

## ДИНАМИКА И ИЗТОЧНИЦИ НА СЪОБЩЕНИЯ ЗА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ СВЪРЗАНИ С COVID-19 ВАКСИНИ В БЪЛГАРИЯ

Б. Кирилов<sup>1,2</sup>, Л. Антонов<sup>1</sup>, Е. Григоров<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Изпълнителна агенция по лекарствата, София, България

<sup>2</sup> Факултет „Обществено здравеопазване“, МУ-Варна, Варна, България

<sup>3</sup> Факултет „Фармация“, МУ-Варна, Варна, България

## DYNAMICS AND SOURCES OF ADVERSE DRUG REACTION REPORTS RELATED TO COVID-19 VACCINES IN BULGARIA

B. Kirilov<sup>1,2</sup>, L. Antonov<sup>1</sup>, E. Grigorov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bulgarian Drug Agency, Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup> Faculty of Public health, MU-Varna, Varna, Bulgaria

<sup>3</sup> Faculty of Pharmacy, MU-Varna, Varna, Bulgaria

### РЕЗЮМЕ

**Цел** Да се проследи и анализира динамиката на съобщенията за нежелани лекарствени реакции на разрешените за употреба COVID-19 ваксини в базата данни на националния компетентен орган в България и да се установи кои са източниците им в нашата страна за периода 01.01.2018 – 31.03.2022 г.

**Материал и методи:** За анализа на съобщенията за НЛР е използвана специализираната база данни на националния компетентен орган в България - Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ), съдържаща информация за всички съобщени нежелани лекарствени реакции за периода 01.01.2018 – 31.03.2022 г.

**Резултати и изводи:** Първото съобщение за НЛР с предполагаема връзка с ваксина срещу COVID-19 (с търговско наименование Comirnaty) е получено в ИАЛ на 27.12.2020 г. в първия ден от началото на ваксинационния процес в България и ЕС.

Броят на съобщенията за НЛР получени след имунизация срещу SARS-CoV-2 в изследвания период е около 2,3 пъти по-голям от броя на съобщенията за НЛР получени след прием на всякакви други лекарства. По-висока активност в съобщаването на НЛР за изследвания период показват пациентите (90% от всички съобщения са подадени от пациенти), което е значително по-високо от предходни периоди. Нарастването на броя на съобщенията за НЛР не е плавно, а се очертават 3 по-големи скока: през месеците февруари, юли и ноември на 2021 г.

**Ключови думи:** динамика, съобщения, нежелани лекарствени реакции, COVID-19 ваксини, България

### SUMMARY

**Objective:** To track and analyze the dynamics of adverse drug reaction reports of authorized COVID-19 vaccines in the database of the national competent authority in Bulgaria – Bulgarian Drug Agency (BDA) and to identify the sources of ADR in our country during the considered time period.

**Material and methods:** For the analysis of ADR reports, the specialized database of the national competent authority in Bulgaria was used, containing information on all reported adverse drug reactions for the period 01.01.2018 - 31.03.2022.

**Results and conclusions:** The first report of an ADR with a suspected connection to a vaccine against COVID-19 (with the trade name Comirnaty) was received in the BDA on 27.12.2020, on the first day of the start of the vaccination process in Bulgaria and the EU.

The number of ADRs reported after SARS-CoV-2 immunization in the period of the study was about 2.3 times greater than the number of ADRs reported after taking any other drugs. Patients showed a higher activity in reporting ADRs for the studied period (90% of all reports were submitted by patients), which is significantly higher than previous periods. The increase in the number of ADR reports is not smooth, but 3 peaks are emerging: in the months of February, July and November of 2021.

**Keywords:** dynamics, reports, adverse drug reactions, COVID-19 vaccines, Bulgaria

### Въведение

Дейностите свързани с лекарствената безопасност, както и всички аспекти на оценка и съобщаване на нежелани лекарствени реакции (НЛР) и проблеми произтичащи от употребата на лекарства са важна част от фармацевтичната регулация.

(1) В България, системата за лекарствена безопасност е регламентирана в Закона за лекарствени продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), глава VIII “Проследяване на лекарствената безопасност” като отговорността за организацията и поддържането на тази система е вменена на

Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) (чл. 183, ал. 1). (2) В чл. 183-194б са регламентирани задълженията на ИАЛ, медицинските специалисти, притежателите на разрешения за употреба и спонсорите на клинични изпитвания при съобщаването на подозираните НЛР, а чл. 194в-194ж регламентира задълженията на горните субекти при обмяната на информацията в системата EudraVigilance. (3) ЗЛПХМ се позовава на Регламент (ЕС) № 520/2012 относно съдържанието и редът за поддържането на основната документация на системата за проследяване на лекарствената безопасност. (4)

Доскоро в България се наблюдава ниска степен на докладване на нежелани лекарствени реакции (5), като през последните няколко години тази тенденция започва да се променя във възходяща посока. (6) Основните начини за съобщаване на подозирани НЛР в България включват следните възможности (7):

1. Чрез попълване на Формуляр за съобщение за НЛР и изпращането му в ИАЛ.
2. Директно попълване на on-line на формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти, достъпен на интернет страницата на ИАЛ.
3. Чрез писмо до ИАЛ в свободен текст или чрез обаждане по телефон, в което се предоставя описание на наблюдаваната нежелана реакция.

За да бъде прието за валидно дадено съобщение за НЛР е необходимо то да съдържа следната минимална информация: данни за лекарствен продукт, нежелана лекарствена реакция, пациент и съобщител. (8) Липсата на информация макар и по едно от тези полета прави съобщението невалидно. Правилното и подробно описание на всички известни данни в съобщението е важно за определяне на причинно-следствената връзка между наблюдаваната НЛР и употребата на подозирания лекарствен продукт. (9)

Промените в Европейското законодателство по лекарствена безопасност през 2012 г. правят пациентите активни участници в системата по фармаковигиланс (проследяване на лекарствената безопасност) чрез правото им директно да докладват НЛР към регулаторните органи. Въвеждането в практиката на законовите промени е предизвикателство пред регулаторните институции, тъй като съобщенията за нежелани реакции от пациенти имат специфични характеристики. (10)

Целта на настоящата публикация е да се проследи и анализира динамиката на съобщенията за нежелани лекарствени реакции на получилите разрешение за употреба COVID-19 ваксини в базата данни на националния компетентен орган в България за периода 01.01.2018 – 31.03.2022 г. и да се установят основните източници на съобщения за НЛР в нашата страна за разглеждания времеви период.

**Материали и методи:**

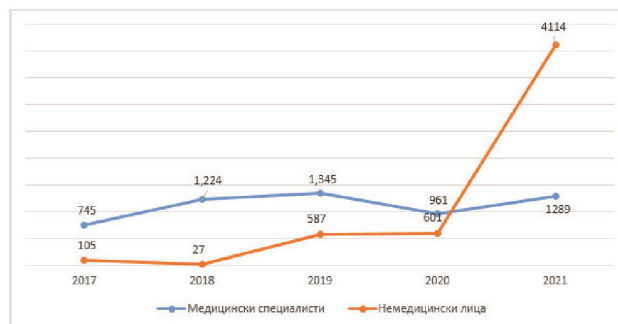
Информация за съобщенията за НЛР е получена от специализираната база данни на националния компетентен орган в България (ИАЛ), съдържаща данни за всички съобщени нежелани лекарствени реакции за периода 01.01.2018 – 31.03.2022 г. в България. Допълнително са ползвани и данни от единната информационна система за броя на поставените в страната ваксини по вид на ваксината. Извършен е описателен анализ на

динамиката в броя на съобщените НЛР за изследвания период, и на структурата на съобщенията според вида на източниците.

**Резултати:**

В ИАЛ постъпват спонтанни съобщения директно от лекари и пациенти или чрез съответния притежател на разрешение за употреба (ПРУ). Данните за 5-годишен период от 2017 г. до 2020 г. показват тенденция за увеличаване на броя на съобщенията от пациенти. През 2021 г. НЛР съобщени от пациенти е пет пъти по-висок спрямо предходната година - от 601 съобщения от пациенти (2020 г.) на над 4000 през 2021 г. (фиг 1).

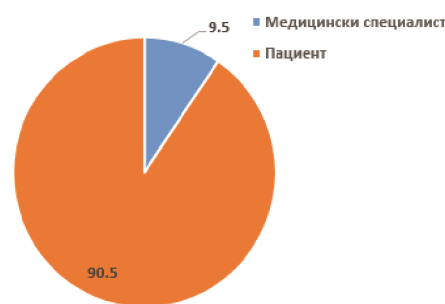
Фиг. 1. Брой съобщения за НЛР според източника на информация



Базата за нежелани лекарствени реакции на ИАЛ съдържа общо 4068 съобщения свързани с ваксини срещу COVID-19 постъпили за периода 01.01.2018 – 31.03.2022 г.

По отношение на ваксините срещу COVID-19 директните спонтанни съобщения към ИАЛ са 2610 за разглеждания период от територията на България, а тези подадени към ПРУ са 1472. Първичният източник при 3687 от тези съобщения е пациент, а при 395 – медицинско лице (фиг. 2).

Фиг. 2. Структура на съобщенията за НЛР според източника на информация



Съществуват отделни формуляри по образец, публикувани на страницата на ИАЛ, които са различни в зависимост от това дали се попълват от пациента или от медицински специалист (включително болничен/ клиничен персонал), а също и от начина на комуникация: телефон или електронна поща. Част от съобщенията са получени от мрежата за фармакологична безопасност EVWEB.

Броят на съобщенията получени по различните пътища е даден в Табл. 1:

Таблица 1. Брой на съобщенията според пътя на постъпване (вкл. дублирани съобщения)

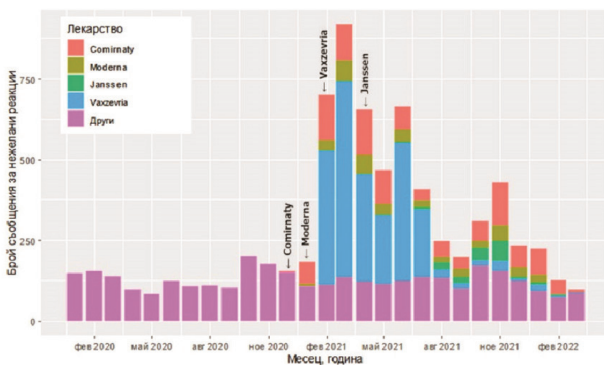
Начин на съобщаване на НЛР	Брой съобщения
Формуляр - пациент	2076
EVWEB	1482
Формуляр - медицински специалисти	268
Телефон	241
Електронна поща	9
Писмо	6
<b>Общо</b>	<b>4082</b>

По-голямата част от съобщенията са постъпили чрез попълване на формуляр за пациенти на страницата на ИАЛ (n=2076) и чрез EVWEB (n=1482). Спрямо тях, броят на съобщенията, постъпили по останалите пътища (формуляри за медицински специалисти, по телефон, чрез електронна поща и чрез писма), е малък (n=533). В бройките са включени и дублираните съобщения, тъй като най-често дублирането на съобщението се дължи на факта, че то постъпва по два или повече различни пътища.

Като сериозни са означени нежеланите лекарствени реакции в 514 съобщения, а като несериозни – в 3554 съобщения.

Първото съобщение за НЛР с предполагаема връзка с ваксина срещу COVID-19 (с търговско наименование Comirnaty) е получено в ИАЛ на 27.12.2020 г. в първия ден от началото на ваксинационния процес в България и ЕС. Динамиката на постъпване на съобщения в базата данни за НЛР на ИАЛ по месеци е изобразена на фиг. 3:

Фигура 3. Брой на съобщенията за НЛР по потенциална причина и месеци, Януари, 2020- Март 2022 г.



Изобразени са постъпилите в базата данни на ИАЛ съобщения за периода 01.01.2020 -31.03.2022 г. Броят на съобщенията за НЛР от всякакви други лекарства (не COVID-19 ваксини) леко се повишава през есенно-зимните месеци (октомври до декември), което е очаквано във връзка с повишената употреба на лекарства в пика на сезонните епидемии от вирусни респираторни заболявания през този период.

На фона на почти постоянен брой съобщения за НЛР от други лекарства се наблюдава рязко нарастване на тези, които докладващите свързват

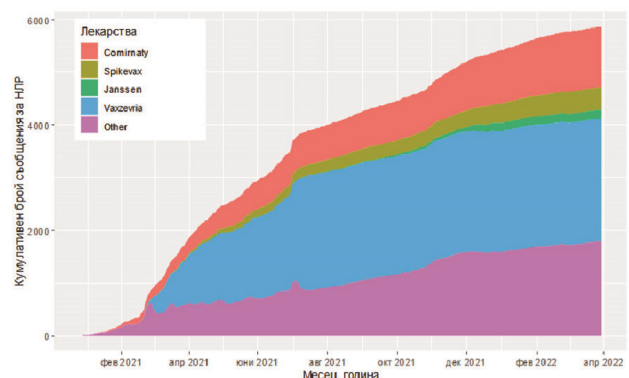
с поставени COVID-19 ваксини, започвайки от Comirnaty и Spikevax през януари 2021 г., с рязък скок през следващия месец и достигайки пик през март 2021 г. В периода март до юли 2021 г. съобщенията за НЛР от Vaxzevria (ваксината на фармацевтичната компания AstraZeneca) доминират, като в по-голямата част от периода техният брой е по-голям от сбора на всички други съобщения за НЛР (лекарства + не-Vaxzevria COVID-19 ваксини).

От октомври 2021 г. до януари 2022 г. се наблюдава втори пик на съобщаване на НЛР, което може да се дължи на повишената степен на ваксиниране при въвеждането на зелен сертификат на 19.10.2021 г. В този период делът на Vaxzevria силно намалява и основните НЛР са от Comirnaty и Jcovden (ваксината на фармацевтичната компания Janssen). Към месец март 2022 г. делът на НЛР от COVID-19 ваксини намалява до 13% спрямо общия брой НЛР съобщени през този месец, което най-вероятно е свързано със силно пониженото ниво на имунизация.

Месецът с най-много съобщения за НЛР от Vaxzevria е същият, в който поставянето на тази ваксина е временно преустановено. На 12.03.2021 г. е издадена заповед за временно спиране на ваксината на AstraZeneca във връзка със започнала проверка на Европейската агенция по лекарствата /EMA/, както и писмо от Регионална здравна инспекция Пловдив, за случай на сериозна нежелана реакция след приложение на първа доза от ваксината. Въпреки, че една седмица по-късно, от 19.03.2021 г. ваксинацията с Vaxzevria е възобновена, интересът към Vaxzevria силно намалява като предимно се прилагат иРНК ваксини. От месец май 2021 г. започва ваксинация и с ваксината Jcovden (на фармацевтичната компания Janssen). Съобщенията за НЛР свързани с Vaxzevria, обаче, продължават да доминират чак до юли 2021 г., което може да се дължи на по-големия брой по-късно проявяващи се системни реакции, характерни за Vaxzevria.

Кумулативният брой на съобщенията за НЛР свързани с наличните COVID-19 ваксини по месеци, за периода 27.12.2020 – 31.03.2022 г. е представен на Фиг. 4.

Фигура 4. Кумулативен брой съобщения за НЛР, по месеци и вид на лекарствените средства



**Обсъждане:**

Представената динамика на съобщенията за НЛР при ваксини, получили разрешение за употреба и използвани при битката с COVID-19, която се наблюдава в България е съпоставима с данните в публикувани научни прегледи от други страни по света.

Броят на съобщенията за НЛР след ваксинация зависи, както от активността при поставяне на ваксини за конкретен период, така и от публично достъпните данни за безопасност.

Въведената през 2012 г. възможност за спонтанно докладване на нежелани лекарствени реакции директно от пациенти е предпоставката за значително увеличаване на базата данни на ИАЛ свързана с проследяване на лекарствена безопасност. Пациентите, които са основен източник на съобщения за НЛР след ваксинация срещу COVID-19 осигуряват по-висока представителност на данните, което позволява по-надеждната им съпоставка с официалната продуктова информация на ваксините.

**Изводи:**

Броят на съобщенията за НЛР получени след имунизация срещу SARS-CoV-2 в изследвания период е около 2,3 пъти по-голям от броя на съобщенията за НЛР получени след прием на всякакви други лекарства. По-висока активност в съобщаването на НЛР за изследвания период показват пациентите (90% от всички съобщения са подадени от пациенти), което е значително по-високо спрямо предходни периоди. Нарастването на броя на съобщенията за НЛР не е плавно, а се очертават 3 по-големи скока: през месеците февруари, юли и ноември на 2021 г.

**Литература:**

1. Костов Е, Белчева В, Григоров Е. Лекарствена регулация – история, настояще и бъдеще. Сборник доклади и резюмета от 13-та юбилейна сесия на МК-Плевен. 2014;112–29.
2. НС. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина. 2007.
3. Гетова В, Гетов И. Проучване и анализ на данните за общата рамка на системата за проследяване на лекарствена безопасност в ЕС. Годишник по болнична фармация. 2016;2(1):20-25.
4. Европейска комисия. Регламент за изпълнение (ЕС) No 520/2012. р. 21.
5. Стойнева В, Лебанова Х, Григоров Е. Характеристика на факторите, обуславящи ниската степен на докладване на нежелани лекарствени реакции в България. Здравна политика и мениджмънт. 2011;11(4):97–102.
6. Getova VI, Georgiev SR, Stoimenova AN, PetkovaGeorgieva ES. Bulgarian Experience with Adverse Drug Reaction Reports from Patients and Consumers – Retrospective Data-base Study. Folia Med (Plovdiv) [Internet]. 2018 Sep 1;60(3):447–53.
7. Петрова Г, Петкова В, Гетов И, Стоименова А, Савова А, Манова М, и кол. Социална фармация и фармацевтично законодателство. Инфофарма ЕООД; 2017. 360 с.
8. Lebanova H, Getov I. Patient reporting of adverse drug events - a narrative review. Scr Sci Pharm. 2014 Jun 30;1(1):14-18.
9. Гетов И, Насева Е, Григоров Е, Лебанова Х. Основи на фармакоепидемиологията. София: ЕкоПринт; 2013. 203 с.
10. Гетова В, Стоименова А, Георгиев С. Европейското законодателство за проследяване на лекарствената безопасност – анализ на съобщения за нежелани лекарствени реакции от пациенти и потребители. Социална медицина. 2017;25(2–3):56–9.

**Адрес за кореспонденция:**

Маг. фарм. Богдан Кирилов

e-mail: bogdankirilov@abv.bg