

Борис Романов

Безопасность ковидных вакцин

18+

Борис Константинович Романов

Безопасность ковидных вакцин

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=67698846

SelfPub; 2022

Аннотация

Доклад "Безопасность ковидных вакцин" – представлен на V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli posere!» 19 мая 2022 г. и на VIII Всероссийском конгрессе "Вотчаловские чтения" 26 мая 2022 г.

Автор доклада – Романов Борис Константинович, заведующий кафедрой фармакологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук.

В доклад включены материалы из вакцинного трекера и из двух баз данных по фармаконадзору (ВОЗ и Европейского Союза) по состоянию на 2020-2022 гг.

Представлены сведения о ковидных вакцинах, особенностях оценки их безопасности и о результатах этой оценки (на май 2022 г.) – количественных и качественных.

Даны рекомендации для врачей прививочных кабинетов, клинических фармакологов, отраслевых экспертов, регуляторов и специалистов по фармаконадзору.

Доклад рассчитан на широкий круг читателей, интересующихся фармаконадзором и профилактикой ковидной инфекции.

Борис Романов

Безопасность

КОВИДНЫХ ВАКЦИН

Часть 1. Введение

Уважаемые коллеги, тема моего доклада – безопасность вакцин для профилактики COVID-19 (ковидные вакцины).

Это самая актуальная и наукоемкая проблема глобального фармаконадзора в 2020-2022 годах.

Мы рассмотрим оценку безопасности всех ковидных вакцин, но особое внимание уделим вакцинам, зарегистрированным в России и в других странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Материалы для этого доклада – это обобщенная информация из трех глобальных баз данных для ковидных вакцин по состоянию на конец мая 2022 года: Трекер ковидных вакцин; База данных Уппсальского центра Программы мониторинга ВОЗ; База данных европейского фармаконадзора.

Итак, рассмотрим ковидные вакцины и особенности оценки их безопасности.

Часть 2. Ковидные вакцины

Если мы обратимся к трекеру ковидных вакцин – это ресурс trackvaccines.org, то увидим, что с 18 мая 2022 года он

выводит при запросе из России надпись Country not allowed (Россия не одобрена).

Если у вас все же получится туда зайти, то можно увидеть там такую статистику: на сегодняшний день в 197 странах мира одобрено 38 ковидных вакцин. Из них 10 вакцин – одобрено ВОЗ, это примерно каждая 4-я вакцина.

Все вакцины для профилактики COVID-19 делятся на 2 типа, они все описаны в вакцинном трекере:

1-й тип – цельновирсионные ковидные вакцины. В этом типе – два подтипа: инактивированные и живые аттенуированные ковидные вакцины.

2-й тип – ковидные вакцины, содержащие какой-либо компонент коронавируса. Это уже 6 подтипов ковидных вакцин. Больше всего среди них – векторных вакцин: реплицирующих и не реплицирующих.

Все одобренные ковидные вакцины включены в регуляторный классификатор MedDRA для центра мониторинга ВОЗ в Швеции, в городе Уппсала (база данных VigiBase). Внутри MedDRA все ковидные вакцины входят в классификационную группу J07BX – Other viral vaccines (Другие вирусные вакцины).

Вакцины, разработанные и производимые в России – не получили в ВОЗ международных непатентованных наименований, поэтому они включены в MedDRA под своими группировочными и коммерческими наименованиями.

Прежде всего это векторные вакцины группы Гам-Ко-

вид-Вак (с их экспортным названием Спутник V и Спутник Лайт). Это и другие российские вакцины, в том числе классическая инактивированная ковидная вакцина (КовиВак) от Института Чумакова, одобренная в 3 странах и другие вакцины.

В России и в других странах разработаны также протеиновые ковидные вакцины (по-русски их называют пептидными). В России это ЭпиВакКорона, одобренная в 4 странах, Аврора-КоВ и Конвасэл.

В странах ЕАЭС, кроме того, одобрены и другие вакцины, в том числе РНК-овые: от Пфайзер (в Армении и Казахстане).

Всего в России на май 2022 года было одобрено 6 ковидных вакцин, в Казахстане – 9, в Беларуси – 4, в Армении – 6 вакцин, в том числе векторная вакцина от Астра Зенека (модифицированный вектор аденовируса шимпанзе).

Многие страны проводят клинические исследования новых ковидных вакцин. На сегодняшний день в 75 странах мира проведено или проводится 700 клинических исследований для одобренных вакцин для профилактики COVID-19. Кроме того, на сегодняшний день проводятся клинические исследования 197 вакцин-кандидатов.

Всего в жизненном цикле (от разработки до клинической практики) на сегодня уже более 230 ковидных вакцин разной степени разработки.

В России наиболее широко используются вакцины Инсти-

туда имени Гамалеи. Это наиболее известные российские ковидные вакцины за рубежом: аденовирусные векторы Ad26 и Ad5. В отличие от вакцины АстраЗенека, это генетически модифицированные штаммы аденовирусов человека, а не шимпанзе.

Согласно данным трекера вакцин: Спутник V зарегистрирован в 74 странах и сейчас по нему проводится 24 клинических исследования в 7 странах мира.

Спутник Лайт зарегистрирован в 26 странах, по нему проводится 6 исследований в 2 странах. Это все – открытые данные из трекера вакцин.

Часть 3. Оценка безопасности

Прежде чем перейти к данным Уппсальского центра Программы мониторинга ВОЗ, следует остановиться на особенностях оценки безопасности вакцин.

Безопасность препарата – это отношение его пользы к риску его применения. Это относится и к вакцинам. Оценку безопасности вакцин регламентируют постоянно обновляющиеся нормативные документы и руководства. Только они имеют юридическую силу и только их использование указывает на профессионализм проводящего оценку отношения пользы и риска для вакцин.

В России эту оценку проводят Региональные иммунологические комиссии. Это одно из ключевых звеньев системы. Ему предшествует врачебное звено – у которого тоже очень

важная, иницирующая роль во всей этой системе.

Иммунологические комиссии проводят оценку информации от врачей после вакцинации вне рамок клинических исследований. В клинических исследованиях – оценку проводит комитет по оценке клинических данных. А далее, в любом случае эту их оценку переоценивают в системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) или организации разработчика. Это они решают, что показать регуляторам и потребителям.

Не может быть никакой самодеятельности, все должно быть валидировано и унифицировано. Иначе мы будем оценивать неизвестно что и неизвестно как.

В любом случае, если препарат применялся в соответствии с инструкцией, то юридическая (вплоть до уголовной), материальная и репутационная ответственность за проблемы с безопасностью лежит на ДРУ препарата. А внутри этой организации ДРУ – на генеральном директоре и уполномоченном лице по фармаконадзору, которые несут персональную ответственность за проблемы с безопасностью и на уполномоченном по качеству (если проблема – в качестве). Ошибки, незнание – могут обходиться им и пациентам очень дорого.

Существуют базовые различия терминологии фармаконадзора для вакцин по сравнению со всеми остальными готовыми лекарственными средствами (ГЛС).

Обратите внимание – в отношении фармаконадзора вак-

цин используется другая терминология и отличающийся понятийный аппарат фармаконадзора. Не такой, как для ГЛС. Это представляет сложность даже для тех, кто имеет личный опыт вдумчивого кодирования по MedDRA при оформлении извещений о случаях побочного действия.

Неправильно использовать для вакцин обычный фармаконадзорный термин Нежелательное явление (НЯ). Специалисты по безопасности вакцин так не говорят. Следует применять термин Побочное проявление после иммунизации (ПППИ).

Также не следует использовать в отношении вакцин фармаконадзорный термин Нежелательная реакция (НР). Вместо него следует применять два других термина:

- 1) Несерьезная нежелательная реакция (ННР) – непродолжительное и не тяжелое ПППИ, описание которого включено в Инструкцию по медицинскому применению;
2. Поствакцинальное осложнение (ПВО) – это то, что выходит за рамки ожидаемого и допустимого по степени выраженности или по своей продолжительности.

То, что нельзя отнести ни к ННР ни к ПВО – обозначают термином Пост-инъекционные осложнения (ПИО), которые возникают не в связи с действием самой вакциной, а в связи с техническими манипуляциями при вакцинации, при ее инъекционном введении.

Также не следует использовать устаревший термин Нежелательная побочная реакция (НПР). Это термин – уродли-

вая химера: из НР и Побочного действия. Он не должен использоваться. В нем смешано побочное действие препарата и реакцию организма на это действие.

Не следует использовать термин Нежелательная лекарственная реакция (НЛР). Это непрофессионально. Это неточный, сокращенный, прямой и бездумный перевод распространенного англоязычного термина Adverse Drug Reaction. НЛР – звучит не по-русски. Есть побочное действие лекарственных средств и есть реакция организма на это побочное действие, которая может быть нежелательной (не обязательно).

То есть, правильно, полностью, надо говорить так – Нежелательная реакция на лекарственный препарат. Или сокращенно – Нежелательная реакция (НР). Но не для вакцин, и не НЛР или НЛР.

Общим и для вакцин и для ГЛС является использование термина Непредвиденный. Но только в сочетании с правильно используемыми соответствующими обозначениями побочного действия для соответствующих лекарственных средств.

Непредвиденные состояния – это состояния, не описанные в Инструкции по медицинскому применению (ИМП) препарата или в документации его клинического исследования (Протокол исследования и Брошюра исследователя).

Существует также своя специфика в оценке степени достоверности причинно-следственной связи между вакцина-

цией и возникновением побочного действия. Для ГЛС существуют общие, хорошо известные подходы к оценке этой степени – это шкала Наранжо и шкала ВОЗ. Но в отношении любых вакцин – их использование сразу выявляет непрофессиональность. В этих случаях во всем мире используется руководство ВОЗ, в котором эта оценка проводится именно для вакцин и она там более дифференцирована, разбита на несколько подуровней, обозначаемых латинскими цифрами.

В России в качестве Методических рекомендаций по выявлению, расследованию и профилактике ПППИ, утвержденных Минздравом России в 2019 года (соавтором которых я являюсь) – используется перевод на русский язык первой редакции ВОЗовского руководства.

Но сейчас во всем мире, не только в странах с развитыми регуляторными системами (ICH-зона), но и в профессиональной среде в России – используется уже вторая версия этих ВОЗовского документа, исправленная и дополненная.

Более того, для некоторых особых ситуаций, например, для оценки тромбоза с тромбоцитопенией после вакцинации от ковида – во всем мире используются еще более специализированные ВОЗовские и другие руководства, которые заточены именно на такие ситуации.

Часть 4. Специфика оценки вакцин

Важная проблема оценки безопасности вакцин – это плохая приспособленность для вакцин классификатора

MedDRA в его нынешнем переводе на русский язык. Это термины, которые должны использоваться в фармаконадзоре и которые должны быть указаны в новых российских ИМП в разделе Побочное действие и в других разделах. Здесь есть сложности и с переводом и с использованием. Врачи, видимо по привычке, часто пытаются использовать для оценки нежелательных фармаконадзорных событий неподходящий для этого инструмент – Международный классификатор болезней (МКБ).

Далее – клинические фармакологии тоже могут попадать в эту ловушку при дальнейшем оформлении данных и даже при ее реконсилляции.

Эта порочная привычка использовать МКБ вместо MedDRA напрочь рушит всю последующую цепочку расследования фармаконадзорного случая.

Но для России в этом есть и позитивный момент, потому что MedDRA в нынешнем российском переводе – не очень приспособлена к вакцинам.

Далее MedDRA используется еще и для составления текстов ИМП, в том числе – для ИМП, обобщенных для всех МНН. В странах ICH-зоны такие инструкции называются SMPC, а в странах ЕАЭС их называют ОХЛП (Общие характеристики лекарственных препаратов).

В Великобритании SMPC выложили в открытый доступ и их можно посмотреть на ресурсе medicines.org.uk.

Все термины MedDRA – понятны практикующим врачам.

Но есть нюансы. В России и других странах ЕАЭС обычно используется перевод на русский язык 21-й версии MedDRA от 2019 года. Валидировали этот перевод – используя МКБ 10-го пересмотра.

А сегодня во всем мире используется уже не 21-я, а 25-я версия МедДры. Да и МКБ – уже 11-го пересмотра. То есть у нас – устаревший инструмент оценки.

В российском переводе MedDRA сейчас используется 75 тысяч 787 терминов верхнего и нижнего уровня. Их можно увидеть во второй версии Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора, которая продолжает развиваться, была дополнена недавно пакетным режимом ввода, но еще остается перегруженной для ручного ввода.

В этой старой версии перевода MedDRA на сегодняшний день и работает весь российский фармаконадзор в системе АИС Росздравнадзора и там эти старые и не всегда корректные для вакцин и не только термины – надо как-то приспособить.

Вот для любых вакцин – их бывает очень сложно приспособить, а некоторых важных вакцинных терминов – там просто нет. Например, нет базового термина Постинъекционные осложнения, который прописан во всем мире и в России во всей последующей нормативке и рекомендациях, вместо него есть термин высокого уровня Послепроцедурное осложнение.

Если термин в MedDRA врачом не находится, то ему при-

ходится выбирать что-то хоть отчасти похожее. Могут быть ошибки или ему приходится описывать состояние вручную в комментарии.

А затем, при реконсиляции – другим врачам придется пытаться осмыслить и унифицировать указанное, хоть как-то. На самом деле часто указывают такое, что осмыслить невозможно. А система ввода данных через ЕМИАС и ЕИСЗ – не всегда позволяет найти источник первичных данных и обратиться к нему за уточнением.

Это очень сложная ситуация на самом деле – отличающаяся от всего мира расхождением терминов или их творческое объединение. Мы на этом можем терять сигналы по безопасности. Весь мир может терять фармаконадзорные сигналы на этом.

Часть 5. Глобальные данные

Клиническим фармакологам хорошо известна открытая часть самых первых, начальных и иногда не самых главных, но более-менее известных этапов длинной цепочки оценки безопасности вакцин для профилактики COVID-19. Используя открытые источники данных, вы скорее всего сможете обнаружить информацию про эти этапы.

Известно 2 группы источников данных по безопасности ковидных вакцин:

- 1). Клинические данные. В 2020 и 2021 годах клиника была и остается до сих пор основным источником более-менее

надежных и качественных данных по безопасности и эффективности ковидных вакцин.

2). Данные пострегистрационного мониторинга. Это классический фармаконадзор, который еще 10 лет назад отбрыкивался от клинических данных почти везде в мире. С середины 2021 года он дает сопоставимые, а иногда и превосходящие по объему (но не по качеству) данные по безопасности.

Спонтанные сообщения на ковидные вакцины в 2021 году создали прецедент феноменально быстрого роста количества сообщений, невиданного за последние 60 лет с момента создания всей глобальной системы фармаконадзора.

Всего за полгода традиционные лидеры по количеству сообщений ушли на второе место и далее. Это бывшие лидеры – ацетилсалициловая кислота (930 тыс. сообщений в мае 2022 года). И парацетамол – 680 тысяч сообщений о побочном действии на сегодня с 1964 года.

С середины 2021 года больше всего сообщений о побочном действии лекарственных средств во всем мире приходится именно на ковидные вакцины. Это на сегодня уже более 12% от всей информации в глобальной базе данных фармаконадзора.

Всего на сегодня в глобальной базе фармаконадзора – более 31 миллиона кейсов. И из них 3,8 миллиона кейсов – это побочные действия ковидных вакцин. Это всего за один год. То есть сейчас тройка лидеров за 60 лет глобального фарма-

конадзора ВОЗ – это:

- 1). Ковидные вакцины – это 12,1% всех кейсов,
- 2). Препараты Ацетилсалициловой кислоты – 3%,
- 3). Препараты Парацетамола – 2,2% от всех кейсов.

Такой же точно взрывной рост кейсов, почти 2 миллиона – в базе данных фармаконадзора стран Европейского союза. Сейчас на вакцину от Пфайзер там уже 900 тыс. кейсов. На вакцину от АстраЗенека – 500 тысяч кейсов. На Модерну – 300 тысяч. На вакцину от Янссен – 60 тысяч кейсов.

Удивительно, но при всей форс-мажорности пандемии, для ковидных вакцин реально используются все методы мониторинга, которые вообще-то положено проводить, в том числе – проводится мониторинг СМИ, и даже проводится более того, что-то, чего нет в открытых данных или чего ранее не делалось.

Вы все в курсе про организацию сбора данных через сайт гос. услуг и mos.ru в ЕМИАС и ЕГИСЗ. То есть в России впервые дали вакцинированным гражданам сообщить самим через интернет в дневник самооценки о своем самочувствии после вакцинации.

Дальше надо реконсилировать все эти полученные данные, то есть довести до минимально необходимых кондиций, позволяющих оценить эту информацию.

Врачи во всем мире делают много ошибок при заполнении карт-извещений и документов клинических исследований и не только при указании термина по MedDRA, но кри-

тиковать их за это – у меня язык не повернется.

Реконсилировать эти данные – должны специально обученные люди в достаточном количестве. Это должны быть сотни или даже тысячи специалистов, с учетом количества сообщений на разные ковидные вакцины.

Далее реконсилированные, то есть проверенные данные, приведенные к классификатору MedDRA – тоже должны оценить специалисты. Уже другие.

Желательно независимые и также квалифицированные именно по вакцинам, но их сложно найти в нужном количестве, нужного качества и со свободным временем на эту работу.

Вакцины очень сильно отличаются от остальных препаратов. Это свой особый мир, его невозможно освоить сходу или по своим старым знаниям, полученным когда-то в институте на микробиологии или на педиатрии или инфекционных болезнях, или по аналогии с обычными ГЛС, все это чревато грубыми ошибками. Так как все это специфично и постоянно развивается.

Правильно работающая система, это если создается независимый комитет по оценке клинических данных и данных пострегистрационного мониторинга.

Разделять их – это значит утратить преемственность в данных.

Комитет надо формировать из специалистов именно по вакцинам, в том числе из представителей организаций-раз-

работчиков, производителей, поставщиков и вендоров. Когда там вместе в равных долях собраны конкуренты, которые лучше всех знают нюансы своих вакцин – только это является гарантией вынужденной непредвзятости решений, полноты данных для взвешенной компромиссной оценки и ее последующей научной ценности.

То есть, более-менее точные научные данные, даже в условиях форс-мажорной пандемийной разработки и практики в-основном условных авторизаций – все-таки получить можно.

А что дальше с этим делать?

Часть 6. Результаты оценки

Есть очень простые интегральные конечные точки работы системы оценки безопасности и управления рисками, связанными с ковидными вакцинами.

Наиболее очевидный и открытый результат этой работы – это непрерывное внесение уточняющих изменений в части безопасности в текст ИМП.

В Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Минздрава России для многих лекарственных препаратов есть несколько версий ИМП.

И надо всегда смотреть на последнюю, самую новую версию ИМП. Туда могли добавить какое-то противопоказание. Или убрать его, наоборот. Или добавить новые риски. В том числе потенциальные. Или уточнить данные о рисках

– частоту их возникновения или иное. Или наоборот, что-то убрать.

Это непрерывный процесс для правильно работающей системы фармаконадзора. Все это можно увидеть и для ковидных вакцин.

Но кто захочет в погрузиться в эти процессы и у него получится туда погрузиться – уверяю, скучно вам не будет. Там огромный рабочий потенциал – в том числе и для диссертационных работ по клинической фармакологии.

Есть также полуоткрытые данные оценок безопасности, публикуемых регуляторными агентствами, прежде всего европейским (EMA), американским (FDA) и Центром мониторинга ВОЗ (UMC). Там есть открытые части и есть закрытые, экспертные.

На сайте EMA размещается актуальная информация по результатам оценки сигналов по безопасности ковидных вакцин, интегральные сведения, педиатрические планы, планы управления рисками, решения Комитета по оценке рисков (PRAC) и еще много всего интересного.

В закрытом доступе – экспертные инструменты для работы с полными данными и ежемесячные внутренние Отчеты по безопасности ковидных вакцин. 4 мая UMC был опубликован уже 16-й такой отчет.

В принципе, там ничего фантастического нет для тех, кто профессионально погружен в эту тему. Обычно там просто уточнение рисков.

Первая сигнальная информация обычно публикуется в VigiLyse – в закрытой части базы данных УМС. Например, 12 апреля УМС опубликовал 3 новых сигнала по безопасности ковидных вакцин.

Это уже новые данные в терминах MedDRA:

1. IgA-нефропатия,
2. Рабдомиолиз,
3. Сахарный диабет. Острая надпочечниковая недостаточность. Гипертензия.

Эти названия сигналов я привел в наиболее близком для них русском переводе MedDRA, но вообще-то эти переводы не вполне точно отражают то, что про них написано в описании сигналов.

Все эти 3 последних сигнала укладываются в данные, ранее полученные в ходе проведения исследований ковидных вакцин в разных странах. И обобщенная информация о них есть в открытой с 2015 года части базы УМС (VigiAccess).

Но, повторю еще раз – для врачей и не только: наиболее важным интегральным показателем нормально работающей системы фармаконадзора ковидных вакцин и других лекарственных средств является внесение изменений в текст инструкции по мед. применению.

И, соответственно – применение ковидных вакцин должно осуществляться строго в соответствии с этой информацией.

Часть 7. Заключение

Таким образом, правильно выстроенная система фармаконадзора, работающая по правильным методикам с достаточным количеством реконсилированных данных – позволяет правильно оценивать безопасность ковидных вакцин и непрерывно вносить новые научно обоснованные данные в текст инструкций по медицинскому применению, на актуальные версии которых должны быть ориентированы врачи. Такой подход обеспечивает надлежащее управление рисками вакцинации от COVID-19.