

Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Алпатова Н.А., Мосягин В.Д.

Основные требования к оценке иммуногенности биотерапевтических препаратов

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Лекарственные препараты, разработанные на основе достижений биотехнологии, активный компонент которых рекомбинантные белки или пептиды, т.е. биотехнологические лекарственные препараты (БТП) (в настоящее время используется термин биотерапевтические лекарственные препараты), широко и успешно применяются для лечения тяжелых заболеваний с хроническим течением и риском развития инвалидизирующих состояний. Используются при аутоиммунных заболеваниях, в онкогематологии, при лечении солидных опухолей, некоторых орфанных заболеваний (гемофилия, соматотропная недостаточность и др.), применяются длительно, в ряде случаев в качестве заместительной терапии. Несмотря на успешность терапевтического применения БТП, оно может сопровождаться развитием серьезных побочных явлений: инфузионных, аллергических реакций или потери терапевтической эффективности за счет проявления нежелательной иммуногенности. Как правило, причины развития таких побочных реакций многообразны [1–4].

Цель работы: анализ современных представлений о факторах, обуславливающих развитие побочных явлений и механизмов их развития; подходов к оценке безопасности БТП на этапе разработки, проведения доклинических и клинических исследований; методических приемов для выявления антилекарственных антител (anti drug antibodies – ADA); оценка риска и выбор тактики терапии при выявлении ADA.

Развитие иммунного ответа на вакцины (т.е. проявление иммуногенности) – ожидаемый эффект, тогда как формирование ADA или клеток-эффекторов клеточного иммунного ответа при применении других биологических препаратов, используемых в терапевтических целях, – проявление нежелательной иммуногенности. Последствия развития иммунного ответа на препарат варьируют от кратковременного транзиторного появления ADA, которые не вызывают каких-либо клинически значимых проявлений, до формирования стойкого иммунного ответа и развития тяжелых, угрожающих жизни состояний.

Неадекватное реагирование иммунной системы обусловлено многими факторами, включающими генетические особенности пациента, патогенез основного заболевания, сопутствующую патологию, схему, способ и путь введения препарата, его свойства и характеристики, сочетанное применение других лекарственных препаратов.

Наиболее значимые факторы, обуславливающие развитие ADA, – особенности физико-химических характеристик БТП. Так, наличие чужеродных последовательностей в препаратах химерных и гуманизированных моноклональных антител (МкАТ) служит причиной проявления их иммуногенности. Однако даже препараты на основе полностью человеческих иммуноглобулинов (Ig) могут индуцировать формирование ADA. Возможные структурные изменения молекулы Ig (вследствие посттрансляционных модификаций, профиля гликозилирования или изменения характеристик действующего вещества при нарушении условий хранения препарата или его транспортирования) повышают риск проявления иммуногенного потенциала препарата.

Биотехнологические лекарственные препараты – аналоги эндогенных белков, используемые для заместительной терапии, могут вызывать иммунный ответ вследствие изменений в аминокислотной последовательности или структуре белка по сравнению с эндогенным белком.

Прогностическая значимость результатов доклинических исследований на животных по оценке иммуногенности биологических препаратов для человека низка, что

связано с различием иммунной системы человека и животных и неизбежностью развития иммунного ответа животных на белки человека [1, 2, 4].

Иммуногенность препарата может быть адекватно оценена только на основании результатов клинических исследований, при этом специальные исследования по иммуногенности не требуются [1–4]. Оценку иммуногенности включают в основные клинические исследования, определяя специфические ADA одновременно с оценкой фармакокинетических параметров.

На первом этапе скрининга проводят идентификацию образцов сыворотки крови от пациентов, участвующих в клинических исследованиях, на наличие ADA.

На последующем этапе проводят исследования с целью подтверждения наличия ADA и дальнейшую их характеристику (класс и подкласс Ig выявленных ADA (изотип), аффинность, специфичность и нейтрализующая способность при помощи функциональных тестов) [2–4].

Ключевой момент в оценке иммуногенности – разработка адекватных методов определения ADA, что позволяет на основе полученных результатов установить корреляцию выявленных ADA с клиническими последствиями и определить дальнейшую тактику терапии.

Особые сложности в определении индуцированных ADA возникают при оценке иммуногенности препаратов МкАТ, поскольку в сыворотке крови пациента присутствуют как нормальные Ig, так и сформировавшиеся ADA и сам препарат МкАТ. При разработке программы исследований по оценке иммуногенности должны быть определены сроки отбора образцов, параметры оценки эффективности и безопасности, а также проведен выбор соответствующих биомаркеров [2, 4].

В настоящее время указывается на необходимость регулярного одновременного мониторинга содержания в крови БЛП и ADA с характеристикой функциональных свойств последних (нейтрализующие или связывающие) – это так называемый терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ; therapeutic drug monitoring, TDM). Указанный подход позволяет определять выбор препарата и схему лечения конкретного пациента (увеличение вводимой дозы или замена препарата при выявлении неотвечаемости).

За последние три десятилетия объем клинического применения биотерапевтических препаратов значительно вырос и доминирует по целому ряду клинических показаний. Однако наряду с успехами в терапии существует множество проблем, в частности связанных с проявлением нежелательной иммуногенности препаратов.

Оценка безопасности, включая риски, обусловленные проявлением иммуногенности, должна проводиться на всех этапах жизненного цикла препарата в соответствии с требованиями российского законодательства [5], начиная с разработки, процесса производства и заканчивая практическим применением.

Это позволит адекватно оценить иммуногенный потенциал биотерапевтического препарата, определить клиническую значимость формирования иммунного ответа на эффективность и безопасность лечения. Анализ опыта клинического применения биотерапевтических препаратов, включая оценку эффективности и безопасности, связанную с проявлением иммуногенности, выяснение факторов, ответственных за иммуногенность, а также разработка методических подходов по выявлению ADA способствуют пониманию потенциальных клинических последствий иммуногенности и выбору оптимальной стратегии терапии.

Список источников

1. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К, 2013.
2. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMA/CHMP/BWP/14327/2006 Rev 1). Committee for Medicinal Products for Human Use

(CHMP), 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

3. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/ BMWP/86289/2010). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-monoclonal-antibodies-intended-vivo-clinical-use_en.pdf

4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026116>

5. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями на 28.04.2023). <https://docs.cntd.ru/document/902209774>