

Иммуногенность биологических лекарственных препаратов: причины, механизмы, последствия

Мосикян А.А.^{1,2} младший научный сотрудник, медицинский научный советник
Хохлов А.Л.³ д.м.н., заведующий кафедрой клинической фармакологии

1 — ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Институт эндокринологии
Санкт-Петербург, Россия

2 — ООО ГЕРОФАРМ
Санкт-Петербург, Россия

3 — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России
Ярославль, Россия

Рассматриваются причины и механизмы развития иммунного ответа при введении биологических / биотехнологических лекарственных препаратов. Материал дает представление о зависимости типа иммунного ответа от типа молекулы лекарственного препарата. Рассматриваются примеры клинических проявлений иммунного ответа (изменение активности препарата, генерализованные иммунные реакции, нейтрализация эндогенных белков), описанные ранее для различных лекарственных препаратов. Дается оценка целесообразности оценки потенциальной иммуногенности при фармацевтической разработке лекарственных препаратов.

Ключевые слова: иммуногенность, биологические лекарственные препараты, иммунные реакции.

Для цитирования: Мосикян А.А., Хохлов А.Л. Иммуногенность биологических лекарственных препаратов: причины, механизмы, последствия. *Медицинская этика* 2020; (1): 28-35.

Автор для корреспонденции: Мосикян Анна Альбертовна; **e-mail:** mosikian.anna@gmail.com

Финансирование. Подготовка статьи не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 28.01.2020

Immunogenicity of biological drugs: causes, pathogenesis, consequences

Mosikian A.A.^{1,2}, **Khokhlov A.L.**³

1 — V.A. Almazov National Medical Research Center
Saint-Petersburg, Russia

2 — ООО GEROPHARM
Saint-Petersburg, Russia

3 — Yaroslavl State Medical University
Yaroslavl, Russia

The causes and pathogenesis of the biological / biotechnology-derived drug-induced immune response development are considered. The material describes the dependence of the type of immune response on the type of drug molecule. Examples of clinical manifestations of the immune response (changes in the activity of the drug, generalized immune responses, neutralization of endogenous proteins), previously described for various drugs, are considered. The appropriateness of evaluating the potential immunogenicity in the pharmaceutical development of drugs is assessed.

Key words: immunogenicity, biological drugs, immune reactions.

For citation: Mosikian A.A., Khokhlov A.L. Immunogenicity of biological drugs: causes, pathogenesis, consequences. *Meditsinskaya Ethica [Medical Ethics]* 2020; (1): 28-35. (In Russ.).

For correspondence: Anna Mosikian; **e-mail:** mosikian.anna@gmail.com

Funding. The study has no sponsorship.

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

Accepted: 28.01.2020

Введение

Биологические и биотехнологические лекарственные препараты занимают всё большую долю рынка в большинстве терапевтических направлений. Объем мирового рынка биотехнологических продуктов по данным экспертных сообществ в 2018 году составил 251,5 миллион долларов США при прогнозе в 625,6 миллионов долларов США в 2026 году [5].

Программа разработки биологического / биотехнологического лекарственного препарата (БЛП) имеет ряд особенностей по сравнению с программой препаратов, полученных методом химического синтеза, поскольку БЛП является белком, а все белки потенциально обладают способностью вызывать иммунный ответ (ИО), т.е. вызывать образование антител к препарату. Данное свойство БЛП называется иммуногенностью. В связи с этим, для обеспечения приемлемой безопасности пациентов, для большинства БЛП помимо стандартных испытаний общей токсичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности, а также канцерогенного потенциала, проводятся отдельные клинические исследования (КИ) по оценке иммуногенности БЛП [3, 23].

В данной статье будут рассмотрены причины развития иммуногенности, патогенетические варианты ее проявления и возможные последствия развития иммунного ответа для пациентов, получивших лечение БЛП.

Причины развития иммуногенности

Все факторы, влияющие на вероятность развития иммунного ответа, делятся на факторы-характеристики пациента и на факторы-свойства лекарственного препарата.

Характеристики пациента

Одной из ключевых характеристик пациента, оказывающих влияние на ожидаемый риск развития ИО у пациента, является его иммунный статус: по сравнению с риском развития ИО у здоровых добровольцев, у пациентов с иммунной супрессией риск будет ниже (в том числе при иммунной супрессии, вызванной приемом лекарственных препаратов, например, метатрексата), а у пациентов с повышенной иммунной реактивностью (например, при наличии аутоиммунного заболевания) — выше. На потенциальную иммуногенность препарата у пациента также может влиять полиморфизм генов, кодирующих некоторые цитокины (например, интерлейкин-10 (IL-10), трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и другие) [3, 12, 15].

Другим пациент-ассоциированным фактором развития иммунного ответа является возраст пациента: риск развития иммунного ответа уменьшается по мере увеличения возраста пациента, однако механизм, лежащий в основе этого явления до конца не ясен: на данный момент предполагается, что с возрастом снижается иммунологическая реактивность [22].

В связи с наличием меж-индивидуальной вариабельности в параметрах функционирования иммунной системы, люди обладают различной толерантностью к эндогенным белкам, и от этого зависит выраженность реакции на введение биологического ЛП, часть молекулы или вся молекула которого является копией части или целой молекулы эндогенного белка. В особенности это касается таких молекул, как, например, цитокины и ростовые факторы, концентрация которых в плазме крови измеряется в диапазоне нанogramмов или пикogramмов на миллилитр. Таким образом, naïвные по отношению к БЛП пациенты уже могут иметь антитела к этому БЛП. Антитела к БЛП могут также определяться у пациентов, которые ранее получали этот или сходный с ним по молекулярному строению БЛП, а также у пациентов, имеющих генетическую мутацию по типу «нокаут», приводящую к отсутствию у них эндогенного белка. В этом случае вводимый в качестве заместительной терапии БЛП может быть воспринят иммунной системой как чужеродный, поскольку отсутствующий у пациента эндогенный белок не был представлен иммунокомпетентным клеткам и является для них чужеродным белком [3, 12, 15].

Свойства лекарственного препарата

Вероятность развития ИО в ответ на введение БЛП зависит как от пути и режима введения БЛП, так и непосредственно от физико-химических свойств препарата.

В отношении пути введения известно, что подкожное или внутримышечное введение препаратов ассоциировано с большей потенциальной иммуногенностью по сравнению с внутривенным путем введения. С большей иммуногенностью также ассоциирована большая длительность терапии и периодическое (нерегулярное) введение препарата, в особенности — введение с большими перерывами в лечении [3, 12, 15].

Одной из характеристик БЛП, потенциально влияющей на его иммуногенность, является происхождение молекулы и связанные с этим особенности структуры молекулы. Так, риск развития ИО в ответ на молекулу животного происхождения, например, мышинные моноклональные антитела, выше, чем хи-

мерные, гуманизированные или человеческие антитела [43]. В целом, любые отличия терапевтической молекулы от эндогенного белка, в том числе новые эпитопы (в случае, например, моноклональных антител и их производных) или замена аминокислотных последовательностей или единичных остатков (в случае, например, генно-инженерных аналогов человеческого инсулина) ассоциированы с повышением риска развития ИО по сравнению с ответом на введение полностью гомологичных молекул [3, 12, 15].

При разработке новых терапевтических белков особое внимание уделяется пост-трансляционным модификациям и их потенциальному влиянию на иммуногенность биологических лекарственных препаратов. Модификации, для которых наиболее характерно влияние на иммуногенность ЛП, включают в себя (но не ограничиваются данным перечнем) изменения Т-клеточных эпитопов [4], гликозилирование, пегилирование, окисление, дезамидирование, сульфатирование и альдегидную модификацию белков [27], при этом иммунный ответ может развиваться как на присоединенный к молекуле компонент, так и на всю молекулу. Повышенные риски развития ИО характерны и для белков, формируемый методом слияния (фузии) поскольку при их создании в зоне слияния формируются участки молекулы, являющиеся неантигенами для иммунной системы человека [3, 12, 15].

Среди препарат-ассоциированных факторов иммуногенности также выделяют образование агрегатов. При агрегации мономеров терапевтического белка может изменяться количество доступных для связывания эпитопов, могут «оголяться» новые эпитопы вследствие изменения конформации молекулы, а также могут формироваться ранее отсутствующие поливалентные эпитопы. Всё это приводит к активации гуморального иммунного ответа по механизму, описанному ранее [46].

Важное значение имеют примеси и контаминаты в готовой лекарственной форме терапевтического белка. Производственные примеси образуются в ходе процесса производства, например, из клеточных субстратов (контаминаты), клеточной культуры (например, индукторы, антибиотики или компоненты питательной среды) или вследствие последующей переработки. Контаминаты — белки клетки-продуцента (липополисахариды клеточной стенки, бета-глюкан, флагеллин, нуклеиновые кислоты) или вирусные фрагменты, использующиеся при создании лекарственного препарата — могут быть причиной развития аллергических или других иммунологических реакций. Примеси делятся на производственные и родственные. Родственные примеси (например, прекурсоры, опре-

деленные продукты деградации) — это молекулярные варианты, образующиеся при производстве и хранении готового лекарственного препарата, которые не обладают активностью, эффективностью и безопасностью сопоставимыми с целевым продуктом. Тем не менее, любые примеси могут быть ассоциированы с развитием ИО [3, 12, 15].

Вспомогательные вещества используются для сохранения конформации молекул, препятствуют деградации белка и применяются для достижения необходимых фармакологических свойств, но при этом они могут влиять на иммуногенность БЛП. В некоторых случаях, например, при производстве готовых лекарственных форм инсулинов, содержащих нейтральный протамин Хагедорна, являющийся белком, иммуногенность препарата может быть обусловлена именно вспомогательными веществами [3, 12, 15].

Патогенетические варианты развития иммуногенности

Биологический препарат, попадая в организм человека, может захватываться антиген-представляющими клетками и, при распознавании антигена как чужеродного, будет происходить активация CD4+ Т-лимфоцитов, созревание В-лимфоцитов и их превращение в лимфоцитарные плазмocyты и, как следствие, образование антител к препарату [26].

Антитела к БЛП классифицируются на нейтрализующие и не-нейтрализующие (связывающие) антитела. Нейтрализующие антитела приводят к инактивации БЛП как за счет значительного повышения его почечного клиренса, так и за счет связывания с активным центром БЛП или любой частью молекулы БЛП с нарушением конформации активного центра БЛП, что не позволяет БЛП взаимодействовать с рецептором и приводит к его неэффективности. Связывающие (не-нейтрализующие) антитела могут снижать почечный клиренс БЛП, тем самым повышая его эффективность и увеличивая риски передозировки БЛП [20, 21]. Таким образом, как нейтрализующие, так и не-нейтрализующие антитела могут изменять фармакокинетические и фармакодинамические свойства БЛП, и изменение фармакокинетики БЛП может быть ранним признаком формирования антител [3].

Патогенетические варианты развития иммунного ответа не ограничиваются образованием антител и их прямым влиянием на фармакологические свойства препарата [47]. Образующиеся в ответ на введение БЛП антитела, связываясь с препаратом, образуют иммунные комплексы антиген-антитело, которые запускают различные варианты иммунных реакций, таких как ак-

тивация Fc рецепторов, активация комплемента, запуск сигнального пути цитокинов и другие иммунологические реакции, которые, по своей сути, будут являться вторичными по отношению к образованию антител к биологическому БЛП [26]. Потенциально возможные варианты развития иммунных реакций в данном случае зависят от строения БЛП.

Моноклональные антитела и их производные, содержащие Fc фрагмент, способны приводить к активации Fc-гамма рецепторов (FcγR) и комплемента. FcγR участвуют в распознавании объектов фагоцитоза и присутствуют на различных антиген-представляющих клетках, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты, а также на гранулоцитах, включая нейтрофилы, базофилы, эозинофилы и тучные клетки [29]. FcγRI обладают высокой аффинностью и связывают мономеры иммуноглобулина G (IgG), тогда как FcγRII и FcγRIII являются низкоаффинными и связывают в основном комплексы антиген-антитело и агрегаты антител небольших и средних размеров [46], что в итоге приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов [35] и к развитию реакции гиперчувствительности немедленного типа III [26]. Активация комплемента происходит по классическому пути при связывании Fc фрагмента комплекса антиген(ЛП)-антитело с C1q фрагментом комплемента [17], приводя в итоге к еще большей продукции антител и к прямой активации Т-лимфоцитов [26]. При этом различные БЛП активируют FcγR и комплемент в разной степени. Lagassé и соавт. сравнили зарегистрированные в Соединенных Штатах Америки моноклональные антитела и другие белки, содержащие Fc-фрагмент, в отношении их взаимодействия с FcγR и C1q и показали высокую вариабельность взаимодействия в зависимости от строения молекулы, экспрессионной системы и пост-трансляционных модификаций [29].

Кроме того, при использовании БЛП, в большой степени сходных с эндогенными белками, возможна перекрестная реактивность с эндогенными белками с последующим изменением их функции. Перекрестная реактивность может приводить к особенно тяжелым осложнениям в тех случаях, когда БЛП является копией какого-либо рецептора или цитокина, в норме экспрессирующегося на поверхности клеток [12, 15].

Так, для некоторых цитотоксических БЛП (CAR-T терапия, муриномаб, алемтузумаб, ритуксимаб, блинатумумаб и некоторые другие моноклональные антитела) описаны случаи развития синдрома высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм») [16, 30, 32, 36, 39]. Синдром высвобождения цитокинов обычно развивается вскоре после начала лечения и обуслов-

лен масштабной неспецифической активацией Т-лимфоцитов с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, интерферона-гамма) [32, 39].

Важно отметить, что иммунные реакции, опосредованные наличием Fc-фрагмента в молекуле БЛП или масштабной неспецифической активацией Т-лимфоцитов, непосредственно связаны с лекарственным препаратом (его строением или механизмом действия) и не характерны для молекул других классов.

Клинические последствия развития иммунного ответа

Изменение активности лекарственного препарата

Все БЛП подлежат дополнительному мониторингу безопасности не менее 5 лет после их регистрации для выявления редких нежелательных лекарственных реакций, в том числе обусловленных иммуногенным потенциалом БЛП [1, 2, 19].

Тем не менее, образование антител к терапевтическому белку не всегда приводит к каким-либо клинически значимым последствиям. Например, при лечении семаглутидом — агонистом глюкагоноподобного пептида 1 — образование антител к семаглутиду не ведет ни к изменению эффективности терапии (по сравнению с пациентами без антител к семаглутиду), ни к увеличению частоты генерализованных аллергических реакций или реакций в месте введения препарата (по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или получавшими инъекции семаглутида, и не имевшими антител к БЛП) [11].

При лечении другим агонистом глюкагоноподобного пептида 1 — ликсисенатидом — образование антител к БЛП приводит к значительному изменению фармакокинетических свойств ликсисенатида в результате связывания АТ с молекулой БЛП: активная фракция ликсисенатида у пациентов с антителами к препарату составила 22 % по сравнению с 72 % у пациентов без антител к препарату, и концентрация ликсисенатида при этом была обратно пропорциональна количеству циркулирующих антител к препарату. Образование антител в данном случае также приводило к повышению риска развития реакций в месте инъекции (но не генерализованных аллергических реакций). Тем не менее, развитие иммунного ответа на введение ликсисенатида не оказывало влияния на фармакодинамические параметры препарата и, следовательно, на его эффективность [10].

Развитие иммунного ответа при лечении инфликсимабом также ассоциировано с изменениями фарма-

кокинетических характеристик БЛП: с повышением почечного клиренса и, как следствие, с уменьшением периода полувыведения препарата и его концентрации в крови [9]. Несмотря на то, что формирование антител к инфликсимабу является не единственной причиной снижения его экспозиции, способность антител снижать концентрацию препарата в крови должна приниматься во внимание, поскольку достижение терапевтической концентрации инфликсимаба является высоко значимым с точки зрения эффективности терапии [42].

Снижение эффективности при развитии иммунного ответа (в частности, из-за образования нейтрализующих антител) было зарегистрировано для эксенатида — первого из зарегистрированных агонистов глюкагоноподобного пептида 1. Эффективность лечения, оцененная по изменению концентрации гликированного гемоглобина, была ниже у пациентов с высокими титрами антител к эксенатиду, но не отличалась у пациентов с низкими титрами и с отсутствием антител [13].

Вышеописанные проявления иммунного ответа — нередкое явление, и они могут быть оценены при проведении клинических исследований лекарственного препарата как с позиции частоты, так и с позиции их клинической значимости. Последствия изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств во многом зависят от терапевтического диапазона лекарственного препарата и от заболевания, для лечения которого предназначен БЛП. Имуногенность БЛП, оцениваемая по интенсивности формирования антител, в том числе, нейтрализующих, значительно варьирует как между классами БЛП, так и внутри одного класса, от практически полного отсутствия имуногенности (секукинумаб, эстекинумаб, семаглутид, ромиплостим) до более чем 50-процентной вероятности образования антител (эксенатид, инфликсимаб) [11, 13, 24, 44, 45].

Генерализованные иммунные реакции

Генерализованные иммунные реакции при введении БЛП встречаются значительно реже, чем формирование антител к лекарственному препарату без развития аллергических реакций. Патофизиологический механизм, лежащий в основе развития генерализованной реакции, зависит от параметров молекулы терапевтического белка, как было описано ранее. Например, для моноклональных антител, в зависимости от клинических проявлений и тактики ведения, выделяют три основных механизма реакций гиперчувствительности немедленного типа: IgE-опосредованный (по типу реакции гиперчувствительности немедленного типа I), IgG-опосредованный (связанный с активацией FcγR, активацией комплемента, изменением клиренса лекар-

ственного препарата и/или блокированием активного сайта БЛП) и синдром высвобождения цитокинов [37].

IgE-опосредованные реакции обычно развиваются после нескольких введений, поскольку в основе реакций гиперчувствительности данного типа лежит сенситизация к аллергену. Однако в редких случаях (например, при введении цетуксимаба), когда антитела к молекуле ЛП или ее части сформированы у пациента до начала лечения, возможно развитие IgE-опосредованной реакции при первом введении БЛП [8]. Предсказать развитие генерализованной IgE-опосредованной реакции можно посредством проведения кожного теста, а снизить риск ее развития — посредством проведения протокола десенситизации [37].

IgG-опосредованные реакции развиваются на фоне многократного введения БЛП и могут иметь различные клинические проявления: в случае активации FcγR и/или комплемента клиническая картина будет сходна с таковой для IgE-опосредованных реакций [14, 26], но кожные тесты при этом будут отрицательными [34], а в случае изменения (чаще всего — повышения) клиренса БЛП и/или связывания активного центра БЛП будет регистрироваться снижение эффективности БЛП [6, 37].

Синдром высвобождения цитокинов описан для CAR-T терапии и ряда моноклональных антител. Клинические проявления синдрома могут быть как специфическими (головная боль, повышение артериального давления, боли в спине и груди, лихорадка, озноб), так и неспецифическими (приливы, одышка, стеснение в горле, головокружение, снижение артериального давления и желудочно-кишечные симптомы) [31]. Данный тип реакции обычно возникает при первом введении, и его клинические проявления уменьшаются при последующих введениях лекарственного препарата. Предотвратить или уменьшить выраженность симптомов «цитокинового шторма» можно с помощью премедикации ацетаминофеном и препаратами глюкокортикостероидов, а также посредством снижения скорости инфузии лекарственного препарата, при этом в случае развития синдрома высвобождения цитокинов, как и в случае развития IgG-опосредованной реакции, возможно возобновление лечения тем же лекарственным препаратом при соблюдении протоколов десенситизации [37].

Нейтрализация эндогенных белков

Кроме всех выше перечисленных последствий формирования иммунного ответа на введение БЛП при разработке БЛП особое внимание уделяется потенциальной перекрестной реактивности: форми-

рованию антител, которые будут связываться с эндогенными белками и нейтрализовать их. Классическим примером перекрестной реактивности является поражение кардиомиоцитов при ревматической лихорадке антителами, образующимися в ответ на поражение стрептококком группы А [25]. Основной теорией, лежащей в основе перекрестной реактивности, является теория молекулярной мимикрии: гомологичность структуры экзогенного антигена и эндогенных белков [40].

Перекрестная реактивность с последующим развитием чистой красноклеточной аплазии была описана у пациентов, получавших лечение рекомбинантным эритропоэтином [7, 33, 38]. Shin и соавт. также описали случай развития тромбоцитопении у пациента, получавшего лечение рекомбинантным эритропоэтином [41]. Перекрестная реактивность с эндогенным тромбопоэтином описана для пегелированного рекомбинантного агониста рецепторов тромбопоэтина (PEG-rHuMGDF), разработка которого была остановлена из соображений безопасности [28]. Современные агонисты тромбопоэтинового рецептора не вызывают перекрестную реактивность и имеют благоприятное соотношение польза-риск [18].

Заключение

С учетом высокой гетерогенности клинической значимости развития иммунного ответа на введение различных БЛП при планировании программы клинической разработки представляется целесообразным отдавать предпочтение изучению особенностей класса или строения молекулы в отношении потенциальной иммуногенности, а не следованию общим для всех БЛП рекомендациям. Данный подход отражен в существующих на текущий момент регуляторных документах и в проектах рекомендаций по клинической разработке отдельных БЛП.

Список литературы

1. Лекарственные препараты, подлежащие дополнительному мониторингу. 2020. [Электронный ресурс] *Режим доступа:* <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring> (дата обращения: 27.01.2020)
2. Решение от 3 ноября 2016 г. N 88 Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, 2016
3. Решение от 3 ноября 2016 г. N 89 Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, 2016.
4. Adhikari U.K., Tayebi M., Rahman M.M. Immunoinformatics approach for epitope-based peptide vaccine design and active site prediction against polypeptide of emerging oropouche virus. *J Immunol Res.* 2018;2018:6718083. doi: 10.1155/2018/6718083.
5. Biologic Market Size. 2019. [Электронный ресурс] *Режим доступа:* <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/10/10/1928253/0/en/Biologics-Market-To-Reach-USD-625-6-Million-By-2026-Reports-And-Data.html> (дата обращения: 27.01.2020)
6. Brennan P.J., Rodriguez Bouza T., Hsu F.I., Sloane D.E., Castells M.C. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1259-66. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.009.
7. Casadevall N., Nataf J., Viron B., Kolta A., Kiladjian J.J., Martin-Dupont P., et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med.* 2002 Feb 14;346(7):469-75. doi: 10.1056/NEJMoa011931.
8. Chung C.H., Mirakhur B., Chan E., Le Q.T., Berlin J., Morse M., et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008;358:1109-17. doi: 10.1056/NEJMoa074943.
9. Ehrenpreis E.D. Pharmacokinetic effects of antidrug antibodies occurring in healthy subjects after a single dose of intravenous infliximab. *Drugs R D.* 2017;17(4):607-613. doi: 10.1007/s40268-017-0211-y.
10. EMA Assessment report on Lyxumia (EMA/CHMP/703852/2012), 2012
11. EMA Assessment report on Ozempic (EMA/CHMP/715701/2017), 2017
12. EMA Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins, 2017.
13. Fineman M.S., Mace K.F., Diamant M., Darsow T., Cirincione B.B., Booker Porter T.K., et al. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):546-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01561.x.
14. Finkelman F.D., Khodoun M.V., Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1674-80. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.015.
15. Food and Drug Administration. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products, 2014.
16. Frey N. Cytokine release syndrome: Who is at risk and how to treat. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(4):336-340. doi: 10.1016/j.be-ha.2017.09.002.
17. Garcia B.L., Zwarthoff S.A., Rooijackers S.H., Geisbrecht B.V. Novel evasion mechanisms of the classical complement pathway. *J Immunol.* 2016;197(6):2051-60. doi: 10.4049/jimmunol.1600863.
18. Ghanima W., Cooper N., Rodeghiero F., Godeau B., Bussel J.B. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2019;104(6):1112-1123. doi: 10.3324/haematol.2018.212845.
19. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring. 2013. [Электронный ресурс] *Режим доступа:* https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf (дата обращения: 27.01.2020)
20. Gunn G.R. 3rd, Sealey D.C., Jamali F., Meibohm B., Ghosh S., Shankar G. From the bench to clinical practice: understanding the challenges and uncertainties in immunogenicity testing for biopharmaceuticals. *Clin Exp Immunol.* 2016;184(2):137-46. doi: 10.1111/cei.12742.
21. Harth S., Ten Haaf A., Loew C., Frisch C., Knappik A. Generation by phage display and characterization of drug-target complex-specific antibodies for pharmacokinetic analysis of biotherapeutics. *MAbs.* 2019;11(1):178-190. doi: 10.1080/19420862.2018.1538723.
22. Hu X., Chen F. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients. *Endocr Connect.* 2018;7(1):R47-R55. doi: 10.1530/EC-17-0309.
23. ICH guideline S6 (R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, 2011.

24. Jawa V., Hokom M., Hu Z., El-Abaadi N., Zhuang Y., Berger D., et al. Assessment of immunogenicity of romiplostim in clinical studies with ITP subjects. *Ann Hematol.* 2010 Jul;89 Suppl 1:75-85. doi: 10.1007/s00277-010-0908-2.
25. Kaplan M.H., Meyeserian M. An immunological cross-reaction between group-A streptococcal cells and human heart tissue. *Lancet.* 1962 Apr 7;1(7232):706-10. doi: 10.1016/s0140-6736(62)91653-7.
26. Krishna M., Nadler S.G. Immunogenicity to biotherapeutics - the role of anti-drug immune complexes. *Front Immunol.* 2016;7:21. doi: 10.3389/fimmu.2016.00021.
27. Kuriakose A., Chirmule N., Nair P. Immunogenicity of biotherapeutics: causes and association with posttranslational modifications. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016:1298473. doi: 10.1155/2016/1298473
28. Kuter, D.J. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br J Haematol.* 2014;165(2):248-58. doi: 10.1111/bjh.12781.
29. Lagassé H. A. D., Hengel H., Golding B., Sauna Z. E. Fc-fusion drugs have FcγR/C1q binding and signaling properties that may affect their immunogenicity. *The AAPS Journal.* 2019;21(4). doi:10.1208/s12248-019-0336-8.
30. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., Louis C.U., Ahmed N., Jensen M., et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124 (2): 188-95. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
31. Levin A.S., Otani I.M., Lax T., Hochberg E., Banerji A. Reactions to rituximab in an outpatient infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):107-113. doi: 10.1016/j.jaip.2016.06.022.
32. Liu D., Zhao J. Cytokine release syndrome: grading, modeling, and new therapy. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):121. doi: 10.1186/s13045-018-0653-x.
33. Macdougall I.C. Pure red cell aplasia with anti-erythropoietin antibodies occurs more commonly with one formulation of epoetin alfa than another. *Curr Med Res Opin.* 2004 Jan;20(1):83-6. doi: 10.1185/030079903125002702.
34. Matucci A., Pratesi S., Petroni G., Nencini F., Virgili G., Milla M., et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:659-64. doi: 10.1111/cea.12098.
35. Mayadas T.N., Tsokos G.C., Tsuboi N. Mechanisms of immune complex-mediated neutrophil recruitment and tissue injury. *Circulation.* 2009;120(20):2012-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771170.
36. Norelli M., Camisa B., Barbiera G., Falcone L., Purevdorj A., Genua M., et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med.* 2018;24(6):739-748. doi: 10.1038/s41591-018-0036-4.
37. Picard M., Galvão V. R. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3), 600-609. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.001.
38. Pollock C., Johnson D.W., Hörl W.H., Rossert J., Casadevall N., Schellekens H., et al. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):193-9. doi: 10.2215/CJN.02440607.
39. Rooney C., Sauer T. Modeling cytokine release syndrome. *Nat Med.* 2018;24(6):705-706. doi: 10.1038/s41591-018-0068-9.
40. Segal Y., Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(6):586-594. doi: 10.1038/cmi.2017.151.
41. Shin S.K., Pack S.P., Oh J.G., Kang N.K., Chang M.H., Chung Y.H., et al. Anti-erythropoietin and anti-thrombopoietin antibodies induced after administration of recombinant human erythropoietin. *Int Immunopharmacol.* 2011;11(12):2237-41. doi: 10.1016/j.intimp.2011.10.014.
42. 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):345-350. doi: 10.1080/03009742.2018.1433232.
43. Singh S.K. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J Pharm Sci.* 2011;100(2): 354-387. doi: 10.1002/jps.22276.
44. 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 Aug;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.
45. 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. doi: 10.1007/s40259-019-00394-x. [Epub ahead of print]
46. Tada M., Aoyama M., Ishii-Watabe A. Fcγ Receptor Activation by Human Monoclonal Antibody Aggregates. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2020;109(1):576-583. doi: https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.10.046.
47. Vultaggio A., Petroni G., Pratesi S., Nencini F., Cammelli D., Ferraro A., et al. How the immune system responds to therapeutic biological agents. *J Int Med Res.* 2016;44(1 suppl):38-42. doi: 10.1177/0300060515593248.

References

1. Medicines under additional monitoring. 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring> Assessed: 27.01.2020
2. Reshenie ot 3 noyabrya 2016 g. N 88 Ob utverzhdenii trebovaniy k instrukcii po medicinskomu primeneniyu lekarstvennyh preparatov i obshchej karakteristike lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya [Resolution No. 88 of November 3, 2016 on approval of the rules for the instruction for medical use and for the summary of product characteristics], 2016. (*In Russ.*)
3. Reshenie ot 3 noyabrya 2016 g. N 89 Ob utverzhdenii pravil provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennyh sredstv Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza [Resolution No. 89 of November 3, 2016 On Approval of the Rules for Conducting Studies of Biologicals in the Eurasian Economic Union], 2016. (*In Russ.*)
4. Adhikari U.K., Tayebi M., Rahman M.M. Immunoinformatics approach for epitope-based peptide vaccine design and active site prediction against polyprotein of emerging oropouche virus. *J Immunol Res.* 2018;2018:6718083. doi: 10.1155/2018/6718083.
5. Biologic Market Size. 2019. Available at: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/10/10/1928253/0/en/Biologics-Market-To-Reach-USD-625-6-Million-By-2026-Reports-And-Data.html> Assessed: 27.01.2020
6. Brennan P.J., Rodriguez Bouza T., Hsu F.I., Sloane D.E., Castells M.C. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1259-66. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.009.
7. Casadevall N., Nataf J., Viron B., Kolta A., Kiladjian J.J., Martin-Dupont P., et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med.* 2002 Feb 14;346(7):469-75. doi: 10.1056/NEJMoa011931.
8. Chung C.H., Mirakhor B., Chan E., Le Q.T., Berlin J., Morse M., et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-α(1-3)-galactose. *N Engl J Med.* 2008;358:1109-17. doi: 10.1056/NEJMoa074943.
9. Ehrenpreis E.D. Pharmacokinetic effects of antidrug antibodies occurring in healthy subjects after a single dose of intravenous infliximab. *Drugs R D.* 2017;17(4):607-613. doi: 10.1007/s40268-017-0211-y.
10. EMA Assessment report on Lyxumia (EMA/CHMP/703852/2012), 2012
11. EMA Assessment report on Ozempic (EMA/CHMP/715701/2017), 2017

12. EMA Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins, 2017.
13. Fineman M.S., Mace K.F., Diamant M., Darsow T., Cirincione B.B., Booker Porter T.K., et al. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):546-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01561.x.
14. Finkelman F.D., Khodoun M.V., Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1674-80. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.015.
15. Food and Drug Administration. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products, 2014.
16. Frey N. Cytokine release syndrome: Who is at risk and how to treat. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(4):336-340. doi: 10.1016/j.be-ha.2017.09.002.
17. Garcia B.L., Zwarthoff S.A., Rooijackers S.H., Geisbrecht B.V. Novel evasion mechanisms of the classical complement pathway. *J Immunol*. 2016;197(6):2051-60. doi: 10.4049/jimmunol.1600863.
18. Ghanima W., Cooper N., Rodeghiero F., Godeau B., Bussel J.B. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019;104(6):1112-1123. doi: 10.3324/haematol.2018.212845.
19. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring. 2013. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf Assessed: 27.01.2020
20. Gunn G.R. 3rd, Sealey D.C., Jamali F., Meibohm B., Ghosh S., Shankar G. From the bench to clinical practice: understanding the challenges and uncertainties in immunogenicity testing for biopharmaceuticals. *Clin Exp Immunol*. 2016;184(2):137-46. doi: 10.1111/cei.12742.
21. Harth S., Ten Haaf A., Loew C., Frisch C., Knappik A. Generation by phage display and characterization of drug-target complex-specific antibodies for pharmacokinetic analysis of biotherapeutics. *MAbs*. 2019;11(1):178-190. doi: 10.1080/19420862.2018.1538723.
22. Hu X., Chen F. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients. *Endocr Connect*. 2018;7(1):R47-R55. doi: 10.1530/EC-17-0309.
23. ICH guideline S6 (R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, 2011.
24. Jawa V., Hokom M., Hu Z., El-Abaadi N., Zhuang Y., Berger D., et al. Assessment of immunogenicity of romiplostim in clinical studies with ITP subjects. *Ann Hematol*. 2010 Jul;89 Suppl 1:75-85. doi: 10.1007/s00277-010-0908-2.
25. Kaplan M.H., Meyeserian M. An immunological cross-reaction between group-A streptococcal cells and human heart tissue. *Lancet*. 1962 Apr 7;1(7232):706-10. doi: 10.1016/s0140-6736(62)91653-7.
26. Krishna M., Nadler S.G. Immunogenicity to biotherapeutics - the role of anti-drug immune complexes. *Front Immunol*. 2016;7:21. doi: 10.3389/fimmu.2016.00021.
27. Kuriakose A., Chirmule N., Nair P. Immunogenicity of biotherapeutics: causes and association with posttranslational modifications. *J Immunol. Res*. 2016;2016:1298473. doi: 10.1155/2016/1298473.
28. Kuter, D.J. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br J Haematol*. 2014;165(2):248-58. doi: 10.1111/bjh.12781.
29. Lagassé H. A. D., Hengel H., Golding B., Sauna Z. E. Fc-fusion drugs have FcγR/C1q binding and signaling properties that may affect their immunogenicity. *The AAPS Journal*. 2019;21(4). doi:10.1208/s12248-019-0336-8.
30. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., Louis C.U., Ahmed N., Jensen M., et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124 (2): 188–95. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
31. Levin A.S., Otani I.M., Lax T., Hochberg E., Banerji A. Reactions to rituximab in an outpatient infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):107-113. doi: 10.1016/j.jaip.2016.06.022.
32. Liu D., Zhao J. Cytokine release syndrome: grading, modeling, and new therapy. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):121. doi: 10.1186/s13045-018-0653-x.
33. Macdougall I.C. Pure red cell aplasia with anti-erythropoietin antibodies occurs more commonly with one formulation of epoetin alfa than another. *Curr Med Res Opin*. 2004 Jan;20(1):83-6. doi: 10.1185/030079903125002702.
34. Matucci A., Pratesi S., Petroni G., Nencini F., Virgili G., Milla M., et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:659-64. doi: 10.1111/cea.12098.
35. Mayadas T.N., Tsokos G.C., Tsuboi N. Mechanisms of immune complex-mediated neutrophil recruitment and tissue injury. *Circulation*. 2009;120(20):2012–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.108.771170.
36. Norelli M., Camisa B., Barbiera G., Falcone L., Purevdorj A., Genua M., et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med*. 2018;24(6):739-748. doi: 10.1038/s41591-018-0036-4.
37. Picard M., Galvão V. R. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3), 600–609. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.001.
38. Pollock C., Johnson D.W., Hörl W.H., Rossert J., Casadevall N., Schellekens H., et al. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):193-9. doi: 10.2215/CJN.02440607.
39. Rooney C., Sauer T. Modeling cytokine release syndrome. *Nat Med*. 2018;24(6):705-706. doi: 10.1038/s41591-018-0068-9.
40. Segal Y., Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(6):586-594. doi: 10.1038/cmi.2017.151.
41. Shin S.K., Pack S.P., Oh J.G., Kang N.K., Chang M.H., Chung Y.H., et al. Anti-erythropoietin and anti-thrombopoietin antibodies induced after administration of recombinant human erythropoietin. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(12):2237-41. doi: 10.1016/j.intimp.2011.10.014.
42. 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):345-350. doi: 10.1080/03009742.2018.1433232.
43. Singh S.K. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J Pharm Sci*. 2011;100(2): 354-387. doi: 10.1002/jps.22276.
44. 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 Aug;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.
45. 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. doi: 10.1007/s40259-019-00394-x. [Epub ahead of print]
46. Tada M., Aoyama M., Ishii-Watabe A. Fcγ Receptor Activation by Human Monoclonal Antibody Aggregates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;109(1):576-583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.10.046>.
47. Vultaggio A., Petroni G., Pratesi S., Nencini F., Cammelli D., Ferraro A., et al. How the immune system responds to therapeutic biological agents. *J Int Med Res*. 2016;44(1 suppl):38-42. doi: 10.1177/0300060515593248.