found 710 scientific publications mentioning ADRs in real clinical practice.

Results assessed and inclusion criteria. We analyzed only scientific publications containing ADR reports identified in the post-authorization period (real clinical practice data), which were related to the use of BMPs for treatment of inflammatory joint diseases. We used the following criteria to include the scientific publications in the analysis: the scientific article should contain ADR data; patients should be diagnosed with inflammatory joint disease in accordance with EULAR criteria [10-13]; patients should be receiving or have been receiving BMP treatment. We also used PICO and PICOS to assess the results [14].

Data extraction. Two authors, independently of each other, extract data from scientific articles that have been determined as meeting the inclusion criteria. The following data have been extracted for this study: first author's surname, year of publication, country of origin, type of scientific report, types of biological medicinal products, type of disease, adverse reactions by type, incidence and severity presented by MedDRA system organ class, version 22.1 [15] and the common terminology criteria for adverse events [16].

Статистически анализи. Извършихме анализи в следните направления: 1) Анализи на дългосрочни тенденции и проверка на хипотези чрез използване на сборни групови данни от научните съобщения, а не индивидуални. Основен недостатък е липсата на контрол върху променливите, които могат да доведат до грешки в тълкуването. 2) Анализ на серии от докладвани случаи за определяне на честота и честотни параметри, без наличие на контролна група. Тези анализи ни позволяват да опишем клинично съответното заболяване или пациентите, които получават определена експозиция, но създават трудности при определяне на причинно-следствена връзка. Като основни статистически методи използвахме дескриптивен и вариационен анализ. Определихме средни стойности, стандартно отклонение, минимум, максимум, 95% доверителен интервал при ниво на значимост $\alpha = 0.05$, като нулевата хипотеза се отхвърля при $p < 0.05$. Резултатите от проведените анализи представяме като абсолютни и относителни честоти чрез едномерни и двумерни таблици на честотно разпределение.

РЕЗУЛТАТИ

Първична цел. Подборът на анализирани научни статии, проведен в съответствие със стратегията за търсене, е представен като PRISMA flow-diagram (фиг. 1). Литературното търсене е ограничено само до статии, публикувани на английски език. При първоначалното търсене открихме 710 научни публикации, като от общия брой отстранихме 223 дублиращи се статии. Скринирахме 487 заглавия и резюмета, последвано от търсене на пълните текстове на статиите. На последния етап изключихме 103 пълнотекстови статии. Накрая 225 статии бяха избрани за извличане на данни и включване в този систематичен преглед.

Анализ на данните. За оценка на резултатите използвахме критериалната система на инструмента PICOS – Популация, Интервенция, Сравнение, Резултати и Дизайн на проучванията (Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study design) [14]. Инструментът PICO се фокусира върху изследваната популация, вида на интервенцията, сравнението и оценката на резултатите, най-често количествено и обикновено се използва за идентифициране на компоненти от клинични доказателства за систематични прегледи в медицината, основана на доказателства, и е възприет от Cochrane Collaboration [5]. В модифицираната версия PICOS, „S“ се отнася до

Statistical analyses. We carried out analyses in the following areas: 1) Long-term trend analyses and hypothesis testing using aggregate group rather than individual data of scientific reports. The main disadvantage of this analysis is the lack of control over the variables, which may lead to errors in interpenetration. 2) Analyses of series of reported cases to determine incidence and incidence parameters, without any control group. These analyses allow us to describe clinically the relevant disease or the patients receiving certain exposures but make it difficult to determine the cause and effect. We conducted descriptive and variational analyses as main statistical methods. We set mean values, standard deviation, minimum, maximum, 95% confidence intervals at significance level $\alpha = 0.05$, and the null hypothesis was rejected at $p < 0.05$. We present the results of the analyses as absolute and relative frequencies in one- and two-dimensional tables of incidence distribution.

RESULTS

Primary objective. The selection of the scientific articles analyzed, conducted in accordance with the search strategy presented as PRISMA flow-diagram (Fig. 1). The literature search was restricted to articles published in English only. In the initial search, we found 710 scientific publications and removed 223 duplicate articles from the total number. We screened 487 titles and summaries followed by search of the full text of the articles. At the last stage, we excluded 103 full-text articles. Finally, 225 items were selected for data extraction and inclusion in this systematic review.

Data analysis. We used the PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, and Study Design) criterion system to evaluate the results [14]. The PICO tool focuses on the population studied, the type of intervention and the comparison and evaluation of results, most often quantitatively. It is commonly used to identify components of clinical evidence for systematic reviews in evidence-based medicine and is adopted by the Cochrane Collaboration [5]. In PICOS modified version, „S“ refers to the Study Design, thus limiting the number of inappropriate scientific articles and focusing

дизайна на изследването (Study design), като по този начин се ограничава броят на неподходящите научни статии и се акцентира и върху някои качествени показатели [17]. Резултатите са представени в таблица 1.

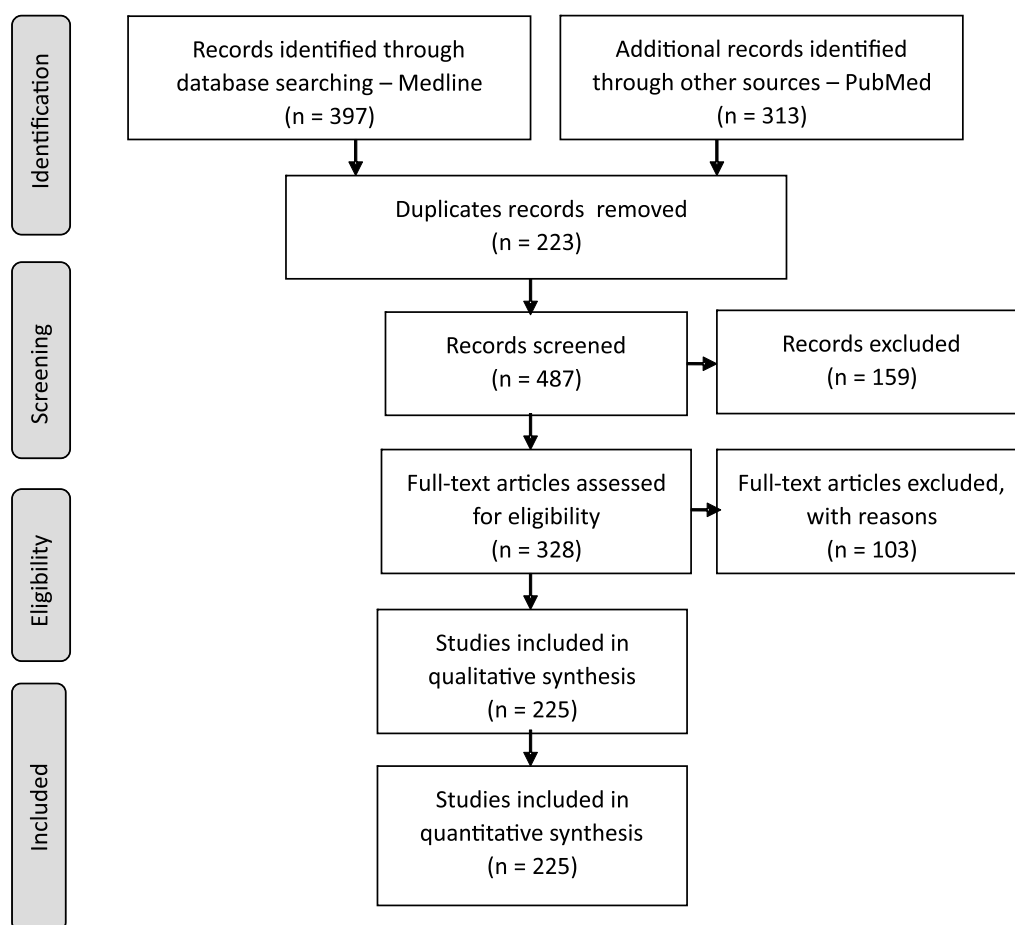
Анализираната популация включва 137 564 пациенти с ревматични заболявания. Систематизирахме научните публикации по видове – оригинални статии, обзори, клинични случаи, коментари, писма до издателите, публикувани официални ръководни документи на научни дружества – национални и международни, и други – резултатите са представени на фигура 2. Най-голям дял от научните публикации – 183 (81.33%), заемат оригинални статии и обзори, на базата на контролирани изпитвания, което придава значимост на данните.

В 133 (59.11%) от анализираниите публикации се открива информация за провеждано лечение само с един БЛП като монотерапия или в комбинация със синтетични болест-модифициращи антиревматични лекарства (DMARDs), разпреде-

on some qualitative indicators [17]. The results are presented in Table 1.

The analyzed population includes 137 564 patients with rheumatological diseases. We categorized the scientific publications by type – original articles, reviews, case reports, comments, letters to the editors, official guidelines of national and international scientific companies published, etc. – the results are presented in Figure 2. Original articles and reviews account for the largest share of scientific publications – 183 (81.33%), based on controlled studies, which makes the data significant.

In 133 (59.11%) of the analyzed publications there was information of treatment with only one BMP as monotherapy or in combination with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), distributed by international nonproprietary name, as

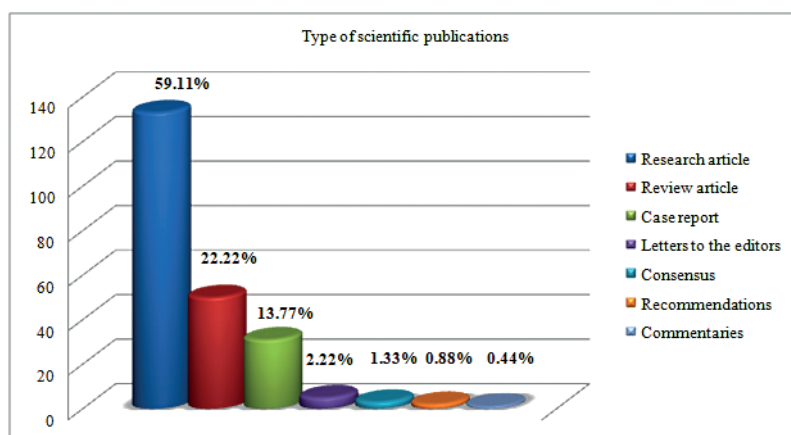


Фиг. 1. Преглед на процеса на търсене – PRISMA блок-схема

Fig. 1. Overview of the searching process – PRISMA flow-diagram

Таблица 1. Инструмент PICOS / Table 1. PICOS framework

Популация (Population)	Интервенция (Intervention)	Сравнение (Comparison)	Резултати (Outcomes)	Дизайн на проучванията (Study design)
Пациенти с ревматични заболявания (Patients with rheumatological diseases)	Фармакологични интервенции в съответствие с критериите на EULAR (Pharmacological interventions in accordance with EULAR criteria) Пациентите да са провеждали лечение поне с един биологичен продукт (Patients should have been treated with at least one biological product)	Плацебо (Placebo) Най-доброто стандартно лечение (The best standard treatment) Всяка фармакологична интервенция в съответствие с критериите на EULAR (Any pharmacological intervention in accordance with EULAR criteria)	Нежелани лекарствени реакции (Adverse events)	Систематични прегледи и мета-анализи (Systematic review and metaanalysis) Ретроспективни обсервационни проучвания (Retrospective observational study) Проспективни обсервационни проучвания (Prospective observational study) Отворени проучвания (Open label study) Кохортни проучвания (Cohort study) Серии от случаи (Case series) Клинични случаи (Case reports)



Фиг. 2. Видове научни публикации
Fig. 2. Type of scientific publications

лени по международно непатентно наименование, както следва – Rituximab е цитиран в 35 научни публикации; Tocilizumab – в 35; Adalimumab – в 23; Ceterolizumab pegol – в 15; Infliximab – в 14; Golimumab – в 10; Abatacept – в 1. В 21 научни публикации се разглеждат биоподобни лекарствени продукти. Данните са представени на фигура 3.

В останалата част от 71 публикации се цитира употреба на най-малко два или повече БЛП – провеждано е последователно или едновременно лече-

follows – Rituximab was mentioned in 35 scientific publications; Tocilizumab – 35; Adalimumab – 23; Certolizumab pegol – 15; Infliximab – 14; Golimumab – 10; Abatacept – 1. 21 scientific publications reviewed biological medicinal products. The data are presented in Figure 3.

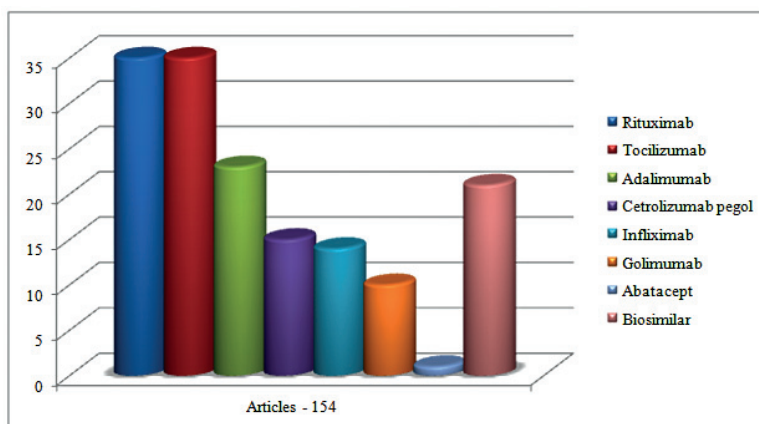
The rest 71 publications mentioned at least two or more BMPs – sequential or simultaneous treatment in combination with or without DMARDs was

ние в комбинация със или без DMARDs. В тази група установихме споменаване 255 пъти на БЛП, както следва: Etanercept – 74 публикации; лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела – 121 публикации; други БЛП – 60 публикации (фиг. 4).

В клиничната практика на държавите, от които произхождат клиничните съобщения, се използват всички налични, разрешени за употреба БЛП. Най-голям брой научни съобщения се откриват за първите три и най-рано разрешени за употреба лекарствени продукти – Rituximab, Infliximab и Etanercept, поради обективния факт, че те са с най-голяма употреба, с тях има най-голям натрупан опит и най-дълга терапевтична експозиция. Най-използваните лекарствени продукти са моноклоналните антитела. Общият брой на лекарствените продукти, посочени във фигура 4, е по-голям от действителния брой на научните публикации (71), защото научните публикации разглеждат повече от един БЛП.

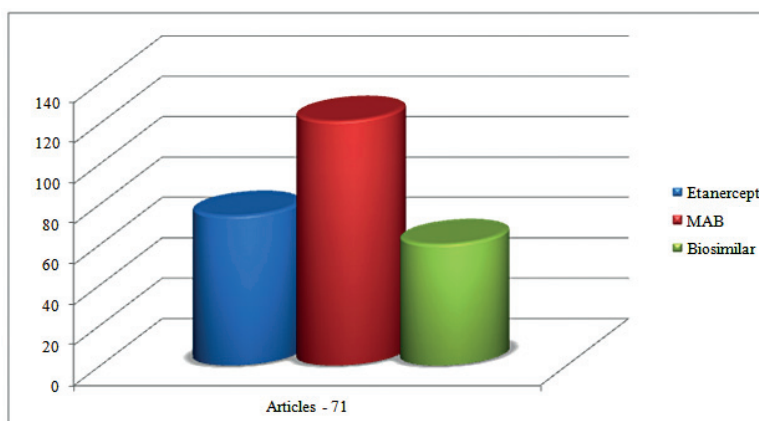
administered. In this group, we found that BMPs were mentioned 255 times, as follows: Etanercept – 74 publications; medicinal products containing monoclonal antibodies – 121 publications; other BMPs – 60 publications (Figure 4).

The clinical practice of the countries of origin of the clinical reports utilizes all available authorized BMPs. The highest number of scientific reports found was reports of the first three and earliest authorized medicinal products – Rituximab, Infliximab, and Etanercept since they have the largest use and experience gained and the longest therapeutic exposure. The most used medicinal products are monoclonal antibodies. The total number of medicinal products listed in Figure 4 is larger than the actual number of scientific publications (71) because scientific publications view more than one BMP.



Фиг. 3. Научни статии, съдържащи информация само за 1 лекарствен продукт и видове лекарствени продукти

Fig. 3. Articles containing information for one medicinal product only and types of medicinal products



Фиг. 4. Научни статии, съдържащи информация за 2 и повече лекарствени продукта и видове лекарствени продукти

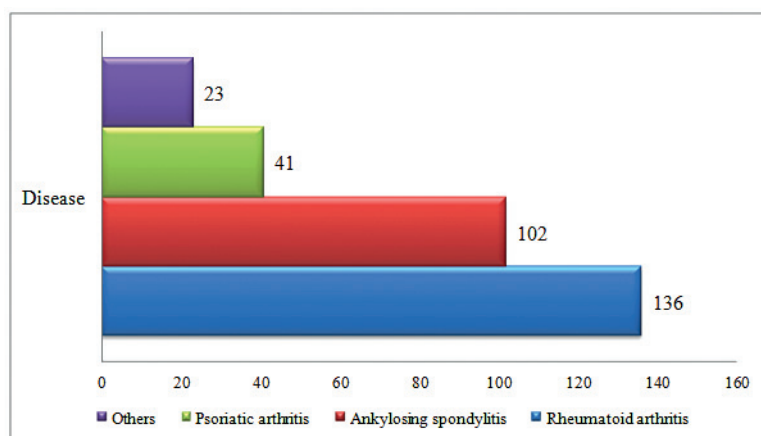
Fig. 4. Articles containing information on two or more medicinal products and types of medicinal products

Обобщени данни за видовете ревматични заболявания представяме на фигура 5. Установихме широк спектър от нозологични единици, при които е прилагано биологично лечение. Интересен е фактът, че биологичните продукти са прилагани както в съответствие с одобрените терапевтични показания, така също и с широко приложение off label, т.е. извън условията на разрешението за употреба. Най-голям дял заемат ревматоидният артрит – 136 позовавания, и анкилозиращият спондилит – 102 позовавания, последвани от псориаатичен артрит – 41. Оформя се четвърта група от единични научни съобщения (23 броя), включваща заболявания като: хроничен артрит при фамилна средиземноморска треска, грануломатоза на Вегенер, васкулити, дерматомиозит, склеродермия, системен лупус еритематозус, полихондрити, спондилоартропатии, васкулити, полимиалгии, синдром на Съогрен и др. Общият брой е по-голям от действителния брой на научните публикации (225), защото някои от тях разглеждат повече от едно заболяване.

В анализираниите научни статии открихме данни за 284 вида НЛР. Най-често съобщаваните са: 1. Инфекции от общ характер, включително сериозни инфекции; 2. Развитие (активиране) на туберкулозна инфекция; 3. Злокачествени заболявания; 4. Инфузионна реакция; 5. Имуногенност; 6. Локална реакция на мястото на приложение; 7. Неутропения; 8. Демиелинизиращи заболявания в т. ч. Мултипла склероза, хепатит В и хепатит С вирусна реактивация и чернодробно увреждане при инфектирани пациенти и псориаатични кожни лезии (индукция или екзацербация на псориазис) и др. локални кожни прояви, в т. ч. екзема и кожен васкулит; 9. Опортюнистични инфекции. Структурирахме докладваните НЛР по вид според системно-органната класификация на MedDRA. Резултатите са представени в таблица 2 и фигура 6.

Figure 5 presents the summarized data of the type of rheumatological diseases. We found a wide range of nosological units, in which certain biological treatment was administered. It is interesting to mention that the biological products have been administered in accordance with the approved therapeutic indications, but a wide off label use has also been established. Rheumatoid arthritis has the largest share – 136 references, ankylosing spondylitis – 102 references, followed by psoriatic arthritis – 41. There is a fourth group of single scientific reports (23 numbers), including chronic arthritis in familial Mediterranean fever, Wegener's granulomatosis, vasculitis, dermatomyositis, scleroderma, systemic lupus erythematosus, polychondritis, spondyloarthropathies, vasculitis, polymyalgia, Sjogren's syndrome, etc. The total number is higher than the actual number of scientific publications (225) because some of publications address more than one disease.

We found data of 284 types of ADRs in the scientific articles analyzed. The most frequently mentioned ADRs are 1. General infections, including serious infections; 2. Development (activation) of tuberculosis infection; 3. Malignancies; 4. Infusion reaction; 5. Immunogenicity; 6. Local reactions at the application site; 7. Neutropenia; 8. Demyelinating diseases including multiple sclerosis, hepatitis B and C viral reactivation and hepatic impairment in infected patients, psoriatic skin lesions (induction or exacerbation of psoriasis), local skin manifestations including eczema and skin vasculitis; 9. Opportunistic infections. We categorized the reported ADRs by type according to MedDRA system organ class. The results are presented in Table 2 and Figure 6.



Фиг. 5. Видове заболявания, разглеждани в научните публикации

Fig. 5. Types of diseases covered in scientific publications

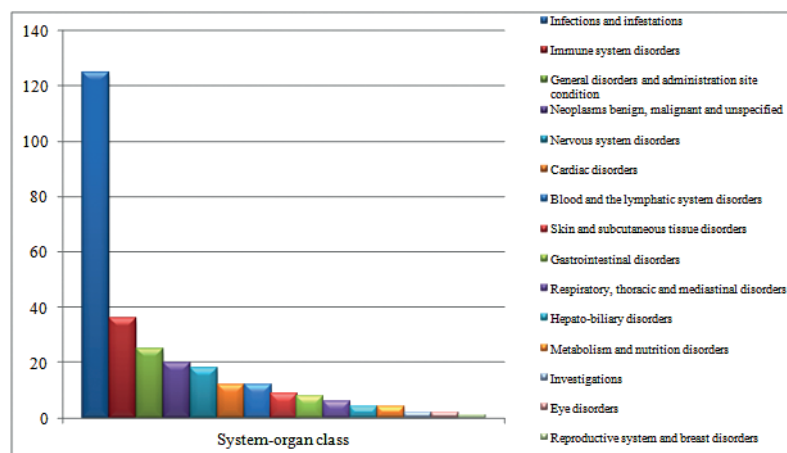
Таблица 2. Видове НЛР и брой доклади по системно-органната класификация на MedDRA, версия 22.1

Table 2. ADR types and number of reports accordingly to MedDRA system organ class, Version 22.1

System-organ class (SOC)	Sub-group	Number of reports
Infections and infestations Total number 125	Opportunistic infections	8
	Tuberculosis (infection with M. tuberculosis)	33
	Non-mycobacterial infections	1
	Bacterial infections	4
	Infections including Serious infections	53
	Myelitis	1
	Sinusitis	1
	Actinomycosis	1
	Histoplasmosis	1
	Leishmaniasis	2
	Toxoplasmosis	1
	Purulent hydradenitis	1
	Pleurisy	1
	Rhinopharyngitis	4
	Skin infection with shingles	2
	Non-typhoid salmonellosis infection	1
	Infection with Listeria monocytogenes	1
Hepatitis B and C viral reactivation and hepatic impairment in infected patients	9	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) Total number 20	Solid tumors	1
	Malignancy	16
	Non-melanoma skin cancer	3
	Lymphomas	6
Blood and the lymphatic system disorders Total number 12	Neutropenia	10
	Aplastic anemia	1
	Pancytopenia	1
Immune system disorders Total number 36	Stimulation of T-cell immune response after additional influenza immunization	1
	Decreased humoral immune response after influenza vaccine with Rituximab treatment	1
	leukocytoclastic vasculitis	1
	Autoimmune skin diseases	1
	Sarcoid-like granulomatosis	6
	Immunogenicity	12
	Anti-TNF α -induced lupus (ATIL)	3
	Serum disease	1
	Subacute lupus	1
	antinuclear antibodies ANA	1
	antiphospholipid antibodies aPL	1
	anti-citrullinated peptide antibodies ACPA	1
	Large granular lymphocytosis	1
	Non-vascular autoimmune meningoencephalitis	1
	Macrophage activation syndrome	1
	Vasculitis	3
Nervous system disorders Total number 18	Herpes simplex viral encephalitis	1
	Demyelinating diseases including Multiple sclerosis	9
	Neuritis of the optic nerve	2
	Progressive multifocalleukoencephalopathy	6

Продължение табл. 2 / Continuation of the table 2

Cardiac disorders Total number 12	Heart failure	3
	Myocardial infarction	1
	Acute coronary syndrome	1
	Cardiovascular incident or cardiovascular events	6
	Cardiac dysfunction	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Total number 6	Non-infectious pulmonary reactions	6
Gastrointestinal disorders Total number 8	Gastrointestinal reactions	7
	Gastrointestinal perforation	1
Skin and subcutaneous tissue disorders Total number 9	Psoriatic skin lesions (induction or exacerbation of psoriasis), etc. local skin manifestations including eczema and skin vasculitis	9
General disorders and administration site condition Total number 25	Infusion reaction	13
	Fatigue	1
	Local reaction at the application site	11
Investigations Total number 2	Indicators of inflammation	1
	Deviations	1
Metabolism and nutrition disorders Total number 4	Weight gain	1
	Deviations in lipid values	3
Eye disorders Total number 2	Retinal necrosis	1
	Uveitis	1
Reproductive system and breast disorders Total number 1	Erectile dysfunction	1
Hepato-biliary disorders Total number 4	Hepatotoxicity	1
	Hepatic events	1
	Transaminase abnormalities	2



Фиг. 6. НЛР по системо-органна класификация на MedDRA, версия 22.1

Fig. 6. ADR on the SOC of MedDRA, version 22.1

В голяма част от научните публикации се използва нестандартизирана терминология за описване на НЛР, която не съответства на дефинициите в Директива 2010/84/ЕС за лекарствената безопасност [18-21]. Установихме 99 такива научни публикации. В 76 от тях термините *нежелано събитие* (adverse event, AEs) и *нежелана лекарствена реакция* (adverse drug

Most scientific publications use non-standard terminology to describe ADR that does not comply with the definitions in Directive 2010/84/EU of pharmacovigilance [18-21]. We detected 99 similar scientific publications. In 76 of these publications, the terms “adverse event” (AEs) and “adverse drug reactions” (ADRs) are used as synonyms. In 20 scientific publications, all ADRs are determined as

reactions, ADRs) се използват като синоними. В 20 научни публикации всички НЛР са определени като сериозни, без да са налице убедителни данни за тяхното характеризирание като такива. В 3 статии открихме термин „нежелани събития, изискващи спешни терапевтични действия“, който по-скоро би трябвало да бъде сериозна НЛР или подозирана неочаквана сериозна нежелана реакция (suspected unexpected serious adverse event, SUSAR). В 19 научни публикации се посочват брой починали пациенти, без да е оценена причинно-следствената връзка с провежданото лечение. Ако имаше данни за причинно-следствената връзка, то тези случаи би трябвало да поставим в групата на сериозните НЛР.

Систематичният преглед обхваща 137 564 пациенти с ревматични заболявания. Нашите изчисления показват, че при 12 979 пациенти са установени НЛР, т.е. при 9,43% от обхваната популация има поне по една НЛР. За съжаление, определянето на честотата на видовете НЛР по системо-органната класификация на MedDRA, версия 22.1, се оказва с много висока степен на отклонение от заложеното стандартно отклонение и доверителен интервал – $p > 1,25$. Стадирането на честотата на НЛР като: много чести (very common ($\geq 1/10$)); чести (common ($\geq 1/100 - < 1/10$)); нечести (uncommon ($\geq 1/1,000 - < 1/100$)); редки (rare ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$)); много редки (very rare ($< 1/10,000$)) и с неизвестна честота (not known), от наличните данни не може да бъде направено.

Вторична цел. Проведохме активно издирване на научни публикации в база данни MEDLINE за периода февруари 2004 г. – ноември 2016 г. по следните ключови думи: възпалителни ставни заболявания, нежелани лекарствени реакции, оценка на риска чрез Монте Карло симулации, лекарствена безопасност. За цитирания период от 12 години открихме общо 111 научни публикации. Научните публикации, третиращи проблема за оценка на риска от изява на НЛР при употреба на лекарствени продукти изобщо при човек чрез метода Монте Карло симулации, са общо 14. От тях само 1 публикация обсъжда приложението на Монте Карло симулации при оценката на риска от НЛР при употреба на БЛП. За съжаление, липсата на данни не ни мотивира да продължим изследователския процес в тази насока.

ОБСЪЖДАНЕ

Проведеният от нас систематичен преглед на научни публикации показва засилен интерес

serious, with no convincing data of their categorization as such. In three articles, we found the term “Adverse events requiring emergency therapeutic actions”, which should rather be serious ADR or suspected unexpected serious adverse events (SUSAR). Nineteen scientific publications stated the number of deceased patients without assessing the causal relation with the ongoing treatment. Where there was any data of causal relation, we put these cases in the group of serious ADRs.

As mentioned above, the systematic review covers 137,564 patients with rheumatologic diseases. Our calculations show that 12,979 patients have ADRs, i.e., in 9,43% of the population there is at least one ADR. Unfortunately, the determination of the incidence of ADR types under MedDRA system organ class, version 22.1, turned out to be a very high degree of deviation from the preset standard deviation and confidence interval – $p > 1,25$. The available data do not allow for staging the incidence of the adverse drug reactions as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) and not known.

Secondary objective. We conducted an active search for scientific publications in the MEDLINE database for the period from February 2004 to November 2016 using the following keywords: inflammatory joint diseases, biological medicinal products, adverse drug reactions, risk assessment by Monte Carlo simulations, pharmacovigilance. Over this period of 12 years, we found a total of 111 scientific publications. There is a total of 14 scientific publications dealing with the risk assessment of ADR occurrence when using medicinal products generally in humans, by Monte Carlo simulations. Of them, there is only one publication discussing the implementation of Monte Carlo simulations in ADR risk assessment when using BMPs. Unfortunately, the lack of data does not motivate us to continue the research process in this direction.

DISCUSSION

The systematic review of scientific publications conducted by us showed increased interest in BMP

към лекарствената безопасност на БЛП. Установихме значима публикационна активност в това отношение. Не можем да подминем обаче обстоятелството, че публикационната активност по отношение на ефикасност и ефективност на БЛП е многократно по-висока. Разпределението на НЛР по системо-органна класификация на MedDRA, версия 22.1, следва предрегистрационните данни, а именно: на първо място, инфекции и инфестации, най-вече за сметка на туберкулозна инфекция, бактериални и вирусни инфекции – най-често хепатити, рекурентни и реактивни възпалителни процеси на различни органи и системи; на второ място, нарушения на имунната система – най-често имуногенност; и на трето място – общи нарушения и ефекти на мястото на приложение. Общата честота на НЛР в обследваната популация съответства на предрегистрационните данни за безопасност на разглежданите БЛП и съответства на публичните данни така, както са описани в кратките им характеристики при разрешаването за употреба, доколкото можем да приемем получените от нас резултати за валидни [1, 22-26]. Установената висока честота на научни съобщения за неоплазми, бенигнени, малигнени и неопределени, не кореспондира с висока честота като НЛР. Високата честота на докладване на такива случаи е по-скоро следствие на повишен интерес към публикуване на случаите с неоплазми като клинични случаи (както сме посочили във фигура 2, клиничните случаи заемат 13,77% от научните публикации), отколкото да е налице статистическа значимост на неоплазмите като НЛР. Затвърждава се впечатлението, че ретроспективните проучвания не са репрезентативни за събиране на данни за НЛР – вероятно при успех от лечението с БЛП, изявата на НЛР по време на лечението загубва своето значение с течение на времето. Проактивното събиране на НЛР чрез проспективни наблюдения очевидно има по-висока доказателствена стойност. Съществена причина за нашия неуспех да определим действителната честота на НЛР е липсата на такива данни в първичната документация – в голяма част от научните публикации честотата се определя с дескриптивни статистически методи, а не по изискванията на регулаторната наука. В 99 от научните статии се използва неправилна терминология. Степента на тежест на НЛР и причинноследствената връзка в почти всички научни публикации е определена клинично и на базата на субективното разбиране, а не чрез утвърдени и признати научно-регула-

safety. We identified significant publication activity in this regard. However, we cannot skip the fact that the publication activity in respect of BMP efficacy and efficiency is many times higher. ADR distribution according to MedDRA system organ class, version 22.1, follows the pre-authorization data, namely: first, infections and infestations, mainly at the expense of tuberculosis infection, bacterial and viral infections – most often hepatitis, recurrent and reactive inflammatory processes of various organs and systems; second, immune system disorders – most often immunogenicity; and third – general disorders and effects at the application site. The overall ADR incidence in the studied population is consistent with the pre-authorization safety data of the BMPs in question and corresponds to the public data as described in their SPCs at the time of their marketing authorizations, as long as we can accept our results as valid [1, 22-26]. The high frequency of scientific reports of neoplasms, benign, malignant, and undetermined, does not correspond to high ADR incidence. The high frequency of reporting of such cases is rather a consequence of increased interest in publishing cases of neoplasms as clinical cases (as indicated in Figure 2, clinical cases account for 13.77% of the scientific publications), rather than the statistical significance of neoplasms as ADRs. The impression is that retrospective studies are not representative of ADR data collection – possibly with the success of BMP treatment, ADR manifestation during treatment loses its significance over time. Proactive collection of adverse drug reactions through prospective observations clearly has a higher probative value. The main reason for our failure to determine the true ADR incidence is the lack of such data in the primary documentation – in many scientific publications, incidence is determined by descriptive statistical methods, not by scientific regulatory requirements. Incorrect terminology is used in 99 of the scientific articles. ADR severity and causal relations in almost all scientific publications have been determined clinically and on the basis of subjective understanding, not through established and recognized scientific and regulatory criteria. Incorrect definition of de-

торни критерии. Неправилното дефиниране на отклоненията по време на лечение с БЛП, които всъщност са НЛР, е друга основна причина, за да не можем да стадираме установените НЛР и нежелани събития. Непознаването и неприлагането на действащото регулаторно право и използването на нестандартизирана терминология за описване на НЛР е сериозна пречка за това.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непознаването на съвременните изисквания за лекарствена безопасност, неточното и неправилно боравене с научнорегулаторната терминология и грешките в съобщаването и публикуването на НЛР в научната литература не позволяват адекватно провеждане на систематични прегледи в тази област. Вероятно, за да се направи адекватен обзор, би трябвало да се работи с много голям набор от ключови думи при литературното търсене, което пък от друга страна ще доведе до отпадане на голям брой научни съобщения, разсейване на резултатите и неточни изводи.

Библиография / Reference

1. European Medicines Agency. MabThera: EPAR – Medicine overview. First published: 30/10/2009. (Cited 2019 May 15). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>
2. Parvova I, Hristov E, Rashkov R, Getov I. Retrospective study of adverse drug reaction in bulgarian population of patient with inflammatory joint diseases treated with biological medicinal products *Revmatologija (Bulgaria)*, 2016, 24 (1) pp. 17-18.
3. Codreanu C, Damjanov N. Safety of biologics in rheumatoid arthritis: data from randomized controlled trials and registries, *Biologics*, 2015, 9, 1-6.
4. Harris, JD, Quatman, CE, Manring, MM et al. How to Write a Systematic Review. *The American Journal of Sports Medicine*, 2014,42(11), 2761-2768. <https://doi.org/10.1177/0363546513497567>
5. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2013.
6. Centre for reviews and dissemination. *Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care*. York: University of York; 2006.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009,6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
8. Shamseer L, Moher D, Clarke M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647.

viations during BMP treatment, which are actually ADRs, is another major reason why we cannot stage the established ADRs and adverse events. The lack of knowledge and non-application of current regulatory requirements and the use of non-standardized terminology to describe ADR is a serious obstacle to do this.

IN CONCLUSION

The lack of knowledge of current pharmacovigilance requirements, inaccurate and incorrect handling of scientific-regulatory terminology, and errors in ADR reporting and publishing in scientific literature do not allow for adequate systematic reviews in this field. Probably, for an adequate overview we should work with a very large set of keywords in the literary search, which in turn would lead to the dropping out of many scientific reports, scattering of results, and inaccurate conclusions.

9. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777-784. doi: 10.7326/M14-2385.
10. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update, *Ann Rheum Dis*. 2015, Published online: 07 December 2015. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337
11. Ramiro S., Gaujoux-Viala C., Nam J.L et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2015,73, 529-535.
12. Smolen J. S., Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, *Ann Rheum Dis*, 2017 Published online: 06 March 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715.
13. Van der Heijde D., Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. (2017) Update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis*, 76, 978-991.
14. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:579. Published 2014 Nov 21. doi:10.1186/s12913-014-0579-0.

15. MedDRA. System Organ Class of MedDRA version 12.0 (Cited 2019 June 30). Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>.
16. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4.03, June 14, 2010), (Cited 2019 June 30). Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-4_QuickReference_8.5x11.pdf.
17. Lewin S, Glenton C, Oxman AD: Use of qualitative methods alongside randomised controlled trials of complex healthcare interventions: methodological study. *BMJ* 2009, 339(b3496).
18. European Commission. Pharmacovigilance. [Cited 2019 May 15]. Available from: http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm.
19. Directive 2001/83/EU of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *OJ Eur Union* (Cited 2019 June 30). Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>.
20. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *OJ Eur Union* (Cited 2019 June 30). Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>.
21. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (Text with EEA relevance). *OJ Eur Union* 348, 31.12.2010, 74-99 (Cited 2019 June 30). Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/84/oj>.
22. European Medicines Agency. Humira: EPAR – Medicine overview. First published: 24/11/2009. (Cited 2019 May 15). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>.
23. European Medicines Agency. Enbrel : EPAR – Summary for the public. First published: 11/09/2009. (Cited 2019 May 15). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>.
24. European Medicines Agency. RoActemra: EPAR – Summary for the public. First published: 18/02/2009. (Cited 2019 May 15). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>.
25. European Medicines Agency. Cimzia: EPAR – Summary for the public. First published: 22/10/2009. (Cited 2019 May 15). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cimzia-0>.
26. European Medicines Agency. Simponi: EPAR – Summary for the public. First published: 20/10/2009. (Cited 2019 May 15). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/simponi>.

Постъпила за печат: 22.10.2019 г.

Submitted: 22.10.2019

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Ива Първова, дм
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Ив. Рилски"
ул. "Урвич" 13
1612 София
тел: +359 2 958 22 81
e-mail: ivaparvova@mail.bg

✉ *Correspondence address:*

Iva Parvova, MD, PhD
Clinic of Rheumatology
UMHAT Sv. Iv. Rilski
13 Urvich St.
1612 Sofia
tel: +359 2 958 22 81
e-mail: ivaparvova@mail.bg