

ПРОБЛЕМА ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ИНТЕРФЕРОНОВ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

И. И. Снегирева¹, Е. Ю. Пастернак¹, К. Э. Затолочина²,
М. А. Дармостукова¹, Р. Н. Аляутдин¹, В. А. Поливанов³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу
обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора,
109074, Российская Федерация, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Статья поступила 21.08.2017. Принята к печати 30.10.2017

Резюме: Статья посвящена проблемам взаимозаменяемости интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза. Проведен анализ 1643 спонтанных сообщений российской базы данных за период с 2009 по 2015 годы, с целью выявления информации о нежелательных реакциях, возникших при замене указанных препаратов. Основная информация о нежелательных реакциях, неэффективности при заменах препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза в рамках одного международного непатентованного наименования начала поступать с 2010–2011 годов. Наибольший удельный вес составили сообщения с «возможной» степенью достоверности причинно-следственной связи. Большая часть спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при замене интерферонов бета-1а и бета-1в содержали информацию о взрослых пациентах. Более половины спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при замене биопрепаратов содержали информацию, которая была отнесена к клинически значимому событию. При замене препаратов интерферонов бета-1а и бета-1в преобладали общие расстройства и нарушения в месте введения, нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани, неврологические нарушения. Показано, что референтный лекарственный препарат переносился хорошо, а замена на воспроизведенный препарат приводила к неэффективности или развитию нежелательных реакций. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что данные спонтанных сообщений целесообразно учитывать при оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза.

Ключевые слова: взаимозаменяемость; интерфероны; спонтанные сообщения; фармаконадзор.

Библиографическое описание: Снегирева ИИ, Пастернак ЕЮ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Поливанов ВА. Проблема взаимозаменяемости интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2017; 5(4): 161–169.

В настоящее время область применения интерферонов крайне широка — от педиатрии, терапии до онкологии. С момента внедрения препаратов интерферонов в клиническую практику накоплен значительный опыт их применения. Основным показанием для назначения интерферона (ИФ) бета остается рассеянный склероз [1]. Клиническая эффективность ИФ в отношении уменьшения рецидивов и замедления прогрессирования заболевания доказана в крупномасштабных исследованиях [2].

Одним из факторов, ограничивающих применение препаратов интерферона в кли-

нической практике, является риск развития широкого спектра нежелательных реакций (НР). Выраженность НР может варьировать и зависит от целого ряда факторов: состава препарата (класс интерферона и вспомогательные вещества, входящие в состав), его происхождения, пути введения, дозы, течения основного заболевания [1]. Кроме того может возникать ряд проблем при замене препаратов интерферонов в течение длительного курса лечения. Концепция взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) подразумевает возможность замены референтного лекарственного препарата на вос-

произведенный или биоаналогичный и направлена на сокращение затрат на лекарственное обеспечение, а также равный доступ каждого человека к качественным, безопасным и эффективным лекарственным препаратам. Согласно российскому законодательству взаимозаменяемым лекарственным препаратом является ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного препарата, имеющий эквивалентный ему качественный и количественный состав действующих веществ, вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [3]. Взаимозаменяемость воспроизведенных ЛП (полученных методом химического синтеза) в целом базируется на биоэквивалентности сравниваемых ЛП, при оценке сопоставимости биологических препаратов невозможно опираться исключительно на критерий биоэквивалентности. Ограниченные возможности прогнозирования клинических свойств биологических молекул, отличающихся сложностью строения, только на основании знаний их физико-химических характеристик обуславливают невозможность применения концепции биоэквивалентности при оценке взаимозаменяемости биологических ЛП [4(7)].

Целью нашего исследования стала оценка проблемы возникновения нежелательных реакций, вызванных при замене препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза в рамках одного международного непатентованного наименования на основании результатов анализа спонтанных сообщений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены спонтанные сообщения (СС) о НР, поступившие в федеральную базу данных спонтанных сообщений о НР за 7 лет — с 1 января 2009 по 31 декабря 2015 года. Критерием включения в анализ было наличие среди подозреваемых в развитии НР следующих ЛП — Интерферон бета-1а, Интерферон бета-1б.

Для анализа были отобраны СС о НР, в которых имелась информация о замене препарата в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН). После этого был проведен детальный анализ отобранных сообщений.

Аналізу подвергались только СС с высокой степенью достоверности причинно-след-

ственной связи (СД ПСС «ЛП–НР») — определенная, вероятная и возможная. Степень достоверности причинно-следственной связи определялась по шкале Наранжо.

Оценивалась динамика поступления СС за указанные годы.

Все замены препаратов с одним международным непатентованным наименованием, но различными торговыми наименованиями, были структурированы следующим образом:

– Референтный ЛП переносится хорошо, замена на воспроизведенный ЛП (ВЛП) приводит к неэффективности или НР;

– Воспроизведенный ЛП 1 переносится хорошо, замена на другой воспроизведенный ЛП 2 приводит к неэффективности или НР;

– Воспроизведенный ЛП переносится хорошо, замена на референтный ЛП приводит к неэффективности или НР;

Проводился анализ серьезности НР. Нежелательные реакции распределялись по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA®.

Для всех анализируемых показателей была выполнена описанная статистика, в зависимости от типа переменной. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Для предотвращения конфликта интересов торговые наименования препаратов были зашифрованы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики поступления СС о НР связанных с заменами биопрепаратов показал, что абсолютное число СС о НР или неэффективности, связанных с заменами ИФ бета-1а и их удельный вес были наибольшим в 2011 году — 24 СС (13,9 %). Абсолютное число СС о НР, либо о неэффективности, связанных с заменами ИФ бета-1б, было наибольшим также в 2011 году — 68 СС (18,3 %), а удельный вес был наибольшим в 2010 году (30,0 %) (табл. 1).

Анализ СД ПСС между НР и применением ЛП в группе биопрепаратов показал, что для всех анализируемых СС вне зависимости от подозреваемого препарата наибольший удельный вес составили сообщения с «возможной» степенью достоверности связи. Удельный вес сообщений с низкой степенью достоверности связи («сомнительная») соста-

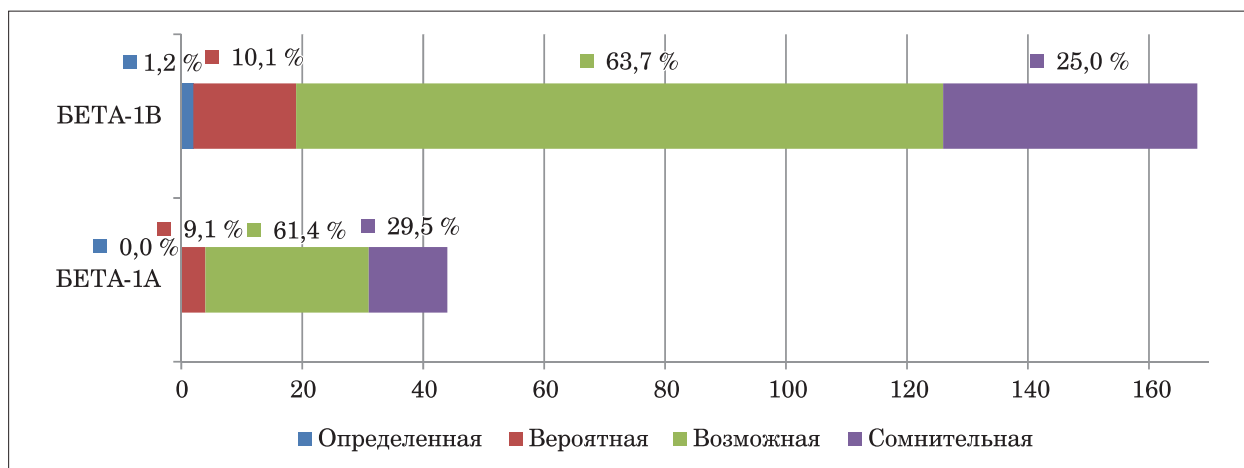


Рис. 1. Степень достоверности причинно-следственной связи между применением ЛПИ и развитием нежелательной реакции

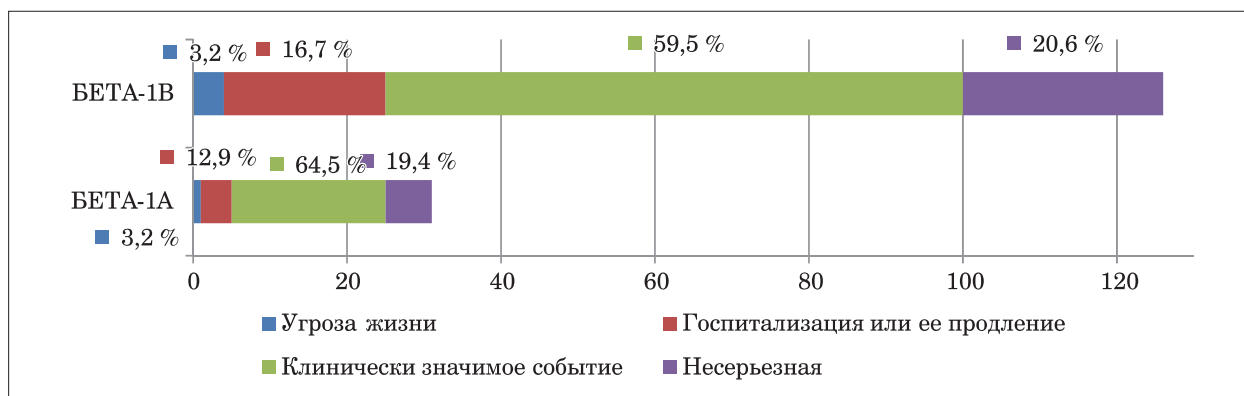


Рис. 2. Распределение по степени серьезности нежелательных реакций биопрепаратов

Таблица 1. Динамика поступления сообщений за исследуемый период времени

ЛПИ	Число СС с заменами (% от СС на препарат) в год						
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
ИФ бета-1а	1 (2,9)	0 (0,0)	24 (13,9)	11 (11,1)	3 (7,5)	2 (7,7)	3 (5,2)
ИФ бета-1b	0 (0,0)	21 (30,0)	68 (18,3)	16 (7,9)	13 (12,6)	24 (13,6)	26 (17,1)

вил 25,0 % при замене ИФ бета-b и 29,5 % при замене ИФ бета-1а (рис. 1).

Как видно из таблицы 2, большая часть СС о НР при замене ИФ бета-1а и бета-1b содержали информацию о взрослых пациентах.

Минимальный возраст составил 9 лет, максимальный возраст — 70 лет, медиана — 38 лет, средний возраст — 38,56 (95 % ДИ 36,73 — 40,39) года.

Анализ серьезности НР (рис. 2) показал, что в СС о НР связанных с заменой препарата преобладали случаи серьезных НР, так 80,6 % (25 СС) составили СС о серьезных НР после замены ИФ бета-1а и 79,4 % (100 СС)

Таблица 2. Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Количество СС (%) о НР при замене препарата	
	ИФ бета-1а	ИФ бета-1в
Младший школьный возраст	1(3,2)	0(0,0)
Старший школьный возраст	2(6,5)	1(0,8)
Взрослые	26(83,9)	109(86,5)
Неизвестно	2(6,5)	16(12,7)
Всего	31(100,0)	126(100,0)

составили СС о серьезных НР после замены ИФ бета-1b (рис. 2).

Более половины СС о НР при замене био-препаратов содержали информацию, которая была отнесена к клинически значимому событию, 3,2 % СС о НР при замене ИФ бета-1a и бета-1b содержали в себе информацию, которая позволила отнести данное сообщение к категории НР, которая представляет «угрозу жизни», за счет проявления неэффективности или недостаточность действия ЛП, и как следствие прогрессирование рассеянного склероза, судорог. Летальных случаев не зарегистрировано (рис. 2).

Нами установлено, что для ИФ бета-1a чаще референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к неэффективности терапии или к развитию НР: 80,6 % (25 СС).

Среди сообщений о НР при замене ИФ бета-1b преобладал вид замен, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР — 62,7 % (79 СС) (табл. 3).

При анализе замен между ИФ бета-1a на ИФ бета-1b не было выявлено достоверных отличий в удельном весе ($p = 0,24$).

Интерферон бета-1a. Анализ 464 сообщений о развитии НР после применения препаратов ИФ бета-1a позволил получить следующие данные. Из указанных 464 сообще-

ний 9,5 % (44 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (табл. 1).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ИФ бета-1a по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 1: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 70,5 % (31 СС), с низкой — 29,5 % (13 СС) сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на ИФ бета-1a за весь период составил 6,7 %.

Большая часть сообщений содержали информацию о НР при замене между препаратами интерферона бета-1a у взрослых — 83,9 % (26 СС), 6,5 % (2 СС) — у пациентов старшего школьного возраста, 3,2 % (1 СС) — у пациента младшего школьного возраста и в 6,5 % (2 СС) — возраст был не указан (табл. 2).

Анализ показал, что в 9,7 % (3 СС) сообщений о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 90,3 % (28 СС) воспроизведенный препарат (табл. 4). Важно отметить, что в сообщениях могла указываться как информация о развитии НР на ВЛП после перехода с терапии референтным препаратом, так и о развитии НР на воспроизведенный препарат с необходимостью последующей замены на референтный ЛП (данные указывались в разделе «Значимая дополнительная информация»).

Таблица 3. Виды замен в группе биопрепаратов

Вариант замены	Количество СС абс.(%, удельный вес СС с данным вариантом замены от общего количества СС на ЛП)	
	ИФ бета-1a	ИФ бета-1b
Референтный ЛП переносился хорошо; Воспроизведенный ЛП был неэффективен или приводит к НР	25(80,6)	44(34,9)
Воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо; Воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР	4(12,9)	79(62,7)
С ИФ бета-1b на ИФ бета-1a, с ИФ бета-1a на ИФ бета-1b	2(6,5)*	3(2,4)*
Всего	31(100)	126(100)

Примечание:* — $p \leq 0,05$ при сравнении числа вида замен ИФ бета-1a с ИФ бета-1b.

Таблица 4. Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименования ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ИФ бета-1a — 1	3	9,7
Воспроизведенный препарат	ИФ бета-1a — 2	26	83,9
	ИФ бета-1a — 3	1	3,2
	ИФ бета-1a — 4	1	3,2

В таблице 5 представлено распределение НР, вызванных заменой интерферона бета-1а, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ИФ бета-1а, в разделе «Описание НР» которых были отмечены общие расстройства и реакциями в месте введения, что клинически проявлялось гриппоподобным синдромом 8,6 % от общего количества НР (6 СС), повышением температуры тела 20 % (14 СС) и реакциями в месте введения: боль — 18,6 % (13 СС), уплотнение — 7,1 % (5 СС), покраснение — 2,9 % НР (2 СС) и зуд — 2,9 % (2 СС).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани проявились миастенией — 7,1 % от общего количества НР (5 СС), миалгией — 7,1 % (5 СС), болью в конечностях — 2,9 % (2 СС) и мышечной скованностью — 2,9 % (2 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение — 11,4 % от общего количества НР (8 СС), судороги — 4,3 % (3 СС).

Неэффективность была описана в 8,6 % от общего количества сообщений о НР (6 СС).

К нарушениям психики были отнесены 2 случая депрессии (2,9 % от общего количества спонтанных сообщений).

Интерферон бета-1b. Анализ 1179 сообщений о развитии НР после применения препаратов ИФ бета-1b позволил получить следующие данные: 14,2 % (168 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (табл. 1).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ИФ бета-1b по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 1: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП-НР» составило 75,0 % (126 СС), с низкой — 25,0 % (42 СС). Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на ИФ бета-1b за весь период составил 10,7 %.

Большая часть сообщений содержала информацию о НР при замене между препаратами интерферона бета-1b у взрослых — 86,5 % (109 СС), 0,8 % (1 СС) — у пациента 17 лет и в 12,7 % (16 СС) — возраст был не указан (табл. 2).

Анализ показал, что в 2,4 % (3 СС) сообщениях о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваем

Таблица 5. Распределение нежелательных реакций по системно-органным классам в группе биопрепаратов

Вид нарушения	Количество НР (%), Удельный вес НР от общего количества НР, вызванных заменой ЛП, %, Удельный вес НР от общего количества СС, вызванных заменой ЛП) на препарат	
	ИФ бета-1а	ИФ бета-1а
Общие расстройства и нарушения в месте введения	37 (52,9/119,4)	178 (62,2/141,3)
Неврологические нарушения	11 (15,7/35,5)	51 (17,8/40,5)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани	14 (20,0/45,2)	39 (13,6/31,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	0 (0,0/0,0)	7 (2,4/5,6)
Неэффективность	6 (8,6/19,4)	0 (0,0/0,0)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	0 (0,0/0,0)	6 (2,1/4,8)
Нарушения со стороны органа зрения	0 (0,0/0,0)	5 (1,7/4,0)
Нарушения психики	2 (2,9/6,5)	0 (0,0/0,0)
Всего	70 (100/-)	286 (100/-)

Таблица 6. Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименования ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ИФ бета-1b — 1	3	2,4
Воспроизведенный препарат	ИФ бета-1b — 2	85	67,5
	ИФ бета-1b — 3	28	22,2
	ИФ бета-1b — 4	9	7,1
	ИФ бета-1b — 5	1	0,8

мый, а в 97,6 % (123 СС) воспроизведенный препарат (табл. 6).

В таблице 5 представлено распределение НР, вызванных заменой интерферона бета-1b, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене интерферона бета-1b, в разделе «Описание НР» которых были отмечены общие расстройства и нарушениями в месте введения, что клинически проявлялось гриппоподобным синдромом 8,4 % от общего количества НР (24 СС), повышением температуры тела 17,1 % (49 СС) и реакциями в месте введения: уплотнение — 14,7 % (42 СС), боль — 11,9 % от общего количества НР (34 СС) и покраснение — 10,1 % (29 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение — 5,9 % от общего количества НР (17 СС), тремор — 3,8 % (11 СС), судороги — 3,5 % (10 СС), нарушение походки — 2,8 % (8 СС) и нарушение чувствительности — 1,7 % (5 СС).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани проявились миастенией — 7,7 % от общего количества НР (22 СС), миалгией — 3,5 % (10 СС) и болью в конечностях — 2,4 % (7 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью — 2,4 % от общего количества НР (7 СС).

К нарушениям со стороны почек и мочевыводящих путей были отнесены 6 случаев возникновения императивных позывов к мочеиспусканию (2,1 % от общего количества НР).

Также наблюдалось 1,7 % от общего количества НР (5 СС) неуточненных нарушений зрения.

Результаты исследования показали, что спонтанные сообщения с информацией о заменах лекарственных препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза в пределах одного МНН поступали, начиная с 2009 года. Основная информация о НР/неэффективности при заменах начала поступать с 2010–2011 годов, когда значительно увеличился общий уровень репортирования в базу данных СС АИС Росздравнадзор. Среди указанных в сообщениях подозреваемых ЛП фигурировали преимущественно воспроизведенные ЛП, что может отражать их более широкое применение и соответственно более частое репортирование о НР.

При анализе информации о заменах ИФ бета-1a на ИФ бета-1b в спонтанных сообщениях (9,5 % и 14,2 % соответственно) нами учитывались только формально документированные сведения в отношении замен в картах извещениях. Вместе с тем, важно отметить, что препараты ИФ бета-1a и ИФ бета-1b, применяемые для терапии рассеянного склероза, входят в перечень лекарственных средств государственной программы «7 нозологий», который формируется в соответствии с МНН лекарственных средств. Возможно, что ряд спонтанных сообщений о развитии НР и неэффективности, поступавших в разные годы (с 2009 по 2015 год), без указания о проведенной замене, был связан с заменой ЛП в рамках одного МНН.

Наибольший удельный вес составили сообщения с «возможной» степенью достоверности причинно-следственной связи. Большая часть СС о НР при замене ИФ бета-1a и бета-1b содержали информацию о взрослых пациентах. Более половины СС о НР при замене биопрепаратов содержали информацию, которая была отнесена к клинически значимому событию, а 3,2 % СС о НР при замене ИФ бета-1a и бета-1b содержали в себе информацию, которая позволила отнести данное сообщение к категории с НР, которая представляет «угрозу жизни», за счет проявления неэффективности и как следствие прогрессирование рассеянного склероза и судорог. Летальных случаев не зарегистрировано.

Установлено, что для ИФ бета-1a референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к развитию НР или неэффективности терапии — 80,6 % (25 СС). Среди сообщений о НР при замене ИФ бета-1b преобладал вид замен, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР — 62,7 % (79 СС).

При анализе замен между ИФ бета-1a на ИФ бета-1b не было выявлено достоверных отличий в удельном весе ($p = 0,24$).

Для разных подозреваемых ЛП превалировали разные виды нарушений. Вместе с тем, при замене препаратов интерферонов распределение НР, вызванных заменой, по системно-органным классам: наибольший удельный вес составили сообщения об общих расстройствах, что клинически проявлялось гриппоподобным синдромом (ИФ бета-1a —

8,6 % от общего количества НР, ИФ бета-1b — 8,4 %), повышение температуры тела (ИФ бета-1a — 20,0 %, ИФ бета-1b — 17,1 %) и нарушениями в месте введения: боль (ИФ бета-1a — 18,6 %, ИФ бета-1b — 11,9 %), уплотнение (ИФ бета-1a — 7,1 %, ИФ бета-1b — 14,7 %), покраснение (ИФ бета-1a — 2,9 %, ИФ бета-1b — 10,1 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают наличие возможных рисков развития НР и неэффективности при замене препаратов интерферона, что требуют осуществление тщательного лекарственного мониторинга терапии в клинической практике. Данные спонтанных сообщений о развитии НР либо неэффективности при замене в рамках одного МНН целесообразно учитывать при оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов интерферонов системного действия для лечения рассеянного склероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Топоров АА, Колбин АС. Нежелательные явления интерферонов системного действия. Безопасность и риск фармакотерапии 2015; 2: 5–11.

2. Лиждвой ВЮ, Оспельникова ТП, Котов СВ. Влияние нейтрализующих антител к интерферону-бета на прогрессирование рассеянного склероза. Альманах клинической медицины 2016; 44 (3): 318–23.
3. Федеральный Закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». [Интернет]. 2017 [дата обращения 21.09.2017]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.
4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Гриф и К; 2013.
5. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерцовский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; (4): 27–31.
6. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2(3): 28–30.
7. Кузьминова ЕА, Остроухова ТЮ, Грачев АВ, Морозова ЕЛ. Тест-система для определения наличия связывающих антител к интерферону бета-1a для клинического применения. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (3): 182–188.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Пастернак Евгения Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук, профессор.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов». Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Затолочина Карина Эдуардовна. Ассистент кафедры Общей и клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора. Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Поливанов Виталий Анатольевич. Директор Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Снегирева Ирина Илларионовна; SnegirevaII@expmed.ru

PROBLEMS OF INTERCHANGEABILITY OF SYSTEMIC INTERFERONS FOR TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

I. I. Snegireva¹, E. Yu. Pasternak¹, K. E. Zatolochina²,
M. A. Darmostukova¹, R. N. Alyautdin¹, V. A. Polivanov³

¹ Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation
² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
«Peoples' Friendship University of Russia»,
Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198, Russian Federation
³ Federal State Budgetary Institution
«Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording
and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor,
Slavjanskaja square 4, bld. 1, Moscow 109074, Russian Federation

Abstract. Problems of interchangeability of systemic interferons for treatment of multiple sclerosis are described. An analysis of 1,643 spontaneous reports existing in the Russian database for the period 2009 to 2015 was made in order to identify information on adverse reactions that occurred after replacement of systemically used interferons. Since 2010–2011 there have been reports on adverse reactions and lack of efficacy caused by the replacement of one systemic interferon for treatment of multiple sclerosis with another one with the same INN. Most of the reports indicated a «possible» degree of reliability of the cause-effect relationship. Most of the spontaneous reports of adverse reactions when replacing interferons beta-1a and beta-1b contained information about adult patients. More than half of the spontaneous reports of adverse reactions contained information on clinically significant events. When interferons beta-1a and beta-1b were replaced, there were mainly general disorders, reactions at the injection site, musculoskeletal disorders and neurologic disorders observed. The reference medication was well tolerated but replacing for a bioanalogous drug resulted in ineffectiveness or development of adverse reactions. The results of the study demonstrated that the data of spontaneous reports are important for making decision on the interchangeability of systemic interferons for the treatment of multiple sclerosis.

Key words: interchangeability, interferons, spontaneous reports, pharmacovigilance.

For citation: Snegireva II, Pasternak EYu, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Polivanov VA. Problems of interchangeability of systemic interferon for treatment of multiple sclerosis. Safety and risk of pharmacotherapy 2017; 5 (4): 161–169.

REFERENCES

1. Toporov AA, Kolbin AS. Adverse events of interferons with systemic effect. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2015; 2: 5–11 (in Russian).
2. Lizhdvoy VYu, Ospelnikova TP, Kotov SV. The effect of neutralizing antibodies to interferon-beta on the progression of multiple sclerosis. Almanac of Clinical Medicine 2016; 44(3): 318–23 (in Russian).
3. Federal Law No. 429-FZ of December 22, 2014 «O vnesenii izmeneniy v federal'nyy zakon «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». [Internet]. 2017 [cited 2017 September 21]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350 (in Russian).
4. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. T. IV. M.: Grif i K; 2013 (in Russian).
5. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2014; (4): 27–31 (in Russian).
6. Romanov BK, Toropova II, Kolesnikova EYu. Medication errors. Risk and drug safety 2014; 2(3): 28–30.
7. Kuzminova EA, Ostroukhova TY, Grachev AV, Morozova EL. Test system for detection binding antibodies to interferon beta-1a for clinical use. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2016; 16 (3): 182–188.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Snegireva II. Head of the Department for Evaluation of Adverse Reactions to MIBPs of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Pasternak EYu. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

Alyautdin RN. Director of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. DSc, prof.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia». Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russian Federation.

Zatolochina KE. Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology. PhD.

Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Centre for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medicinal Products» of Roszdravnadzor, Slavjanskaja square 4, bld. 1, Moscow 109074, Russian Federation.

Polivanov VA. Director of the Centre for Monitoring Effective, Safe and Rational use of Medicinal Products.

CONTACT E-MAIL

Snegireva Irina; SnegirevaII@expmed.ru