© Коллектив авторов, 2021

Авдеева Ж.И.¹, Солдатов А.А.¹, Бондарев В.П.¹, Мосягин В.Д.¹,
Меркулов В.А.^{1,2}

Проблемы, связанные с проявлением иммуногенности биотерапевтических белков, и пути их решения

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Клиническая эффективность применения биотехнологических лекарственных препаратов (терапевтических/биотерапевтических белков) обусловлена высокой избирательностью действия на определенные звенья патогенеза болезни за счет специфичности их взаимодействия со значимым антигеном-мишенью. Однако их применение может сопровождаться развитием серьезных побочных действий, в ряде случаев обусловленных проявлением нежелательной иммуногенности, в результате которой пациент не отвечает на проводимую терапию. В обзоре анализируются механизмы развития первичной и вторичной неответчивости на лекарственный препарат, подходы к выяснению причины проявлений неответчивости и выбору стратегии дальнейшей терапии пациентов с указанным состоянием. Представлен критический анализ методических приемов оценки иммуногенности лекарственного препарата и выявления формирования антител к препарату (ADA) в образцах сыворотки крови пациентов.

Ключевые слова: иммуногенность; антитела к лекарственному препарату; биотехнологические лекарственные препараты; биотерапевтические (терапевтические) белки; моноклональные антитела; первичная и вторичная неответчивость на препарат; фармакокинетика; эффективность; безопасность

Статья получена 21.08.2021. Принята в печать 17.11.2021.

Для цитирования: Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Бондарев В.П., Мосягин В.Д., Меркулов В.А. Проблемы, связанные с проявлением иммуногенности биотерапевтических белков, и пути их решения. Иммунология. 2021; 42 (6): 706–719. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-706-719>.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Авдеева Жанна Ильдаровна –
доктор медицинских наук,
профессор, главный эксперт
Управления экспертизы аллергенов,
цитокинов и других
иммуномодуляторов
Центра экспертизы МИБП
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: avdeeva@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Avdeeva Zh.I.¹, Soldatov A.A.¹, Bondarev V.P.¹, Mosyagin V.D.¹,
Merkulov V.A.^{1,2}

Problems associated with the manifestation of immunogenicity of biotherapeutic proteins and ways to solve them

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of Russian Federation, 127051, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

The clinical effectiveness of the use of biotechnological medicines (therapeutic/biotherapeutic proteins) is due to the high selectivity of action on certain links in the pathogenesis of the disease due to the specificity of their interaction with a significant target antigen. However,

their use is accompanied by the development of serious side effects, in some cases due to the manifestation of unwanted immunogenicity. One of the main clinical manifestations of the formation of an immune response to a medicine is the development of the patient's non-response to the therapy. The review analyzes the mechanisms of development of primary and secondary nonresponsiveness to the medicine, approaches to elucidating the cause of the manifestations of nonresponsiveness and choosing a strategy for further treatment of patients with this condition. A critical analysis of methodological techniques for assessing the immunogenicity of a medicinal product and detecting anti-drug antibodies (ADA) in blood serum samples from patients is presented.

Keywords: immunogenicity; antibodies to the medicine, biotechnological medicines; biotechnological (therapeutic) proteins; monoclonal antibodies; primary and secondary nonresponsiveness to the medicine; pharmacokinetics; efficacy; safety

Received 21.08.2021. Accepted 17.11.2021.

For citation: Avdeeva Zh.I., Soldatov A.A., Bondarev V.P., Mosyagin V.D., Merkulov V.A. Problems associated with the manifestation of immunogenicity of biotherapeutic proteins and ways to solve them. *Immunologiya*. 2021; 42 (6): 706–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-706-719>. (in Russian)

Funding. The study was carried out at the framework of the State task of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the MOH of Russia No. 056-00005-21-00 for the applied researches investigations (R&D State registration No. 121022000147-4).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence

Zhanna I. Avdeeva –
MD, PhD, Professor,
Chief Expert of the Department
for the Expertise of Allergens,
Cytokines and other Immunomodulators
of the Center for Expertise of MIBP
of the NCESMP of the MOH of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: avdeeva@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Введение

Лекарственные препараты, разработанные на основе современных достижений биотехнологии, активным компонентом которых являются рекомбинантные белки или пептиды, широко и успешно применяются для лечения тяжелых заболеваний, характеризующихся хроническим течением и риском развития инвалидирующих состояний. Они применяются при аутоиммунных заболеваниях, в онкогематологии, при лечении солидных опухолей, а также при некоторых орфанных заболеваниях, таких как гемофилия, соматотропная недостаточность и др. В настоящее время такие биотехнологические лекарственные препараты, используемые для длительной терапии, а в ряде случаев в качестве заместительной терапии, определяют терминами «терапевтические белки» или «биотерапевтические препараты».

Одной из подгрупп указанных препаратов являются препараты на основе моноклональных антител (МкАТ) или модифицированных МкАТ, включая препараты на основе белков слияния (fusion proteins). На современном этапе по объему производства лекарственные препараты МкАТ на мировом фармацевтическом рынке занимают 2-е место после вакцин. Успешное клиническое применение препаратов МкАТ обусловлено высокой избирательностью действия на определенные звенья патогенеза заболевания (таргетное действие) за счет специфичности их взаимодействия со значимым антигеном-мишенью [1–4].

Однако несмотря на успешность терапии биотехнологическими лекарственными препаратами, в ряде случаев их применение сопровождается развитием серьезных побочных действий в виде инфузионных и аллергических реакций, снижением или потерей терапевтической эффективности [5–7]. Механизмы, лежащие в основе проявления нежелательных реакций, как и причины их

развития, многообразны. Особого внимания требуют реакции, обусловленные включением механизмов, ведущих к усилению биологического эффекта, который не может в достаточной степени контролироваться физиологическим механизмом за счет обратной связи.

В ряде случаев развитие побочных действий обусловлено тем, что при длительном применении препаратов, имеющих белковую природу, наблюдается формирование специфических антител (АТ) к препарату (АДА) за счет проявления нежелательной иммуногенности [8–10].

Кроме того, при длительном применении биотехнологических препаратов, в частности препаратов МкАТ, возможно развитие неконтролируемой иммуносупрессии, приводящей к инфекционным осложнениям или к активации опухолевого процесса, что нашло отражение в инструкциях по применению, например, таких препаратов, как Ремикейд® (инфликсимаб), Авастин® (бевацизумаб), Тизабри® (натализумаб). Указанные эффекты могут быть опосредованы нарушением баланса взаимодействия клеток иммунной системы и соматических клеток за счет активации широкого спектра медиаторов, регулирующих каскад реакций по типу обратной связи, что в конечном итоге приводит к дисрегуляции межклеточных взаимодействий и развитию аутоиммунных реакций, иммунному воспалению и трансформации опухолевого процесса.

Согласно современным представлениям, оценка риска безопасности препарата, связанной с иммуногенностью, должна проводиться постоянно, от этапа его разработки до применения в клинике. Это позволит адекватно оценить иммуногенный потенциал биотехнологического лекарственного препарата и определить клиническую значимость формирования иммунного ответа против него на эффективность и безопасность лечения пациентов.

Биотехнологические препараты при аутоиммунной патологии

При аутоиммунных заболеваниях успешно применяются биотехнологические препараты, специфичные к провоспалительным цитокинам или их рецепторам, блокирующие активность цитокинов. К ним относятся препарат на основе антагониста рецептора интерлейкина (ИЛ-1); препараты МкАТ, направленные к рецептору ИЛ-6, цитокинам ИЛ-12, ИЛ-17А, ИЛ-23, фактору некроза опухоли α (ФНО α); препараты МкАТ, специфичные к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток, например к CD20 на В-лимфоцитах, или к растворимому стимулятору В-лимфоцитов (BLyS, известному как BAFF и TNFSF13) и др.

Препараты МкАТ, применяемые для лечения аутоиммунной патологии, в минимальной степени затрагивают процессы нормального функционирования иммунной системы, но угнетают системные реакции воспаления. В основе их действия лежат способность подавлять функциональную нейтрализующую активность провоспалительных цитокинов, ингибировать каскада реакций передачи сигнала и секреции других патогенетически значимых цитокинов, а также частичная элиминация активированных В-лимфоцитов, что приводит к снижению продукции аутоантител.

Известно, что при ревматоидном артрите (РА) и других воспалительных артропатиях в основе хронизации иммунопатологического процесса и костной деструкции лежит неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Роль провоспалительного цитокина ФНО α рассматривается в качестве ключевой при таких воспалительных ревматических заболеваниях, как РА, анкилозирующий спондилит (АС), псориатический (ПсА) и ювенильный идиопатический артрит, включая ювенильный РА, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и др. [11–13].

Для лечения РА, АС, ПсА, ювенильного идиопатического артрита, включая ювенильный РА, из биотехнологических препаратов наиболее часто применяют ингибиторы ФНО α (и-ФНО α). Внедрение нескольких биотехнологических препаратов и-ФНО α в качестве высокоэффективных методов терапии ознаменовало начало новой эры в разработке и клиническом применении современных генно-инженерных препаратов для лечения РА и, по мнению клиницистов, произвело революцию в лечении пациентов с указанной патологией [14–16]. К рекомбинантным препаратам анти-ФНО α -МкАТ относятся инфликсимаб (химерные МкАТ), адалимумаб и голимумаб (полностью человеческие МкАТ), цертолизумаб пегол (пегилированный Fab-фрагмент гуманизированного МкАТ, специфичного к ФНО α), этанерцепт (белок слияния человеческого рецептора ФНО α TNFR2 с Fc-фрагментом иммуноглобулина человека).

Неудачи в лечении анти-ФНО α -препаратами

Результаты наблюдения пациентов, получавших лечение анти-ФНО α -препаратами, показали, что от 30

до 50 % пациентов не реагируют на терапию. В связи с этим выделяют первичную неответственность или первичную неэффективность назначения препарата (ПНЭ), которая проявляется изначально (приблизительно в 30 % случаев), и вторичную неэффективность (ВНЭ), развивающуюся после определенного периода терапии указанными препаратами МкАТ (около 50 % случаев). Механизмы, лежащие в основе неответственности конкретного пациента на проводимую терапию, как правило, остаются до конца не изученными [17].

Причины развития первичной неответственности (неэффективности)

Согласно сообщениям ряда авторов, частота формирования ПНЭ на введения препаратов и-ФНО α наблюдается почти в 20–30 % случаев [15]. Различия в указанной частоте распространенности ПНЭ препаратов и-ФНО α в определенной степени связано с разными сроками установления неэффективности и оцениваемыми параметрами. Так, одни авторы определяют ПНЭ при отсутствии клинического улучшения после 2 инфузий препарата [18], другие – по данным оценки индекса DAS28, в течение первых 12–16 нед лечения пациента (снижение индекса DAS28 < 1,2 от исходного) [18–21].

Причины, определяющие развитие неответственности пациента на терапию анти-ФНО-препаратами, как и механизмы, лежащие в основе ее проявления, многообразны. Так, неэффективность указанных препаратов может наблюдаться в том случае, когда в патогенезе заболевания или развитии осложнений преобладающую роль играет не ФНО α , а другие провоспалительные цитокины [22].

Кроме того, проявлению клинической эффективности препарата может препятствовать выраженный воспалительный процесс за счет того, что концентрация препарата в сосудистом русле и тканях недостаточна для максимально полного подавления биологической активности провоспалительного цитокина ФНО α .

Отсутствие эффективности у части пациентов может быть также связано с недостаточностью терапевтической дозы лекарственного препарата [23], фармакокинетическими особенностями или различиями в биодоступности, что, в частности, зависит от пути введения препарата. Отмечена зависимость от частоты введения препарата, а также от таких характеристик пациента, как возраст, пол, масса тела, наличие сопутствующих заболеваний. Например, ускоренный клиренс лекарственного препарата наблюдают у пациентов мужского пола и лиц с более высоким индексом массы тела. Определенное влияние могут оказывать препараты, включенные в состав комплексной терапии [22, 24].

Имеются сообщения о корреляционной зависимости интенсивности выведения препаратов и-ФНО α из организма пациента от содержания в сыворотке крови альбумина и С-реактивного белка (СРБ). Поскольку гипоальбуминемия свидетельствует о повышенном обмене белка, ускоренная деградация касается и белковых

молекул IgG, следствием чего является ускоренное выведение анти-ФНО α -МкАТ и снижение эффективности вводимых терапевтических доз лекарственного препарата. Также отмечают корреляционную связь между уровнем содержания СРБ и скоростью выведения МкАТ. Однако в ряде случаев наблюдают обратный эффект, т. е. лучший клинический ответ пациентов на препараты и-ФНО α при более высоком исходном уровне СРБ в сыворотке. По мнению авторов, такое различие в наблюдаемых эффектах может быть связано с тем, что определяемый уровень СРБ более вариабелен, контролируется большим количеством факторов, кроме того, он является относительно неспецифическим индикатором системного воспаления [25, 26].

Указывается на роль генетической предрасположенности пациентов в развитии ПНЭ. В частности, в работе В. Mugnier и соавт. (2003) отмечено, что клинический эффект у пациентов с РА и генотипом *TNF -308 G/G* при лечении инфликсимабом был более выражен, чем у пациентов с генотипом *A/A* или *A/G* [27].

Причины развития вторичной неответственности (неэффективности)

Понятие ВНЭ определяется как потеря эффективности препарата и развитие признаков рецидива заболевания после первоначального клинического улучшения состояния пациента на фоне проводимой терапии. Точные критерии для определения ВНЭ в настоящее время не сформулированы. Отдельные авторы указывают на возможность рассмотрения в качестве параметров оценки ВНЭ препаратов при РА таких показателей, как повышение индекса DAS28 или индекса активности заболевания EULAR на фоне проводимой терапии [19, 20].

К факторам, которые обуславливают развитие ВНЭ, относят особенности течения заболевания и характеристики лекарственного препарата. Потеря проявления активности препарата может быть результатом его ускоренного распада и выведения из организма у пациентов с выраженным воспалительным процессом.

Одной из основных причин, вызывающих снижение или отсутствие эффективности препарата, согласно современным представлениям, является развитие иммунного ответа и формирование ADA, т. е. проявление нежелательной иммуногенности препарата [16, 28, 29]. Неадекватное реагирование иммунной системы обусловлено многими факторами, включающими генетические особенности пациента, патогенез основного заболевания, сопутствующую патологию, схему, способ и путь введения препарата, сочетанное применение других лекарственных препаратов, свойства и характеристики самого лекарственного препарата. Так, имеются сообщения о корреляционной зависимости формирования ADA у больных ревматическими заболеваниями и гаплотипами HLA, а также о выявленной ассоциации индукции АТ к адалимумабу и полиморфизмом генов, кодирующих IL-10.

Появление на фармацевтическом рынке биоаналогов (biosimilars) вызвало новый интерес к проблеме иммуногенности терапевтических белков, более глубокому анализу и пониманию последствий проявления иммуногенности на фармакокинетические параметры лекарственного препарата, разработке адекватных и более чувствительных методов выявления АТ [30, 31].

Согласно имеющимся сообщениям, у пациентов с различными воспалительными ревматическими заболеваниями наблюдается разная степень проявления иммуногенности препаратов и-ФНО α . Так, указывают на более длительную клиническую эффективность инфликсимаба и адалимумаба при лечении пациентов, страдающих спондилоартритом (СА), по сравнению с пациентами с РА, несмотря на то, что при РА лечение проводится на фоне применения иммуносупрессоров, тогда как при СА чаще используют монотерапию и-ФНО α без применения метотрексата или других иммуносупрессоров [4]. В работах отдельных авторов указывается на более частое формирование ADA у пациентов с РА, чем у больных с псориазом, при терапии одними и теми же препаратами и-ФНО α [9]. Указанные различия в частоте формирования ADA, по-видимому, можно объяснить более выраженным системным воспалением при РА и усиленной пролиферацией В-клеток, продуцирующих ADA [21].

Свойства и характеристики лекарственного препарата являются наиболее значимыми факторами, обуславливающими развитие ADA. Белковая структура отдельных лекарственных препаратов МкАТ характеризуется наличием чужеродных последовательностей (препараты химерных и гуманизированных МкАТ), что является причиной проявления их иммуногенности. Однако даже препараты на основе полностью человеческих иммуноглобулинов могут индуцировать формирование АТ. Так, при анализе частоты выявления ADA у пациентов с различными воспалительными ревматическими заболеваниями, получающими различные препараты и-ФНО α , установлено, что самые высокие показатели наблюдаются при применении инфликсимаба и адалимумаба [9].

В Национальном биологическом регистре Дании (DANBIO) приведены данные о 2326 больных РА, которым проведена терапия препаратами и-ФНО α (инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом). Частота эффективного ответа на лечение и клинической ремиссии была выше при лечении адалимумабом, а длительность терапии была максимальной для этанерцепта. При этом относительный риск прерывания терапии, как из-за потери эффекта, так и из-за непереносимости, был минимальным для этанерцепта и наибольшим для инфликсимаба [32].

Риск проявления иммуногенного потенциала препарата повышают возможные структурные изменения молекулы иммуноглобулина вследствие посттрансляционных модификаций, профиля гликозилирования или изменения характеристик действующего вещества вследствие нарушений условий хранения или транспортиро-

вания препарата. В данном случае возможны деградация белковой молекулы, формирование агрегатов или появление новых антигенных структур («неоантигены»).

Так, при разработке препаратов МкАТ на основе модифицированных форм иммуноглобулинов (например, при изменении аминокислотной последовательности с целью увеличения аффинности) возможны нежелательные изменения свойств белковой молекулы, такие как изменение специфичности, периода полувыведения, стабильности, повышение иммуногенности и др. В связи с этим на этапе разработки и оценки качества должны быть тщательно изучены все физико-химические и биологические характеристики модифицированных форм препарата МкАТ.

Итак, определение иммуногенного потенциала является важным компонентом оценки безопасности на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Оно должно проводиться от этапа выбора и разработки менее иммуногенного и более безопасного кандидата, на основе которого будет создан лекарственный препарат. В процессе производства должны быть обеспечены регламентированные условия путем проведения тщательного внутрипроизводственного контроля. Далее в рамках доклинических и клинических исследований должна проводиться оценка безопасности, связанная с нежелательной иммуногенностью препарата.

Оценка эффективности и методы контроля безопасности препаратов моноклональных антител в процессе производства

При выборе новых белков или пептидов с целью разработки на их основе лекарственных препаратов могут быть использованы экспериментальные модели *in silico*, тесты *in vitro* и *in vivo*, которые дают возможность идентифицировать потенциальные Т- и В-клеточные эпитопы и оценить потенциальный риск иммуногенности нового препарата. Тесты *in vitro* позволяют оценить участие клеток врожденной и адаптивной систем иммунитета в развитии иммунного ответа на лекарственный препарат.

В работе S. Cohen и соавт. сообщается о возможности доклинического тестирования иммуногенного потенциала препарата путем оценки его стимулирующего эффекта на экспрессию маркеров CD134 и/или CD137 на мембране CD4⁺-Т-клеток, экспрессирующих антигены МНС II класса. Авторами выявлена корреляция между частотой формирования ADA при клиническом применении исследуемого препарата и частотой наблюдаемого стимулирующего эффекта на клетках [33].

Известно, что даже незначительные отклонения от установленных требований производственного процесса могут оказать влияние на условия культивирования клеток-продуцентов рекомбинантного белка, что может привести к структурным изменениям молекулы белка, профилю его гликозилирования, а следовательно, к изменению не только физико-химических, но и биологических свойств белка.

Учитывая значимость проблемы, связанной с нежелательной иммуногенностью биотерапевтических препаратов, в настоящее время особое внимание уделяется вопросам оценки влияния критических показателей качества белкового продукта на молекулярном уровне, определяемых в процессе производства, которые имеют решающее значение в плане безопасности, относительно потенциала неблагоприятных иммунологических эффектов, и клинической эффективности [34]. Жизненно важное значение в этом плане приобретает определение критических характеристик качества (CQA) и понимание их взаимосвязи с критическими технологическими параметрами (CPP).

Разработанный на основе масс-спектрометрии количественный метод (Mass spectrometry multi-attribute method – MAM) способен заменить несколько традиционных электрофоретических и хроматографических методов, используемых в настоящее время при контроле качества белковых молекул лекарственных препаратов МкАТ в процессе их разработки и производства [35].

Имеется сообщение об одновременном мониторинге широкого спектра показателей качества препарата МкАТ на протяжении всего процесса культивирования клеток в 3- и 2000-литровых биореакторах путем использования тандемной масс-спектрометрии (LC/MS/MS – жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией). Это позволяет осуществлять контроль в реальном времени в процессе производства, получать критическую информацию о качестве продукции и оценивать любые потенциальные различия в производственном процессе [36].

Характеристика антител, индуцированных лекарственным препаратом

АТ, индуцированные введением лекарственного препарата МкАТ, формируются к различным антигенным детерминантам структурных компонентов молекулы иммуноглобулина.

На рисунке представлены различные участки молекулы иммуноглобулина, к которым формируются АТ: эпитопы, локализованные на Fab-фрагменте и Fc-фрагменте, на измененных участках гликозилирования; эпитопы, вновь образованные при агрегации молекул иммуноглобулина (неоэпитопы), а также сайт линкера в препаратах на основе белков слияния (fusion proteins).

АТ, индуцированные введением лекарственного препарата МкАТ, формируют с ним иммунные комплексы, способствуя более быстрому выведению препарата из организма пациента и последующему снижению его клинической эффективности.

Путь введения существенно влияет на проявления иммуногенности препаратов МкАТ. Более частое формирование иммунного ответа на препарат отмечают при его подкожном введении по сравнению с внутривенным. Однако имеется сообщение о том, что при сравнении результатов по частоте формирования ADA 6 терапевтических белков при их подкожном и внутривенном введении, для 2 препаратов различий между обоими пу-

Направленность индуцированных антител (ADA) к различным участкам молекулы лекарственного препарата моноклональных антител (МкАТ) (по [31], с изменениями)

А – антитела (АТ) к эпитопам на каркасном (FR) и определяющем комплементарность (CDR) регионах переменных доменов Fab-фрагмента молекулы химерного МкАТ; Б – АТ к идиотопам – антигенным детерминантам на переменных доменах Fab-фрагмента молекулы гуманизированного МкАТ; В – АТ к аллотопам – антигенным детерминантам на легкой и тяжелой цепях константных доменов молекулы МкАТ (CL и CH1, CH3, соответственно); Г – АТ к участкам гликозилирования, локализованным на Fc-фрагменте, сформированным в процессе трансформации белковой молекулы МкАТ, отличающимся от структуры IgG человека; Д – АТ к неоэпитопам, сформированным на агрегатах МкАТ; Е – АТ к антигенным детерминантам линкера молекулы белка слияния (Fc-фрагмент IgG и рецептор молекулы мишени, например рецептор ФНО)

тиями введения не выявлено. При этом уровень частоты ответа был низкий, а наличие ADA не влияло на эффективность и безопасность препаратов. Для 4 препаратов отмечена их более высокая иммуногенность при подкожном введении по сравнению с внутривенным [37]. Более подробно указанные вопросы, связанные с причиной формирования ADA, мы обсуждали в предыдущих сообщениях [38–40].

Различают ADA с нейтрализующей активностью и не-нейтрализующие АТ. Нейтрализующие ADA подавляют проявление специфической биологической активности

препаратов и-ФНО α , блокируя взаимодействие провоспалительного цитокина ФНО α со специфическими рецепторами, экспрессированными на клетках-мишенях, и проведение соответствующих активационных сигналов в ядро клетки. ADA с указанной активностью, как правило, являются антиидиотипическими, т. е. специфичными к эпитопам, локализующимся внутри или снаружи антиген-связывающего участка Fab-фрагмента анти-ФНО α -иммуноглобулина. Локализация образовавшегося комплекса, а также такие характеристики, как аффинность и кинетика ассоциации/диссоциации ком-

плекса, определяют его возможность непосредственно препятствовать связыванию лекарственного препарата с провоспалительным цитокином ФНО α .

Однако ADA, направленные к другим участкам молекулы анти-ФНО α -МкАТ, также могут проявлять специфическое нейтрализующее действие. При этом эффект нарушения возможности взаимодействия молекулы иммуноглобулина лекарственного препарата с ФНО α может быть обусловлен изменением пространственной структуры молекулы анти-ФНО α -МкАТ за счет ее связывания с одной или несколькими молекулами ADA. Кроме того, возможна агрегация или образование иммунных комплексов, которые маскируют антиген-специфические (ФНО α -связывающие) сайты на отдельных молекулах анти-ФНО α -иммуноглобулина.

Как нейтрализующие, так и ненейтрализующие ADA могут снижать терапевтическую эффективность лекарственного препарата. При этом нейтрализующие ADA непосредственно подавляют проявление биологического действия лекарственного препарата за счет нарушения связывания ФНО α с соответствующим рецептором, тогда как ненейтрализующие (связывающие) ADA снижают эффективность препарата за счет изменения параметров фармакокинетики. Сформировавшиеся иммунные комплексы способствуют более быстрому удалению лекарственного препарата из кровотока путем связывания с Fc γ -рецепторами на фагоцитирующих клетках или неонатальными FcRn-рецепторами.

Согласно общепринятым представлениям, в отношении влияния лекарственного препарата на его эффективность в клиническом плане более важно формирование нейтрализующих, чем ненейтрализующих ADA.

Формирование ADA, согласно имеющимся сообщениям, как правило, наблюдается на ранних сроках применения лекарственного препарата, т. е. в течение 1-го года проводимой терапии, когда пациент получает первые 10 доз препарата. Риск формирования ADA в последующем остается более низким. При этом отмечают, что сформированные на первом этапе ADA являются персистирующими, т. е. выявляются постоянно, тогда как транзиторные ADA могут определяться периодически на любом этапе проводимого лечения. Как правило, такие АТ не оказывают влияния на клинические проявления заболевания [41].

Для оценки значимости формирования ADA, прогнозирования эффективности терапии и риска развития побочных действий очень важен контроль уровня содержания лекарственного препарата в циркуляции и наличия ADA, особенно в период 1-го года проводимой терапии и при развитии неответственности [18, 42–44].

Имеются многочисленные сообщения об изучении соотношения содержания препарата и индуцированных АТ. В частности, при исследовании содержания инфликсимаба и АТ к инфликсимабу (АДА) в сыворотке крови 106 больных РА в динамике (через 1,5 мес после 2 инфузий препарата, через 3 мес после 3 и через 6 мес после 5 инфузий) установлено, что содержа-

ние инфликсимаба снижается при нарастании уровня ADA. После 6 мес лечения у 44 % пациентов выявлялись АТ к инфликсимабу [45].

На основании анализа результатов проведенных исследований можно определить способность используемой терапевтической дозы лекарственного препарата нейтрализовать эффект провоспалительного цитокина ФНО α . Оценка функциональной активности сформированных АТ позволит определить их роль в нейтрализации активности лекарственного препарата и развитии неответственности. На основании результатов исследования может быть определена дальнейшая тактика лечения конкретного пациента (увеличение дозы, замена на лекарственный препарат того же механизма действия или назначение другого комплекса препаратов). Важно отметить, что правильно выбранная тактика лечения пациента обеспечит безопасность, эффективность, а также экономическую целесообразность проводимой терапии.

Выбор тактики дальнейшего лечения пациента при развитии неответственности на проводимую терапию

Очень существенным для практического применения является выяснение причины неответственности конкретного пациента на терапию лекарственным препаратом МкАТ. Один из способов решения этой проблемы – использование терапевтической диагностики («терапевтики»), которая, базируясь на оценке фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата, может позволить врачу принять решение о дальнейшей тактике лечения конкретного пациента [46].

Как правило, при неответственности на препарат переходят на назначение его больших доз, однако в ряде случаев это вряд ли оправдано как в плане обеспечения эффективности, так и в отношении экономичности проводимой терапии. В настоящее время научное сообщество обсуждает вопрос о необходимости регулярного проведения обязательного мониторинга содержания в циркуляции лекарственного препарата и наличия АТ к препарату с характеристикой их функциональных свойств (нейтрализующие или связывающие АТ) [16, 43, 47]. Такой подход имеет потенциал для получения клинически значимых результатов иммуногенности при сохранении акцента на безопасность препарата для пациентов.

Одновременный мониторинг содержания в сыворотке крови лекарственного препарата и индуцированных АТ определяют как терапевтический лекарственный мониторинг (Therapeutic drug monitoring – TDM), который позволяет персонализировано определять выбор препарата и схему лечения конкретного пациента.

Адекватная оценка влияния иммуногенности лекарственного препарата на развитие неответственности или возникновение побочных действий может быть проведена только при условии определения уровня ADA на регулярной основе либо при развитии инфузионных или

аллергических реакций. Только в таком случае может быть установлено, что ADA являются причиной неотвечаемости или развившихся нежелательных реакций.

Совместная оценка этих 3 показателей на регулярной основе позволяет решить вопрос об увеличении вводимой дозы используемого препарата или необходимости замены препарата при выявлении неотвечаемости. При определении указанных показателей возможны следующие варианты выбора последующей терапии.

1-й вариант – выявление низких концентраций лекарственного препарата при отсутствии ADA. Это может быть обусловлено ускоренным клиренсом препарата или его более быстрым выведением из циркуляторного русла из-за взаимодействия с избыточным содержанием провоспалительного цитокина. Указанная ситуация у пациентов может наблюдаться при обширном воспалительном процессе и повышенной экспрессии ФНО α в пораженных тканях. Кроме того, более быстрое выведение лекарственного препарата может быть обусловлено развитием энтеропатии у пациентов с обширным воспалением кишечника. В такой ситуации для достижения клинической эффективности терапии, включая пациентов с тяжелым течением заболевания и выраженным системным воспалением, может быть назначена большая доза того же препарата, чтобы заблокировать избыточный уровень ФНО α в сыворотке крови и тканях.

2-й вариант – проявление неотвечаемости при достаточно высоком уровне лекарственного препарата в циркуляции и отсутствии ADA. Возможно, связано с тем, что более значимую роль в патогенезе заболевания играют другие медиаторы воспалительных и иммунных реакций. Кроме того, указывают на возможность снижения роли ФНО α в патогенезе клинических проявлений и сдвиг в сторону других воспалительных цитокинов по мере прогрессирования заболевания, в связи с чем нейтрализация ФНО α не сопровождается клиническим эффектом [48]. В такой ситуации назначение пациентам больших доз того же препарата или другого и-ФНО α с целью полноценного контроля развития заболевания и повышения эффективности терапии вряд ли целесообразно. Более адекватный подход заключается в назначении препаратов с механизмом действия, отличным от ингибиторов ФНО α , т. е. требуется назначение препаратов, направленных на более широкое подавление активности воспалительных и иммунных реакций.

3-й вариант – выявлена неотвечаемость пациентов на терапию при наличии ADA, характеризующихся нейтрализующей активностью, при этом значения клиренса лекарственного препарата либо повышены, либо не изменены. В таком случае оптимальным является назначение другого и-ФНО α . Особого внимания требует решение о переключении на биоаналоговый (биоподобный) препарат, поскольку в такой ситуации важен предварительный анализ на перекрестную реактивность ранее используемого лекарственного препарата и биоподобного препарата. В случае выявления перекрестной реактивности такой препарат назначать не следует, так как

при потенциально возможном повышении эффективности терапии значительно возрастает риск повышения уровня формирования ADA, что может спровоцировать развитие других нежелательных реакций, включая аллергические.

4-й вариант – сравнительно нечасто наблюдается неотвечаемость при оптимальных показателях фармакокинетики и наличии ADA. Одним из возможных вариантов данной ситуации является ложноположительный результат анализа ADA. При этом следует также учитывать возможности и особенности используемой методики для выявления ADA. Так, при использовании гомогенного анализа изменения подвижности (HMSA) могут выявляться АТ, характеризующиеся низкой авидностью, или функционально неактивные АТ. При такой ситуации необходимы повторные исследования образцов путем использования тестов на культуре клеток, которые позволяют определить функциональную активность препарата, присутствующего в сыворотке крови, и определить нейтрализующую активность ADA [46].

Если препарат не проявляет нейтрализующей активности в отношении провоспалительного цитокина ФНО α , назначают другие препараты, направленные на подавление активности воспалительных и иммунных реакций, не относящиеся к группе и-ФНО α .

Методические подходы к определению уровня и активности индуцированных антител

При проведении исследований по определению содержания в сосудистом русле лекарственного препарата, выявлению и оценке функциональной активности ADA очень важен срок отбора образцов и выбор методов исследования.

Срок отбора образцов у пациентов, находящихся на лечении, имеет существенное значение, поскольку обычно используемые методы анализа чувствительны к присутствию лекарственного препарата в исследуемых образцах сыворотки крови [49].

В случае короткого интервала между введением препарата и взятием пробы в исследуемых образцах присутствует достаточно высокий уровень лекарственного препарата, что затрудняет выявление присутствующих ADA. Кроме того, значение уровня выявляемых ADA резко снижается и не соответствует уровню сформированных АТ за счет быстрого удаления из циркуляции вновь образованных комплексов лекарственного препарата с ADA. Оптимальным является отбор проб перед очередным введением лекарственного препарата.

Следует также учитывать, что при анализе образцов, взятых ближе к окончанию введения препарата, возможно определение лишь минимального уровня ADA. В связи с этим результаты тестирования имеют ограниченную клиническую значимость, так как не отражают истинный уровень ADA и взаимосвязь с клиническими проявлениями заболевания.

При нарушении схемы введения лекарственного препарата, например при продолжении курса введения

после длительного перерыва, в анализируемых образцах может быть выявлен более высокий уровень ADA, не соответствующий уровню при проведении терапии без нарушения схемы введения. Это может быть связано с прогрессированием формирования первичного иммунного ответа и развитием выраженного вторичного гуморального ответа на лекарственный препарат.

Таким образом, отбор проб при проведении клинических исследований проводят в соответствии с утвержденной программой, в которой должно быть предусмотрено взятие образцов до начала исследования, в установленные сроки на фоне проведения терапии, а также в более отдаленные сроки после окончания исследования для оценки иммуногенного потенциала препарата. При развитии нежелательных реакций и снижении эффективности терапии проводят внеочередной отбор образцов для установления корреляционной зависимости клинических проявлений от присутствия ADA.

Наиболее важен вопрос выбора аналитических методик для определения уровня ADA. Сложность выявления связывающих ADA связана с тем, что они направлены против лекарственных препаратов, которые также являются АТ. В связи с этим стандартные лабораторные методы могут не дать точных и клинически значимых результатов [50].

Наиболее часто используются различные модификации иммуноферментного анализа (ИФА). Однако присутствующие в исследуемом образце сыворотки крови ревматоидный фактор, антиаллотипические и гетерофильные АТ могут создавать помехи при выполнении этих анализов и искажать истинные значения оцениваемых параметров. Кроме того, часто используемый «сэндвич»-метод ИФА не позволяет обнаружить ADA, относящиеся к иммуноглобулинам G4 (IgG4), которые могут доминировать в случае длительного применения препарата. Следует также отметить, что при проведении всех твердофазных методов возможно искажение результатов за счет экранирования специфических эпитопов и формирования неоэпитопов, поскольку белковые препараты могут образовывать агрегаты при иммобилизации на пластике [46].

Так, ложноположительный результат может быть получен за счет связывания комплекса меченых специфических МкАТ с антиаллотипическими АТ, ревматоидным фактором или гетерофильными АТ. Ложноотрицательный результат может быть получен за счет связывания ADA с присутствующим в образце остаточным содержанием лекарственного препарата МкАТ и мечеными АТ с последующим удалением образовавшегося комплекса при отмывании. Также ложноотрицательный результат может быть получен в случае превалирующего содержания в исследуемом образце ADA, относящегося к IgG4. Как правило, такие АТ биспецифичны за счет возможного обмена половинами с молекулами иммуноглобулинов другой специфичности, в связи с чем они могут не выявляться при анализе методом твердофазного ИФА.

Для определения уровня ADA в качестве возможной замены ИФА может быть использован метод гомогенного анализа изменения подвижности (Homogeneous mobility-shift assay – HMSA), при выполнении которого для оценки результатов проводят эксклюзионную высокоэффективную жидкостную хроматографию [50]. Ограничением для рутинного использования указанной методики является дороговизна оборудования. Кроме того, отдельные авторы указывают на возможность выявления функционально неактивных ADA, т. е. получение ложноположительного результата, что обусловлено расщеплением на этапе хроматографии циркулирующих иммунных комплексов, сформированных связывающими ADA с лекарственным препаратом [51].

Так, положительный результат получают в случае присутствия в исследуемом образце функционально активных ADA. При этом после внесения меченного флуоресцеином препарата МкАТ формируются иммунные комплексы ADA с молекулами МкАТ и при последующем хроматографическом разделении выделяют иммунные комплексы и свободные молекулы меченного лекарственного препарата МкАТ.

При формировании иммунных комплексов связывающими ADA с присутствующим в образце препаратом МкАТ может быть получен ложноположительный результат. Это обусловлено тем, что в процессе проведения анализа указанные комплексы могут диссоциировать и образовать новые комплексы с мечеными молекулами МкАТ и при проведении хроматографии получают результаты, аналогичные истинно положительному, однако при этом выявляются функционально неактивные ADA.

Для определения уровня функционально активных нейтрализующих ADA, относящихся ко всем классам иммуноглобулинов, может быть использован метод с линией клеток, экспрессирующих рецептор к ФНО со встроенной репортер-генной конструкцией, кодирующей фермент люциферазу (анализ репортерного гена – RGA). Указанный метод также может быть использован для определения уровня функциональной активности лекарственных анти-ФНО-препаратов.

Принцип метода заключается в том, что при добавлении к клеткам-мишеням ФНО указанный цитокин инициирует внутриклеточную передачу сигналов через мембрано-ассоциированный ФНО-рецептор (TNF-R1), что приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB. Активные компоненты этого фактора транспортируются в ядро, связываются с NF-κB-отвечающими элементами (NF-κB-REs) в геноме, что приводит к активации генов, включая встроенную репортер-генную конструкцию, кодирующую фермент люциферазу (Firefly luciferase). После лизиса клеток и добавления субстрата катализируемое люциферазой излучение света оценивается количественно.

При проведении анализа сыворотку крови пациента предварительно инкубируют с ФНО. В случае содержания в образце функционально активного лекарственного анти-ФНО-препарата при дальнейшем контакте образца

с клетками внутриклеточный сигнал не инициируется, поскольку лекарственный препарат нейтрализует эффект ФНО. В случае содержания в исследуемом образце сыворотки крови пациента нейтрализующих ADA последующий контакт образца с клетками-мишенями приводит к внутриклеточной ФНО-опосредованной передаче сигналов, активации генов и, в конечном счете, к люминесценции. Это обусловлено тем, что анти-ФНО-препарат связан с ADA и не препятствует связыванию ФНО с соответствующим рецептором.

В работе М. El Amrani и соавт. (2019) предложено использовать метод скрининга на основе жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS/MS) для определения наличия в плазме ADA и их нейтрализующей способности. Анализ нейтрализующих АТ может быть объединен с количественным определением лекарственного препарата МкАТ. Принцип метода базируется на конкурентном скрининговом анализе, в котором присутствие нейтрализующих ADA в плазме пациентов предотвращает связывание стабильного количества меченого изотопом инфликсимаба с лигандом ФНО α , фиксированным на 96-луночном планшете. Разработанная методика характеризуется высокой специфичностью (100 %) и высокой чувствительностью (94 %) [52].

Следует отметить, что при проведении анализов на наличие АТ к препарату важен не только выбор подходящей методики, но и, в случае необходимости, выбор определенных методических приемов для определения истинного содержания ADA. Известно, что присутствующие в циркуляции ADA могут формировать иммунные комплексы с молекулой белкового лекарственного препарата, что препятствует оценке концентрации ADA и адекватному заключению о клинической значимости формирования АТ.

В случае наличия иммунных комплексов могут быть применены следующие методические приемы. Перед проведением анализа или во время его выполнения иммунные комплексы, сформированные молекулами лекарственного препарата и ADA, могут быть разделены за счет кислотной диссоциации [53]. В работе Р.А. van Schouwenburg и соавт. указывается на использование такого подхода при определении ADA, направленных против адалимумаба. При этом диссоциацию иммунных комплексов вызывают путем снижения pH до кислых значений и затем, для предупреждения повторного формирования комплексов ADA с лекарственным препаратом, вносят кроличьи антиидиотипические Fab-фрагменты, которые конкурируют за связь с ADA, ингибируя повторное формирование комплексов ADA с лекарственным препаратом [54]. Свободные ADA затем определяют путем антиген-связывающего радиоиммуноанализа. Следует отметить, что методическое использование такого подхода затруднительно, поскольку выполнение анализа трудоемко и требует использования радиоактивных реагентов. Также следует иметь в виду, что при указанном подходе не исключена возможность неполной диссоциации иммунных ком-

плексов или их восстановление до завершения анализа, что может привести к искажению результатов исследования. Кроме того, возможно структурное нарушение ADA-связывающих эпитопов на молекулах лекарственного препарата за счет изменения значений pH во время тестирования, что трудно контролировать, а также с полной уверенностью исключить влияние на конечный результат тестирования.

Следует отметить, что получение надежных данных об иммуногенности препарата по-прежнему остается сложной задачей. Это обусловлено тем, что для каждой группы препаратов требуется индивидуальная разработка метода; используемые методы должны быть валидированы, а условия проведения анализа должны быть оптимизированы. В связи с этим терапевтический лекарственный мониторинг (TDM) и тестирование иммуногенности в рутинной клинической практике ревматологии в настоящее время не получили широкого распространения [16]. Однако исследования в этом плане, в частности исследования по стандартизации методик и созданию стандартных образцов, в настоящее время продолжают [55].

Вопросы, связанные с оценкой иммуногенности биотехнологических лекарственных препаратов, отражены в отечественных и международных документах, содержание которых периодически обновляется на основе достижений в области биотехнологии, совершенствования методических приемов и анализа опыта практического применения препаратов [56–58].

Заключение

За последние 3 десятилетия объем клинического применения биотерапевтических препаратов значительно вырос и доминирует по целому ряду клинических показаний. С открытием центральной патогенетической роли ФНО α при многих иммуновоспалительных заболеваниях специфическое ингибирование этого плейотропного цитокина путем применения препаратов анти-ФНО-МкАТ произвело революцию в лечении пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями. Наряду с успехами в терапии существует множество проблем, в том числе связанных с проявлением нежелательной иммуногенности препаратов. В соответствии с современными представлениями оценка риска иммуногенности должна проводиться постоянно, на всех этапах жизненного цикла препарата, начиная с этапа разработки, процесса производства и практического применения.

Анализ опыта клинического применения биотехнологических лекарственных препаратов, включая оценку эффективности и безопасности, связанную с проявлением иммуногенности, и ее влияния на фармакокинетические параметры, выяснение факторов, ответственных за иммуногенность, разработка современных методических подходов по выявлению АТ способствуют более глубокому пониманию потенциальных клинических последствий иммуногенности и выбору оптимальной стратегии проводимой терапии.

■ Литература

1. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л., Ильина А.Е. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. Практическая ревматология. 2012; 52 (3): 75–82.
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. Москва : Практическая медицина, 2009: 302 с.
3. Моисеенко В.М. Возможности моноклональных антител в лечении злокачественных опухолей. Практическая онкология. 2002; 3 (4): 253–61.
4. Biggioggero M., Favalli E.G. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev. Res.* 2014; 75 (suppl. 1): 38–41. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21192>
5. Vandivort T.C., Horton D.B., Johnson S.B. Regulatory and strategic considerations for addressing immunogenicity and related responses in biopharmaceutical development programs. *J. Clin. Transl. Sci.* 2020; 4 (6): 547–55. DOI: <https://doi.org/10.1017/cts.2020.493>
6. Homann A., Rockendorf N., Kromminga A., Frey A., Platts-Mills T.A., Jappe U. Glycan and peptide IgE epitopes of the TNF- α blockers infliximab and adalimumab – precision diagnostics by cross-reactivity immune profiling of patient sera. *Theranostics*. 2017; 7 (19): 4699–709. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.20654>
7. Bugelski P.J., Achuthanandam R., Capocasale R.J., Treacy G., Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009; 5 (5): 499–521.
8. Strand V., Goncalves J., Isaacs J.D. Immunogenicity of biologic agents in rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021; 17 (2): 81–97. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00540-8>
9. Strand V., Balsa A., Al-Saleh J., Barile-Fabris L., Horiuchi T., Takeuchi T. et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review. *BioDrugs*. 2017; 31: 299–316. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>
10. Jani M., Dixon W.G., Chinoy H. Drug safety and immunogenicity of tumour necrosis factor inhibitors: the story so far. *Rheumatology*. 2018; 57: 1896–907. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex434>
11. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2001; 10 (1): 64–70.
12. Smolen J.S., Han C., Bala M., Maini R.N., Kalden J.R., van der Heijde D. et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumour necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (4): 1020–30. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.20982>
13. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M., Long-Fox A., Charles P., Katsikis P. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 1681–90. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780361206>
14. Maini R., St Clair E.W., Breedveld F., Furst D., Kalden J., Weisman M. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*. 1999; 354: 1932–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05246-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05246-0)
15. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 35–45. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.10697>
16. Mehta P., Manson J. What is the clinical relevance of TNF inhibitor immunogenicity in the management of patients with rheumatoid arthritis? *Front. Immunol.* 2020; 11: 589. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00589>
17. Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF- α biotherapies: I. individualized medicine based on immunopharmacological evidence. *Front. Immunol.* 2015; 6: 152. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00152>
18. Papamichael K., Gils A., Rutgeerts P., Levesque B.G., Vermeire S., Sandborn W.J., Castele N.V. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm.* Bowel Dis. 2015; 21 (1): 182–97. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000202>
19. Navarro Coy N.C., Brown S., Bosworth A., Davies C.T., Emery P., Everett C.C. et al. The «Switch» study protocol: a randomised-controlled trial of switching to an alternative tumour-necrosis factor (TNF)-inhibitor drug or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initial TNF-inhibitor drug. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2014; 15 (1): 452. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-452>
20. Fransen J., van Riel P.L.C.M. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005; 23 (5 suppl. 39): 93–9.
21. Kalden J.R., Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat. Rheumatol.* 2017; 13 (12): 707–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.187>
22. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J. Rheumatol.* 2005; 32 (suppl. 74): 13–8.
23. Takeuchi T., Miyasaka N., Tatsuki Y., Yano T., Yoshinari T., Abe T., Koike T. Baseline tumour necrosis factor α levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Dis.* 2011; 70 (7): 1208–15. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2011.153023>
24. Klaasen R., Wijbrandts C.A., Gerlag D.M., Tak P.P. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (2): 359–64. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.30136>
25. Ternant D., Ducourau E., Perdriger A., Corondan A., Goff L.B., Devauchelle-Pensec V. et al. Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis: infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 78 (1): 118–28. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12313>
26. Ryman J.T., Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies: pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2017; 6 (9): 576–88. DOI: <https://doi.org/10.1002/psp4.12224>
27. Mugnier B., Balandraud N., Darque A., Roudier C., Roudier J., Reviron D. Polymorphism at position – 308 of the tumour necrosis factor α gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (7): 1849–52. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.11168>
28. Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K., Mackay F., Mariette X., Marcelli Ch. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (2): 165–78. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202545>
29. Atiqi S., Hooijberg F., Loeff F.C., Rispens T., Wolbink G.J. Immunogenicity of TNF-inhibitors. *Front. Immunol.* 2020; 11: 312. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00312>
30. Strand V., Goncalves J., Hickling T.P., Jones H.E., Marshall L., Isaacs J.D. Immunogenicity of biosimilars for rheumatic diseases, plaque psoriasis, and inflammatory bowel disease: a review from clinical trials and regulatory documents. *BioDrugs*. 2019; 34 (1): 27–37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00394-x>
31. Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF- α biotherapies: II. Clinical relevance of methods used for anti-drug antibody detection. *Front. Immunol.* 2015; 6: 109. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00109>
32. Hetland M.L., Christensen I.J., Tarp U., Dreyer L., Hansen A., Hansen I.T. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DAN-BIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 22–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.27227>
33. Cohen S., Myneni S., Batt A., Guerrero J., Brumm J., Chung S. Immunogenicity risk assessment for biotherapeutics through in vitro detection of CD134 and CD137 on T helper cells. *MAbs*. 2021; 13 (1): 1898831. DOI: <https://doi.org/10.1080/19420862.2021.1898831>
34. Wen Y., Jawa V. The impact of product and process related critical quality attributes on immunogenicity and adverse immunological effects of biotherapeutics. *J. Pharm. Sci.* 2021; 110 (3): 1025–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.12.003>

35. Rogers R.S., Nightlinger N.S., Livingston B., Campbell Ph., Bailey R., Balland A. Development of a quantitative mass spectrometry multi-attribute method for characterization, quality control testing and disposition of biologics. *MAbs* 2015; 7 (5): 881–90. DOI: <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1069454>
36. Liu Y., Fernandez J., Pu Z., Zhang H., Cao L., Aguilar I. et al. Simultaneous monitoring and comparison of multiple product quality attributes for cell culture processes at different scales using a LC/MS/MS based multi-attribute method. *J. Pharm. Sci.* 2020; 109 (11): 3319–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.07.029>
37. Hamuro L., Kijanka G., Kinderman F., Kropshofer H., Bu D.X., Zepeda M., Jawa V. Perspectives on subcutaneous route of administration as an immunogenicity risk factor for therapeutic proteins. *J. Pharm. Sci.* 2017; 106 (10): 2946–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.05.030>
38. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Медуницын Н.В., Крючков Н.А. Механизмы развития нежелательного иммунного ответа при применении биотехнологических препаратов. *Иммунология*. 2017; 38 (5): 271–83. DOI: <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-5-271-283>
39. Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Бондарев В.П., Меркулов В.А., Медуницын Н.В. Проблемы, связанные с нежелательной иммуногенностью биотехнологических лекарственных препаратов (терапевтических белков). Сообщение 1. Методические подходы к оценке иммуногенности. *Иммунология*. 2019; 40 (3): 51–64. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-13006>
40. Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Мосягин В.Д., Медуницын Н.В. Проблемы, связанные с нежелательной иммуногенностью биотехнологических лекарственных препаратов (терапевтических белков). Сообщение 2. Клинические аспекты. *Иммунология*. 2019; 40(4): 29–40. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-14004>
41. Nencini F., Vultaggio A., Pratesi S., Cammelli D., Milla M., Fiori G. et al. The kinetics of antidrug antibodies, drug levels, and clinical outcomes in infliximab-exposed patients with immune-mediated disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (6): 2065–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.007>
42. Wolbink G., Vis M., Lems W., Voskuyl A., de Groot E., Nur-mohamed M. et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (3): 711–5. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21671>
43. Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nur-mohamed M.T., Stapel S., Lems W.F., Aarden L. et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (7): 921–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065615>
44. Siljehult F., Arlestig L., Eriksson C., Rantapää-Dahlqvist S. Concentrations of infliximab and anti-drug antibodies in relation to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2018; 47 (5): 345–50. DOI: <https://doi.org/10.1080/03009742.2018.1433232>
45. Bendtzen K., Geborek P., Svenson M., Larsson L., Kapetanovic M.C., Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor Infliximab. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (12): 3782–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.22214>
46. Bendtzen K. Personalized medicine: theranostics (therapeutic diagnostics) essential for rational use of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Discov. Med.* 2013; 15: 201–11.
47. Papamichael K., Vande C.N., Ferrante M., Gils A., Cheifetz A.S. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017; 23 (9): 1510–15. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001231>
48. Wong U., Cross R.K. Primary and secondary nonresponse to infliximab: mechanisms and countermeasures. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017; 13 (10): 1039–46. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1377180>
49. Hart M.H., de Vrieze H., Wouters D., Wolbink G.J., Killestein J., de Groot E.R. et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J. Immunol. Methods.* 2011; 372: 196–203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2011.07.019>
50. Wang S.L., Ohrmund L., Hauenstein S., Salbato J., Reddy R., Monk P. et al. Development and validation of a homogeneous mobility shift assay for the measurement of infliximab and antibodies-to-infliximab levels in patient serum. *J. Immunol. Methods.* 2012; 382: 177–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2012.06.002>
51. Steenholdt C., Bendtzen K., Brynskov J., Thomsen O.E., Ainsworth M.A. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109: 1055–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.106>
52. El Amrani M., Göbel C., Egas A.C., Nierkens S., Hack C.E., Huitema A.D.R., van Maarseveen E.M. Quantification of neutralizing anti-drug antibodies and their neutralizing capacity using competitive displacement and tandem mass spectrometry: infliximab as proof of principle. *J. Transl. Autoimmun.* 2019; 1: 100004 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100004>
53. Bourdage J.S., Cook C.A., Farrington D.L., Chain J.S., Konrad R.J. An affinity capture elution (ACE) assay for detection of anti-drug antibody to monoclonal antibody therapeutics in the presence of high levels of drug. *J. Immunol. Methods.* 2007; 327: 10–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2007.07.004>
54. van Schouwenburg P.A., Bartelds G.M., Hart M.H., Aarden L., Wolbink G.J., Wouters D. A novel method for the detection of antibodies to adalimumab in the presence of drug reveals «hidden» immunogenicity in rheumatoid arthritis patients. *J. Immunol. Methods.* 2010; 362: 82–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.09.005>
55. Wadhwa M., Thorpe R. Harmonization and standardization of immunogenicity assessment of biotherapeutic products. *Bioanalysis.* 2019; 11 (17): 1593–604. DOI: <https://doi.org/10.4155/bio-2019-0202>
56. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. Москва : Гриф и К, 2013.
57. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMA/CHMP/BWP/14327/2006 Rev 1) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 18 May 2017.
58. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/BWP/86289/2010).

References

1. Nasonov E.L., Denisov L.N., Stanislav M.L., Il'ina A.E. Prospects of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: monoclonal antibodies. *Prakticheskaya revmatologiya*. 2012; 52 (3): 75–82. (in Russian)
2. Sigidin Ya.A., Lukina G.V. Biological therapy in rheumatology. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009: 302 p. (in Russian)
3. Moiseenko V.M. Features of monoclonal antibodies in the treatment of malignant tumors. *Prakticheskaya onkologiya*. 2002; 3 (4): 253–61. (in Russian)
4. Biggoggero M., Favalli E.G. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev. Res.* 2014; 75 (suppl. 1): 38–41. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21192>
5. Vandivort T.C., Horton D.B., Johnson S.B. Regulatory and strategic considerations for addressing immunogenicity and related responses in biopharmaceutical development programs. *J. Clin. Transl. Sci.* 2020; 4 (6): 547–55. DOI: <https://doi.org/10.1017/cts.2020.493>
6. Homann A., Rockendorf N., Kromminga A., Frey A., Platts-Mills T.A., Jappe U. Glycan and peptide IgE epitopes of the TNF-alpha blockers infliximab and adalimumab – precision diagnostics by cross-reactivity immune profiling of patient sera. *Theranostics.* 2017; 7 (19): 4699–709. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.20654>
7. Bugelski P.J., Achuthanandam R., Capocasale R.J., Treacy G., Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009; 5 (5): 499–521.
8. Strand V., Goncalves J., Isaacs J.D. Immunogenicity of biologic agents in rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021; 17 (2): 81–97. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00540-8>
9. Strand V., Balsa A., Al-Saleh J., Barile-Fabris L., Horiuchi T., Takeuchi T., et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review. *BioDrugs.* 2017; 31: 299–316. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>
10. Jani M., Dixon W.G., Chinoy H. Drug safety and immunogenicity of tumour necrosis factor inhibitors: the story so far. *Rheumatology*

- logy. 2018; 57: 1896–907. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex434>
11. Nasonov E.L. Factor of a necrosis of a tumor α — a new target for anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2001; 10 (1): 64–70. (in Russian)
 12. Smolen J.S., Han C., Bala M., Maini R.N., Kalden J.R., van der Heijde D., et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (4): 1020–30. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.20982>
 13. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M., Long-Fox A., Charles P., Katsikis P., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 1993; 36: 1681–90. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780361206>
 14. Maini R., St Clair E.W., Breedveld F., Furst D., Kalden J., Weisman M., et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*. 1999; 354: 1932–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05246-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05246-0)
 15. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A., et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 35–45. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.10697>
 16. Mehta P., Manson J. What is the clinical relevance of TNF inhibitor immunogenicity in the management of patients with rheumatoid arthritis? *Front. Immunol*. 2020; 11: 589. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00589>
 17. Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF- α biotherapies: I. individualized medicine based on immunopharmacological evidence. *Front. Immunol*. 2015; 6: 152. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00152>
 18. Papamichael K., Gils A., Rutgeerts P., Levesque B.G., Vermeire S., Sandborn W.J., Castele N.V. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary non-response. *Inflamm. Bowel Dis*. 2015; 21 (1): 182–97. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000202>
 19. Navarro Coy N.C., Brown S., Bosworth A., Davies C.T., Emery P., Everett C.C., et al. The «Switch» study protocol: a randomised-controlled trial of switching to an alternative tumour-necrosis factor (TNF)-inhibitor drug or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initial TNF-inhibitor drug. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2014; 15 (1): 452. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-452>
 20. Fransen J., van Riel P.L.C.M. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2005; 23 (suppl. 39): 93–9.
 21. Kalden J.R., Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat. Rheumatol*. 2017; 13 (12): 707–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.187>
 22. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J. Rheumatol*. 2005; 32 (suppl. 74): 13–8.
 23. Takeuchi T., Miyasaka N., Tatsuki Y., Yano T., Yoshinari T., Abe T., Koike T. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Dis*. 2011; 70 (7): 1208–15. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2011.153023>
 24. Klaasen R., Wijbrandts C.A., Gerlag D.M., Tak P.P. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (2): 359–64. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.30136>
 25. Ternant D., Ducourau E., Perdriger A., Corondan A., Goff L.B., Devauchelle-Pensec V., et al. Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis: infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2014; 78 (1): 118–28. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12313>
 26. Ryman J.T., Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies: pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol*. 2017; 6 (9): 576–88. DOI: <https://doi.org/10.1002/psp4.12224>
 27. Mugnier B., Balandraud N., Darque A., Roudier C., Roudier J., Reviron D. Polymorphism at position – 308 of the tumour necrosis factor α gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48 (7): 1849–52. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.11168>
 28. Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K., Mackay F., Mariette X., Marcelli Ch. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 72 (2): 165–78. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202545>
 29. Atiqi S., Hooijberg F., Loeff F.C., Rispens T., Wolbink G.J. Immunogenicity of TNF-inhibitors. *Front. Immunol*. 2020; 11: 312. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00312>
 30. Strand V., Gonçalves J., Hickling T.P., Jones H.E., Marshall L., Isaacs J.D. Immunogenicity of biosimilars for rheumatic diseases, plaque psoriasis, and inflammatory bowel disease: a review from clinical trials and regulatory documents. *BioDrugs*. 2019; 34 (1): 27–37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00394-x>
 31. Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF- α biotherapies: II. Clinical relevance of methods used for anti-drug antibody detection. *Front. Immunol*. 2015; 6: 109. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00109>
 32. Hetland M.L., Christensen I.J., Tarp U., Dreyer L., Hansen A., Hansen I.T., et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DAN-BIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (1): 22–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.27227>
 33. Cohen S., Myneni S., Batt A., Guerrero J., Brumm J., Chung S. Immunogenicity risk assessment for biotherapeutics through in vitro detection of CD134 and CD137 on T helper cells. *MAbs*. 2021; 13 (1): 1898831. DOI: <https://doi.org/10.1080/19420862.2021.1898831>
 34. Wen Y., Jawa V. The impact of product and process related critical quality attributes on immunogenicity and adverse immunological effects of biotherapeutics. *J. Pharm. Sci*. 2021; 110 (3): 1025–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.12.003>
 35. Rogers R.S., Nightlinger N.S., Livingston B., Campbell Ph., Bailey R., Balland A. Development of a quantitative mass spectrometry multi-attribute method for characterization, quality control testing and disposition of biologics. *MAbs*. 2015; 7 (5): 881–90. DOI: <https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1069454>
 36. Liu Y., Fernandez J., Pu Z., Zhang H., Cao L., Aguilar I., et al. Simultaneous monitoring and comparison of multiple product quality attributes for cell culture processes at different scales using a LC/MS/MS based multi-attribute method. *J. Pharm. Sci*. 2020; 109 (11): 3319–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.07.029>
 37. Hamuro L., Kijanka G., Kinderman F., Kropshofer H., Bu D.X., Zepeda M., Jawa V. Perspectives on subcutaneous route of administration as an immunogenicity risk factor for therapeutic proteins. *J. Pharm. Sci*. 2017; 106 (10): 2946–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.05.030>
 38. Soldatov A.A., Avdeeva Zh.I., Medunitsyn N.V., Kryuchkov N.A. Mechanisms of development of an undesirable immune response when using biotechnological drugs. *Immunologiya*. 2017; 38 (5): 271–83. DOI: <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-5-271-283> (in Russian)
 39. Avdeeva Zh.I., Soldatov A.A., Bondarev V.P., Merkulov V.A., Medunitsyn N.V. The problems concerned with undesirable immunogenicity of biotechnological medicines (therapeutic proteins). Part 1. Methodological approaches to the evaluation of immunogenicity. *Immunologiya*. 2019; 40 (3): 51–64. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-13006> (in Russian)
 40. Avdeeva Zh.I., Soldatov A.A., Mosyagin V.D., Medunitsyn N.V. The problems connected with undesirable immunogenicity of biotechnological medicines (therapeutic proteins). Part 2. Clinical aspects. *Immunologiya*. 2019; 40 (4): 29–40. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-14004> (in Russian)
 41. Nencini F., Vultaggio A., Pratesi S., Cammelli D., Milla M., Fiori G., et al. The kinetics of antidrug antibodies, drug levels, and clinical outcomes in infliximab-exposed patients with immune-mediated disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2018; 6 (6): 2065–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.007>
 42. Wolbink G., Vis M., Lems W., Voskuyl A., de Groot E., Nur-mohamed M., et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum. 2006; 54 (3): 711–5. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21671>

43. Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nurmohamed M.T., Stapel S., Lems W.F., Aarden L., et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (7): 921–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065615>

44. Siljehult F., Årlestig L., Eriksson C., Rantapää-Dahlqvist S. Concentrations of infliximab and anti-drug antibodies in relation to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2018; 47 (5): 345–50. DOI: <https://doi.org/10.1080/03009742.2018.1433232>

45. Bendtzen K., Geborek P., Svenson M., Larsson L., Kapetanovic M.C., Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor Infliximab. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (12): 3782–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.22214>

46. Bendtzen K. Personalized medicine: theranostics (therapeutics diagnostics) essential for rational use of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Discov. Med.* 2013; 15: 201–11.

47. Papamichael K., Vande C.N., Ferrante M., Gils A., Cheifetz A.S. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017; 23 (9): 1510–15. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001231>

48. Wong U., Cross R.K. Primary and secondary nonresponse to infliximab: mechanisms and countermeasures. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017; 13 (10): 1039–46. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1377180>

49. Hart M.H., de Vrieze H., Wouters D., Wolbink G.J., Killestein J., de Groot E.R., et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J. Immunol. Methods.* 2011; 372: 196–203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2011.07.019>

50. Wang S.L., Ohrmund L., Hauenstein S., Salbato J., Reddy R., Monk P., et al. Development and validation of a homogeneous mobility shift assay for the measurement of infliximab and antibodies-to-

infliximab levels in patient serum. *J. Immunol. Methods.* 2012; 382: 177–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2012.06.002>

51. Steenholdt C., Bendtzen K., Brynskov J., Thomsen O.E., Ainsworth M.A. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109: 1055–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.106>

52. El Amrani M., Göbel C., Egas A.C., Nierkens S., Hack C.E., Huitema A.D.R., van Maarseveen E.M. Quantification of neutralizing anti-drug antibodies and their neutralizing capacity using competitive displacement and tandem mass spectrometry: infliximab as proof of principle. *J. Transl. Autoimmun.* 2019; 1: 100004 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100004>

53. Bourdage J.S., Cook C.A., Farrington D.L., Chain J.S., Konrad R.J. An affinity capture elution (ACE) assay for detection of anti-drug antibody to monoclonal antibody therapeutics in the presence of high levels of drug. *J. Immunol. Methods.* 2007; 327: 10–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2007.07.004>

54. van Schouwenburg P.A., Bartelds G.M., Hart M.H., Aarden L., Wolbink G.J., Wouters D. A novel method for the detection of antibodies to adalimumab in the presence of drug reveals «hidden» immunogenicity in rheumatoid arthritis patients. *J. Immunol. Methods.* 2010; 362: 82–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.09.005>

55. Wadhwa M., Thorpe R. Harmonization and standardization of immunogenicity assessment of biopharmaceutical products. *Bioanalysis.* 2019; 11 (17): 1593–604. DOI: <https://doi.org/10.4155/bio-2019-0202>

56. Guideline for the examination of drugs. Vol. I. Moscow: Grif i K, 2013: 328 p. (in Russian)

57. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMA/CHMP/BWP/14327/2006 Rev 1) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 18 May 2017.

58. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/BWP/86289/2010).

Сведения об авторах

Авдеева Жанна Ильдаровна – д-р мед. наук, проф., глав. эксперт Центра экспертизы МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: avdeeva@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Солдатов Александр Алексеевич – д-р мед. наук, начальник управления экспертизы противовирусных МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: soldatov@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Бондарев Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., директор ЦЭК МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: bondarev@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Мосягин Вячеслав Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., начальник управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: mosyagin@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0003-0269-8337>

Меркулов Вадим Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зам. ген. директора по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; проф. каф. фармакологии Института Фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: merkulov@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Authors' information

Zhanna I. Avdeeva – MD, PhD, Prof., Chief Expert of the SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: avdeeva@expmed.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Aleksandr A. Soldatov – MD, PhD, Head of the Department for Expertise of Antiviral MIBP of the SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: soldatov@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Vladimir P. Bondarev – MD, PhD, Prof., Director of the CEC of MIBP, SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: bondarev@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Vyacheslav D. Mosyagin – MD, PhD, Prof., Head of the Department for the Expertise of Allergens, Cytokines and Other Immunomodulators of the, SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: mosyagin@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0003-0269-8337>

Vadim A. Merkulov – MD, PhD, Prof., Deputy General Director for the Expertise of medicines of the SCEEMP of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; Prof. of the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy of the I.M. Sechenov First MSU, MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
E-mail: merkulov@expmed.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>