



СУЧАСНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА . ІМУНОГЛОБУЛІНОТЕРАПІЯ



Проф. Чопяк Валентина



Імунологічні біологічні препарати –

препарати плазмового походження, молекула діючої речовини яких не синтезована, а має природне походження, виділена з плазми, очищена, нативна з **контрольованою** експресією генів.

Біосиміляри (біотехнологічні ЛЗ, генно-інженерні БП) – це аналоги зареєстрованих оригінальних БП з фізико-хімічною **подібністю** молекули діючої речовини, яка, однак не ідентична за розміром, за структурою, має інший характер виробничого процесу, що **не дає** можливості відтворити точну копію оригінального БП.

- Однак, реєстрація біосимілярів **не потребує** широко масштабних подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень I, II, III фази, клінічних випробувань, що пришвидшує їх клінічне впровадження
- **Вартість виробництва і ціна** біосимілярів на 15-20% менші, ніж оригінальних БП

Біотехнологічні препарати, включно з біосимілярами, є великими та складними молекулами

Аспірин

молекулярна маса
180 дальтон,
містить
0 амінокислот

Моноклональне антитіло

молекулярна маса
150 000 дальтон,
містить
1300 амінокислот

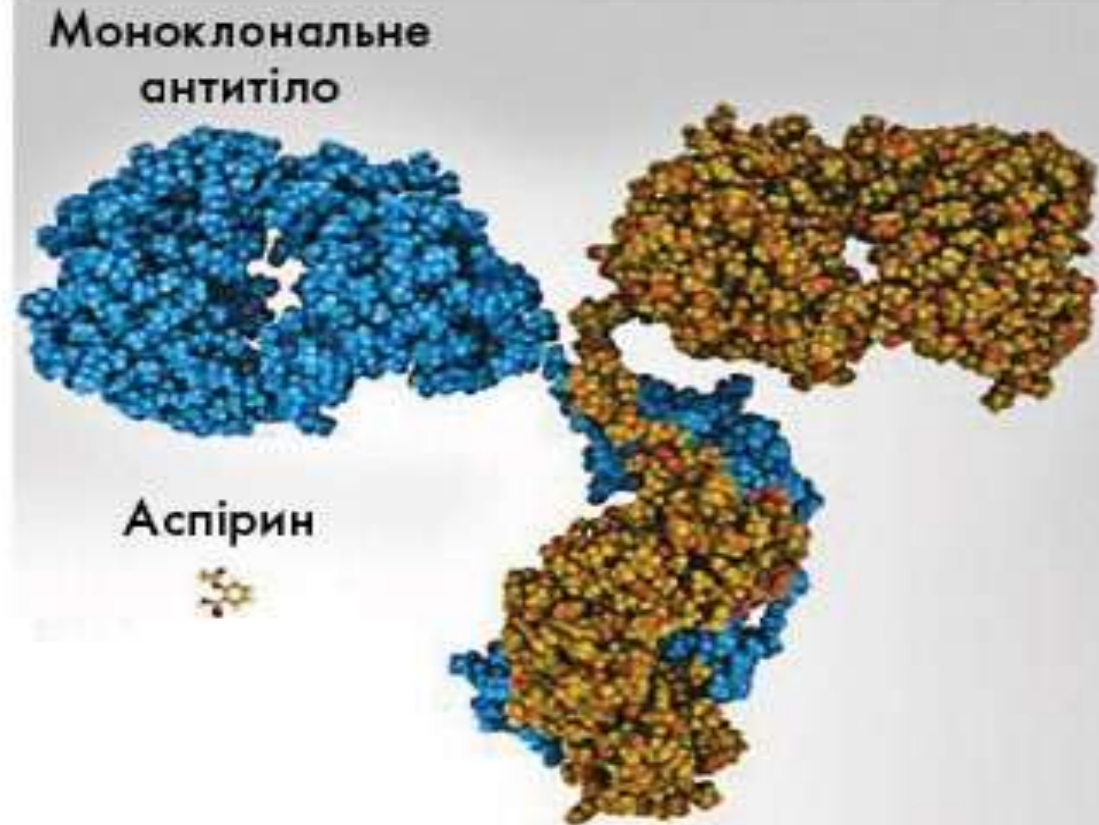


Рис. 1. Будова молекули біосиміляра (FDA)

Біосиміляри: terra incognita чи нова надія для пацієнтів?

М. Б. Джус, Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 4 (449), лютий 2019

Сфери застосування біосимілярів



- Біосиміляри вже увійшли в рутинну медичну практику: **це** інсуліни, препарати соматотропіну, гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори, МАТ для лікування АІХ, злоякісних пухлин, гормони, вакцини, цитокіни і навіть антибіотики.
- Перше місце в структурі виробництва біосимілярів посідають вакцини, друге – МАТ, 80% яких застосовуються в терапії злоякісних пухлин.

Розроблені нові напрямки фармакотерапії АІХ на основі БП і біосимілярів



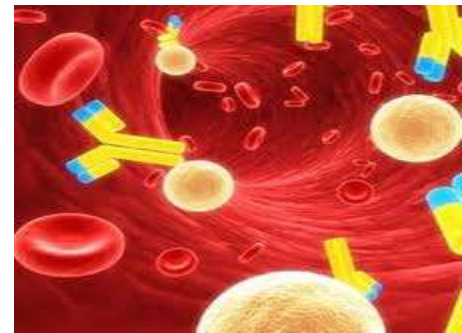
які здійснюють **скероване** блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів

1. Антицитокінова терапія (*інфліксімаб, адалімумаб (хуміра), тоцилізумаб, голімумаб і етанерсепт-TNF-α, анакінра –ІЛ1, анти-ІЛ-10, анти-ІЛ-17)*)
2. В-клітинна терапія (*ритуксимаб-CD20, епраптузумаб-CD22)*)
3. Т-клітинна терапія (*ефалізумаб –CD11а, елефасепт- CD2, для костилляції - абатасепт-CD80/86, CD28)*)
4. Комплемент-скерована терапія (*еколізумаб-С5/С5b-9)*)

Схеми використання біосимілярів залежить від:



- тривалості захворювання;
- активності запального процесу (комбінований індекс активності перебігу РА - DAS28);
- чинників несприятливого перебігу АІХ (позасуглобові прояви, функціональні зміни, високий рівень РФ та аутоантитіл); ерозії на рентгенограмах, неефективність попередньої терапії).



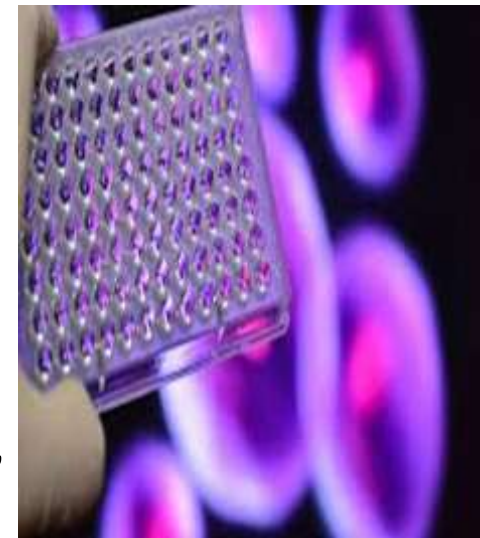
Рекомендовані схеми терапії



включають:

- інфліксимаб+метотрексат
- адаліумаб+метотрексат
- тоцилізумаб+метотрексат
- ритуксимаб+метотрексат

Препарати 1-го
ряду



- ❖ Можна використовувати з лефлуномідом, сульфасалазином, гідроксіхлорохіном
- ❖ адаліумаб та тоцилізумаб - можуть призначатися в режимі монотерапії (хворим, які раніше не отримували базову терапію чи вона була неефективною)
- ❖ тривалість лікування становить 3-6-24міс.

До препаратів 2-го ряду відносяться МАТ:
анакінра –ІЛ1, абатасепт-CD80/86,
ритуксимаб-CD20

Біосиміляри – препарати хондропротекторів



- В Україні дозволено для медичного застосування більше, ніж 40 цих ЛЗ
- Численні дані клінічних спостережень свідчать про їх ефективність при лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів та хребта (остеоартроз, остеохондроз, спондилоартроз та ін.); остеопатій та хондропатій, хондромалаяцій, парадонтопатій;
- для профілактики та лікування пошкодження суглобів внаслідок фізичного навантаження (в т.ч. спортивних травм);
- у період реконвалесценції після переломів кісток (для прискорення утворення кісткової мозолі), травм, операцій;
- як додаткового засобу при болю в суглобах

Переваги біосимілярів



- Згідно даних досліджень, за своєю ефективністю біосиміляри перевершують «золотий стандарт» базисної фармакотерапії (метотрексат). Проведені мета-аналізи свідчать, що у пацієнтів, у яких застосували біосиміляри, ефективність терапії та швидкість розвитку терапевтичного ефекту була вищою порівняно з контрольними групами хворих
- Наприклад, на відміну від ГКС, анти-ФНП- α МАТ здатні не лише активно впливати на клінічні прояви РА, а й гальмувати рентгенологічне прогресування, причому незалежно від ступеня активності клінічного перебігу.
- Існують МАТ, які більш ефективні та безпечні, ніж традиційні ЛЗ при лікуванні РА вже на ранніх етапах хвороби. Це дозволяє в майбутньому персоніфікувати лікування РА шляхом впливу на клітинний і гуморальний імунітет
- Разом з тим, застосування біосимілярів викликає розвиток ПР (особливо при застосуванні *адалімумабу та інфліксимабу*).

Потенціальні ускладнення терапії

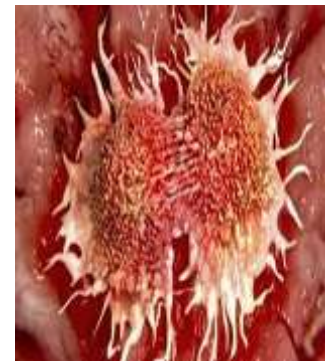


- **блокаторами TNF- α** – *туберкульоз, гепатит В, тяжкі бактерійні інфекції, аутоімунні реакції* тощо;
- **МКАТ до CD20 (ритуксимаб)** – інфекційні реакції, ризик фатальної реактивації вірусу гепатиту В, *субмаксимальна відповідь на вакцинацію, мультифокальна лейкоенцефалопатія, псоріаз;*
- **інгібітором ІЛ-6 (тоцилізумаб)** – *гастроентеральні ураження, порушення ліпідного профілю крові, нейролепсія, підвищення рівня білірубину та печінкових ферментів АЛТ, АСТ;*
- **анти-Т-клітинні препарати (абатасепт)** – ризик розвитку серйозних інфекційних уражень

До недоліків терапії біосимілярів відносяться



- розвиток **імуногенності** - здатність антигену БП викликати імунну відповідь незалежно від імунної специфічності
- Ступінь імуногенності залежить не тільки від властивостей молекули БП, а й від багатьох екзогенних, ендогенних факторів та індивідуальності пацієнта
- **Прояви імуногенності:** генералізована імунна відповідь, нейтралізація екзогенного та ендогенного протеїну



Прояви імуногенності

- **Нейтралізація екзогенного протеїну** у вигляді відсутності або зниження терапевтичної ефективності препарату *(наприклад, втрата ефективності ІНФ-2α через утворення АТ до нього при лікуванні гепатиту, інших вірусних захворювань)*
- **Нейтралізація ендogenousного (власного) протеїну** у вигляді пригнічення чи припинення функції певних органів або *систем* *(наприклад, істинна еритроцитарна аплазія як результат утворення АТ до ендogenousного еритропоетину на тлі застосування рекомбінантних препаратів еритропоетину – епоетину, еповітану)*



Імунна відповідь

- **Місцеві реакції:** біль, гіперемія, затвердіння і свербіж у місці ін'єкції
- **Системні реакції:** загальна слабкість, риніт, субфебрилітет, біль в горлі, кашель, міалгії, артралгії, набряки, напади ядухи, зниження тиску тощо
- **Віддалені:** аутоімунні, алергічні, імунопроліферативні захворювання



Препарат Фламмегіс®



- Співробітники кафедри мають великий досвід застосування МАТ як оригінальних, так і біосимілярів (в основному це МАТ цитокінової та В-клітинної терапії) у хворих на РА, СЧВ, ССД, анкілозивний спондиліт
- Одним з прикладів застосування біосемілярів виявився Препарат Фламмегіс®



Препарат Фламмегіс®

торгова назва - Ремсіма та Інфлектра



- Препарат Фламмегіс® – біосиміляр інфліксимабу, інгібітору TNF- α
- гібридні мишино-людські (IgG1) МАТ, які з високою афінністю зв'язують розчинні й трансмембранні форми TNF- α
- Має найбільшу доказову базу
- Широко використовується при РА, ОА, НВК, ХК, ПА
- Дозволено використовувати дітям з 6 років
- Рекомендовано застосовувати з метотрексатом, внутрішньовенно
- Не дороговартісний
- Препарат випускає світовий лідер з виробництва біосимілярів – компанія Celltrion (Південна Корея).



Профілактика імуногенності

- Уникати необгрунтованого призначення МАТ
- Призначати першими людські МАТ, які менше імуногенні
- Не переривати курс лікування
- Вводити МАТ з премедикацією
- При необхідності додавати метотрексат



Заключення



- Впровадження біосимілярів в клінічну практику дозволить підвищити ефективність терапії, покращити прогноз у пацієнтів з тяжкими формами АІХ.
- Найбільш привабливою є економічна складова біосимілярів, що підвищує їх доступність не лише для пацієнтів, а й для застосування у державних програмах.
- Біосиміляри потребують поглибленої оцінки ефективності та безпеки з врахуванням імуногенності, що потребує клінічного та імунологічного спостереження за пацієнтами протягом 1-3-5р. і більше років.
- Тому, необхідно створити високотехнологічну референс-лабораторію для оцінки імуногенності біосимілярів, їх ефективності та безпечності.
- Застосування біосимілярів вимагає формування нового мислення, підготовки нових високо кваліфікованих кадрів не лише у галузі біотехнологій, а й серед лікарів.





Дякую за увагу!

