



ОЦІНКА ІМУНОГЕННОСТІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ БІОСИМІЛЯРІВ

ЮРІЙ БІСЮК

д.мед.н., професор кафедри клінічної,
лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П.Л. Шупика
Експерт консультативно-експертної групи
“Імуномодулятори та протиалергічні лікарські засоби”

Біологічні препарати

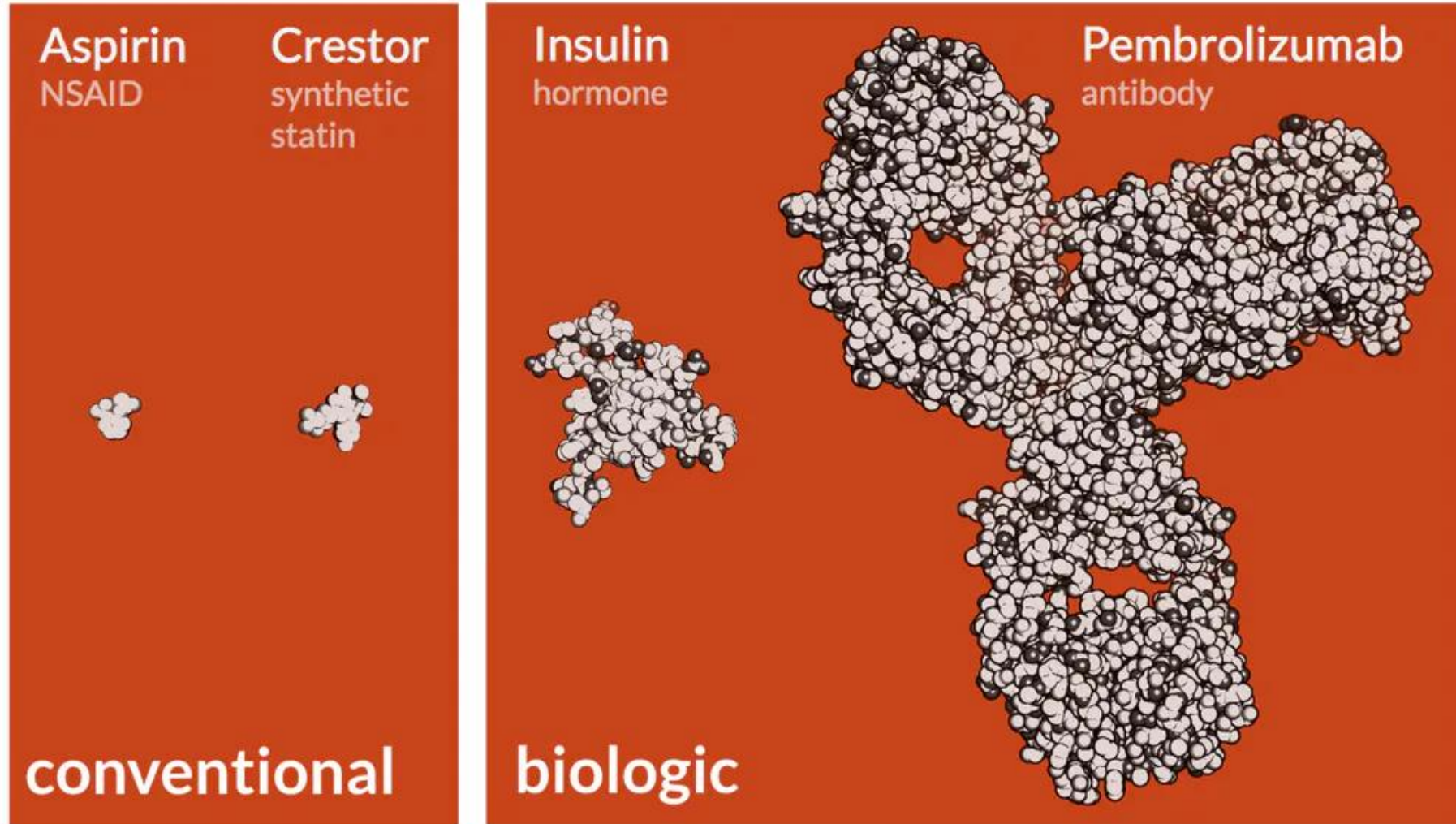
Потенціал медичного застосування клітних та генних біологічних препаратів

- це лікування багатьох захворювань, невиліковних на сьогодні

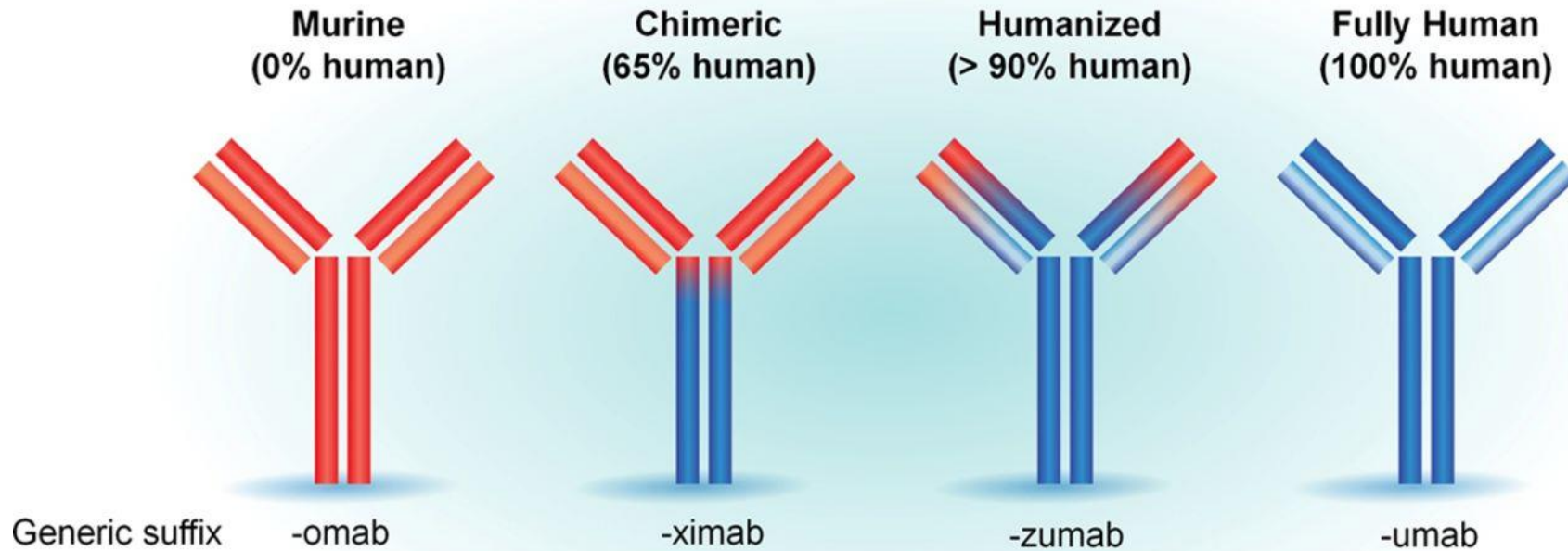
Приклади:

- МАТ
- Інсуліни
- Соматотропний гормон
- Інтерферони
- Імуноглобуліни
- Еритропоетини
- Циклоспорини
- Фактори згортання крові
- Колонієстимулюючі фактори
- Антикоагулянти
- Вакцини

Біологічні препарати



Структура та функції МКА

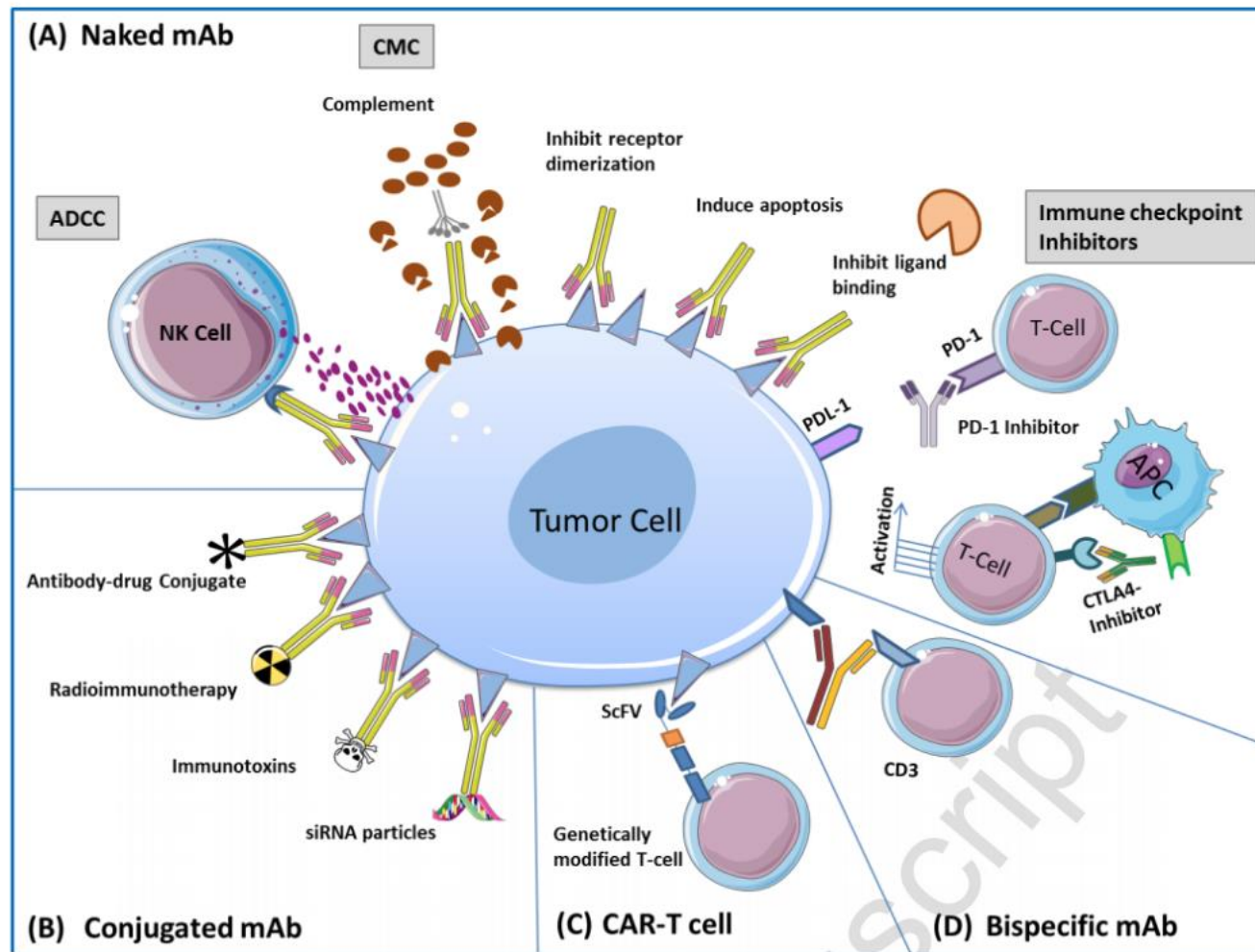


High

Potential for immunogenicity

Low

Структура та функції МКА



Biosimilars Market 2019-2027

Incremental Opportunities



New FDA Guidelines
to Develop Low-cost
Insulin Biosimilars

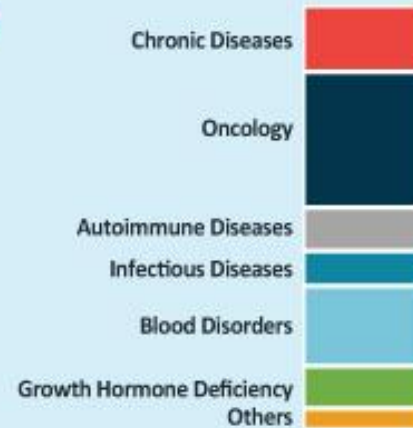
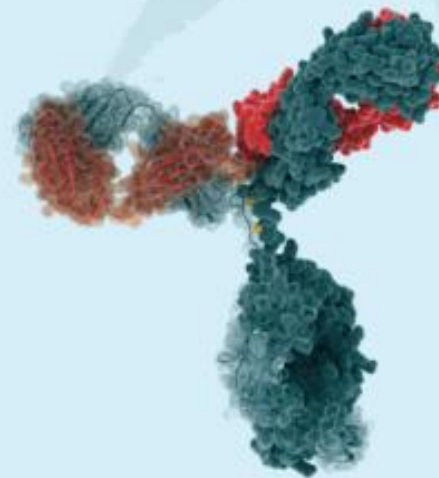


Innovation in Orphan
Drugs for Treatment of
Rare Blood Diseases

Market by Region, 2019



Indication



~23%
CAGR
(2019-2027)

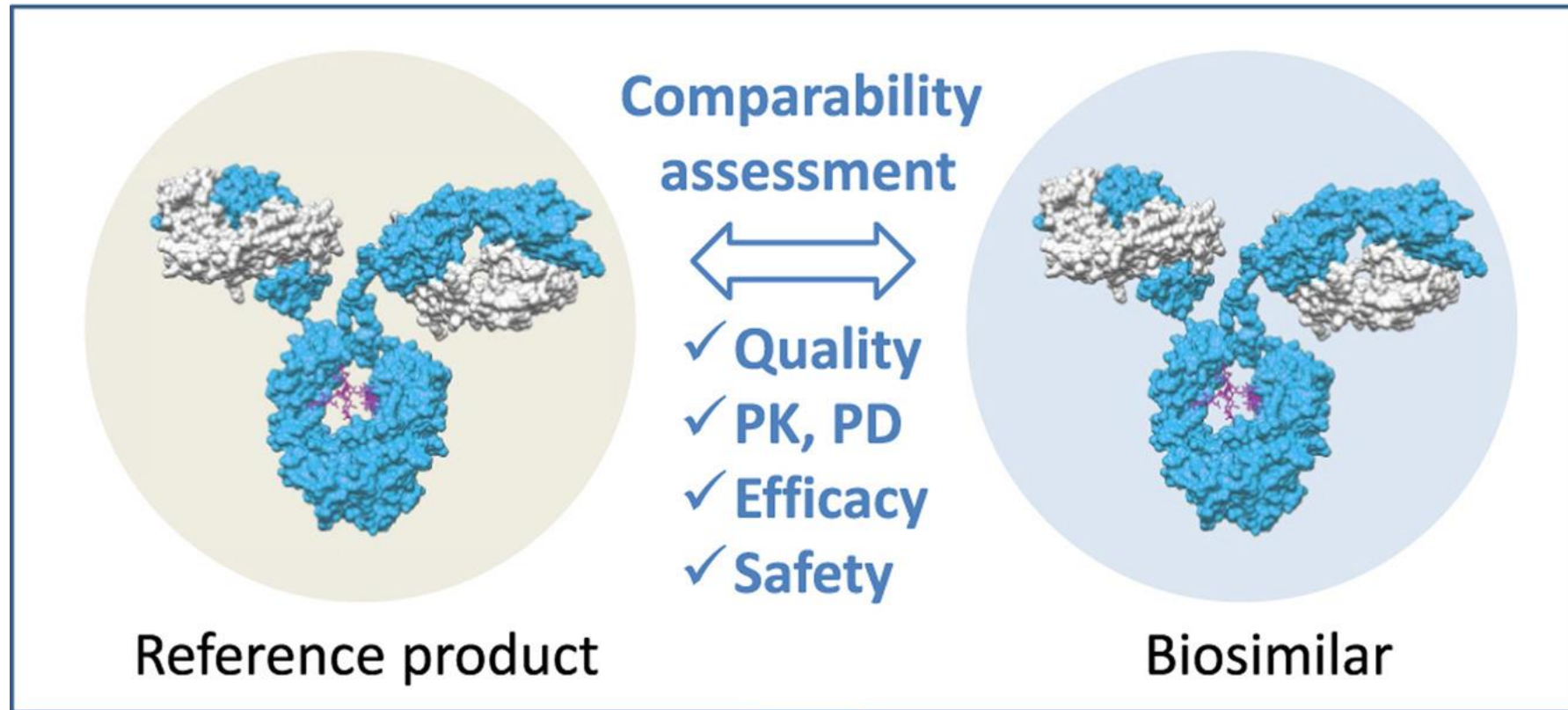
Market Value
~US\$ 61.1 Bn
(2027)

Table 1

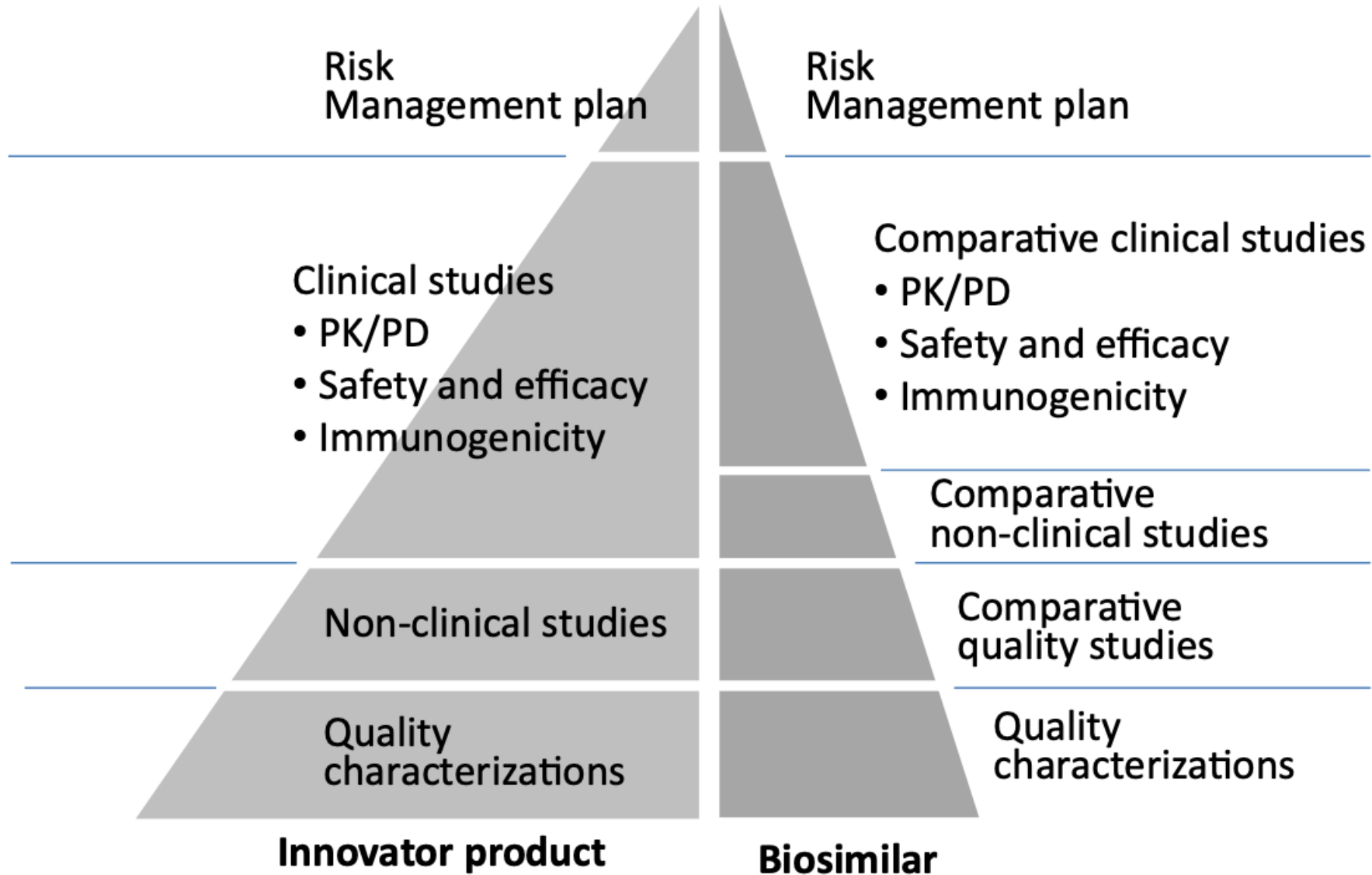
Biosimilar mAb and Fc-fusion products approved in the EU, the US, or Japan.

Innovator product	Biosimilar			Approved year		
	Nonproprietary name ^a	Trade name	Company	EU	US	Japan
Remicade	infliximab	Inflectra	Hospira	2013	-	-
	infliximab	Remsima	Celltrion	2013	-	-
	infliximab	Flixabi	Biogen	2016	-	-
	infliximab	Zessly	Sandoz	2018	-	-
	infliximab-dyyb	Inflectra	Pfizer/Hospira	-	2016	-
	infliximab-abda	Renflexis	Samsung Bioepis	-	2017	-
	infliximab-qbtx	Ixifi	Pfizer	-	2017	-
	infliximab BS1	Infliximab BS for I.V. infusion [NK] [CTH]	Nippon Kayaku, Celltorion	-	-	2014
	infliximab BS2	Infliximab BS for I.V. infusion [Ayumi] [Nichiiko]	Ayumi, Nichiiko	-	-	2017
	infliximab BS3	Infliximab BS for I.V. infusion [Pfizer]	Pfizer	-	-	2018
Humira	adalimumab	Amjevita, Solymbic	Amgen	2017	-	-
	adalimumab	Cyltezo	Boehringer Ingelheim	2017	-	-
	adalimumab	Imraldi	Samsung Bioepis	2017	-	-
	adalimumab	Hefiya, Halimatoz	Sandoz	2018	-	-
	adalimumab-atto	Amjevita	Amgen	-	2016	-
	adalimumab-adbm	Cyltezo	Boehringer Ingelheim	-	2017	-
MabThera	rituximab	Truxima, Blitzima, Ritemvia, Rituzena	Celltrion	2017	-	-
	rituximab	Riximyo, Rixathon	Sandoz	2017	-	-
Rituxan	rituximab BS1	Rituximab BS Intravenous Infusion [KHK]	Kyowa Hakko Kirin	-	-	2017
Avastin	bevacizumab	Mvasi	Amgen	2018	-	-
	bevacizumab-awwb	Mvasi	Amgen	-	2017	-
Herceptin	trastuzumab	Ontruzant	MSD	2017	-	-
	trastuzumab	Herzuma	Celltrion	2018	-	-
	trastuzumab	Kanjinti	Amgen	2018	-	-
	trastuzumab	Trazimera	Pfizer	2018	-	-
	trastuzumab-dkst	Ogivri	Mylan	-	2017	-
	trastuzumab BS1	Trastuzumab BS I.V. infusion [NK] [CTH]	Nippon Kayaku, Celltrion	-	-	2018
	trastuzumab BS2	Trastuzumab BS I.V. infusion [DAIICHI SANKYO]	Daiichi Sankyo	-	-	2018
	trastuzumab BS3	Trastuzumab BS I.V. infusion [Pfizer]	Pfizer	-	-	2018
Enbrel	etanercept	Benepali	Biogen	2017	-	-
	etanercept-szss	Erelzi	Sandoz	-	2016	-
	etanercept BS1	Etanercept BS for S.C. Inj. [MA]	Mochida	-	-	2018

Development of biosimilar therapeutic monoclonal antibody



Biosimilarity is established based on the data showing the **comparable quality, PK/PD, efficacy and safety**.



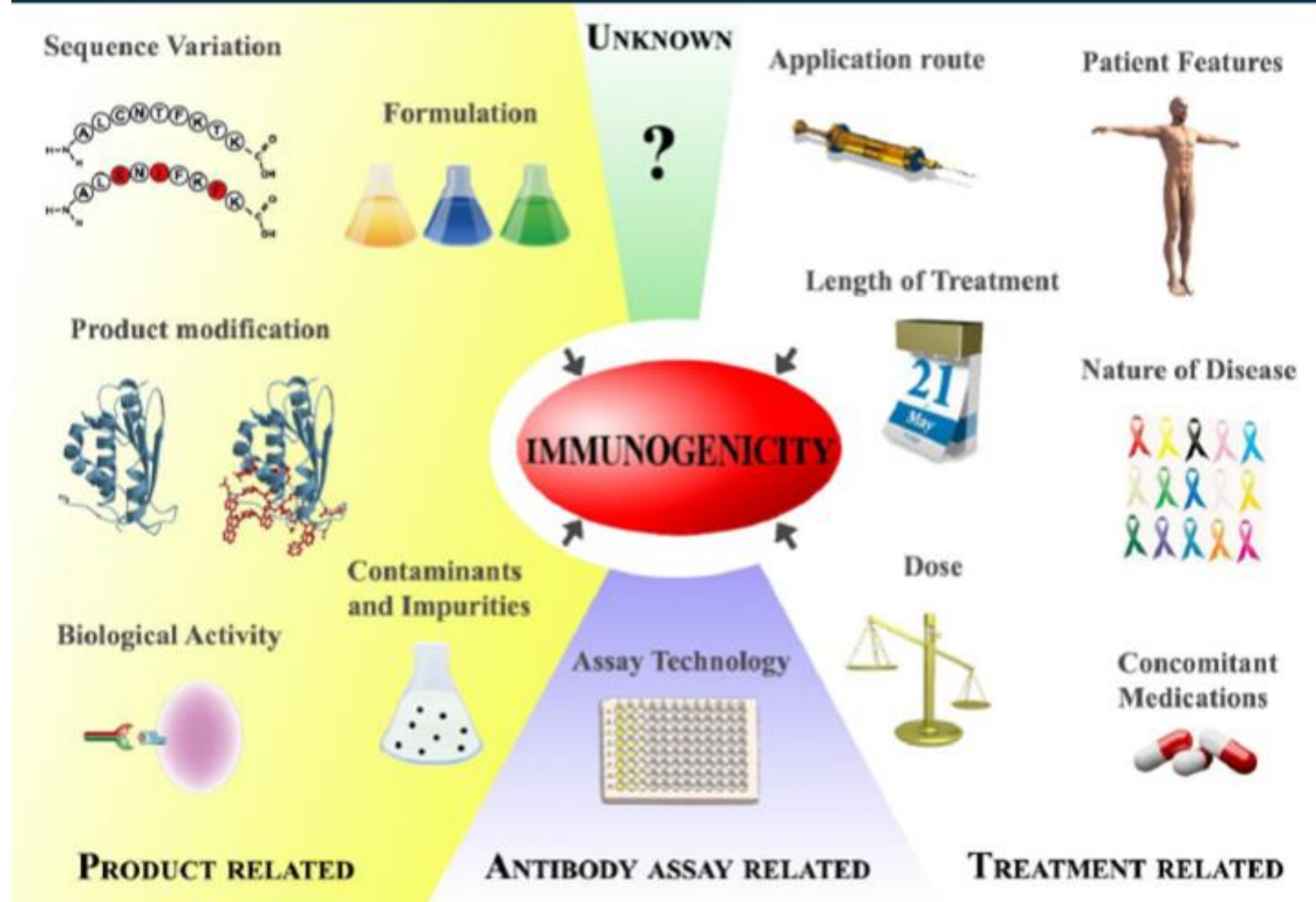
ВИЗНАЧЕННЯ

Імуногенність - здатність антигену викликати імунну відповідь незалежно від імунної специфічності

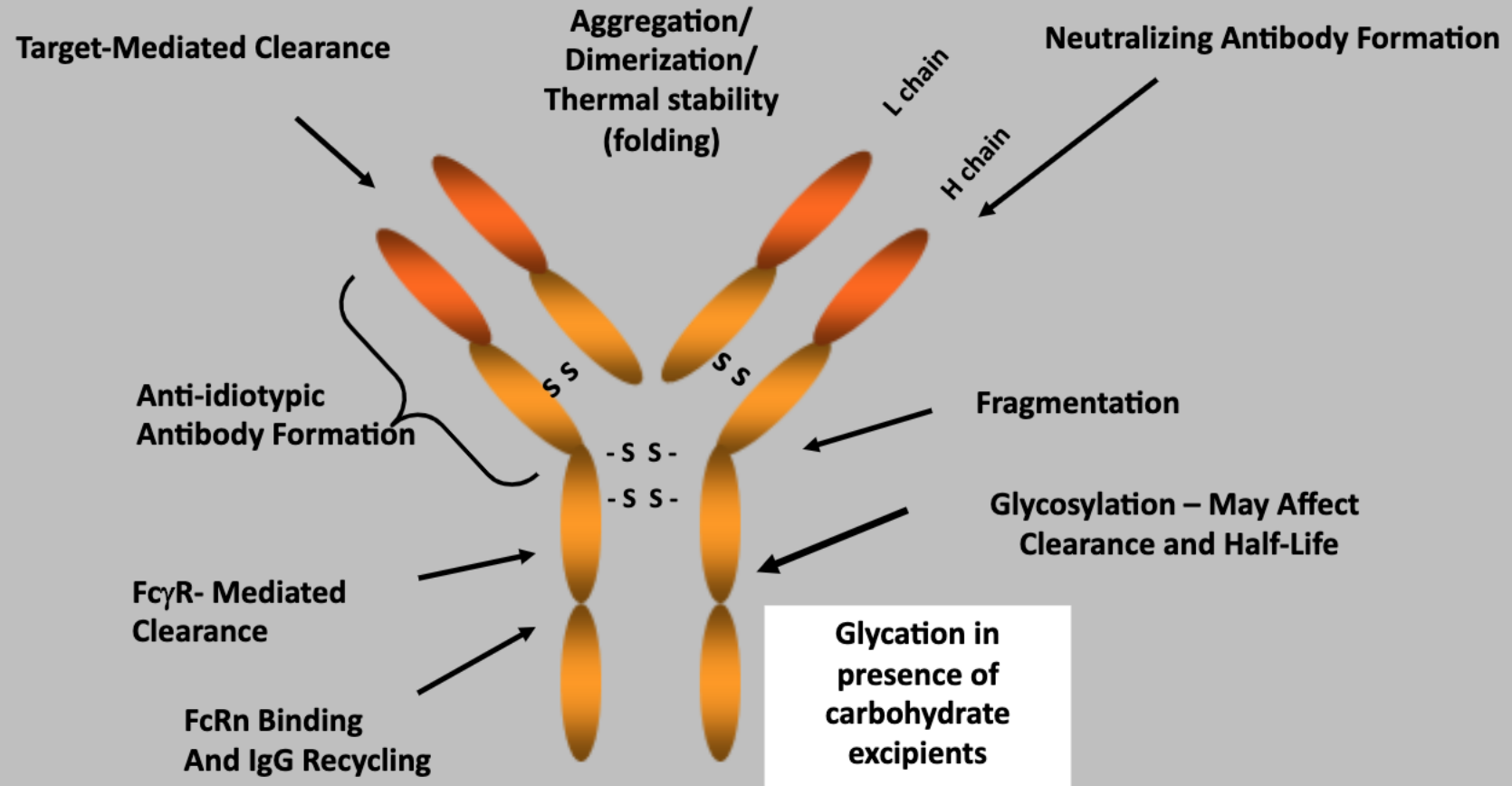
Ступінь імуногенності залежить не тільки від властивостей молекули антигену, але і від багатьох екзогенних, ендогенних факторів та індивідуальності пацієнта

Фактори, які визначають імуногенність препаратів

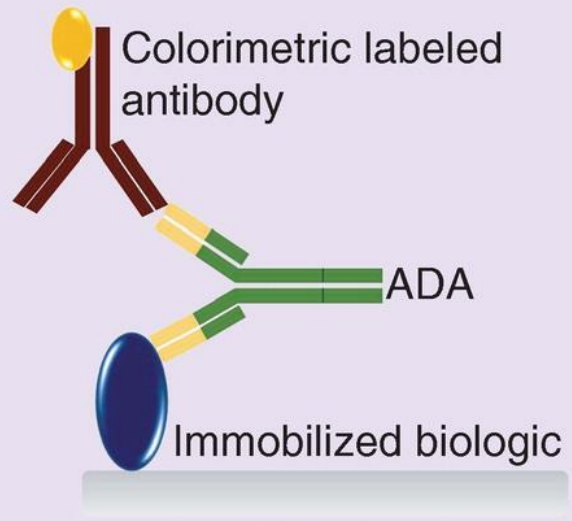
Factors influencing immunogenicity of proteins



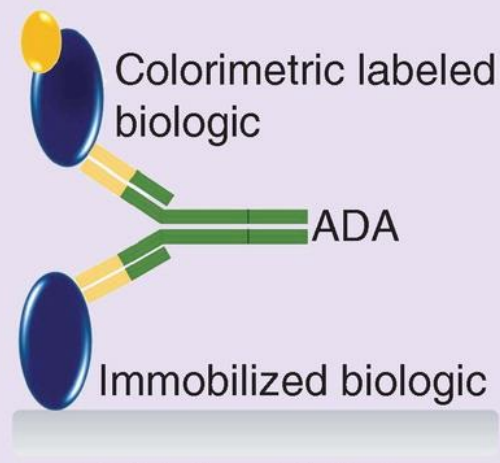
Pharmacokinetics and Immunogenicity



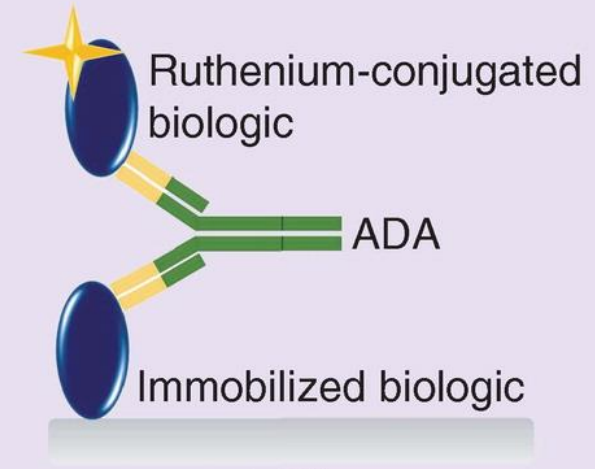
All of these factors directly or indirectly contribute to or are influenced by protein heterogeneities and can impact PK and/or immunogenicity



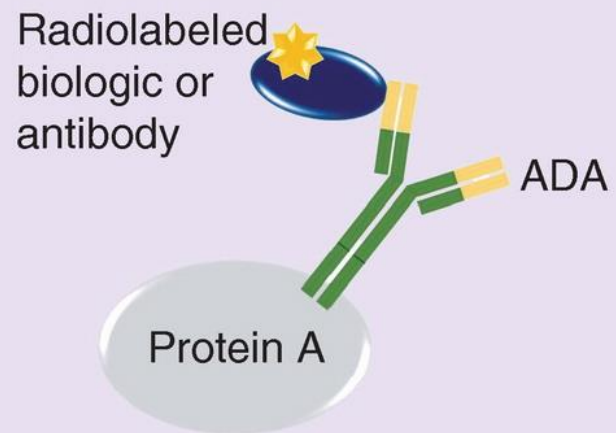
ELISA



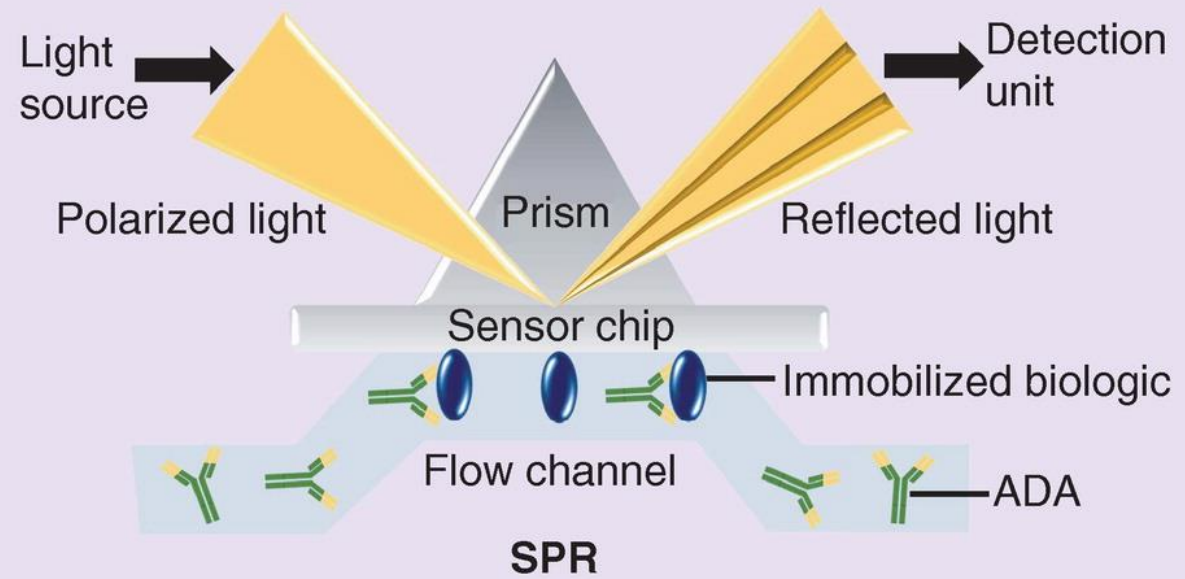
Bridging ELISA



ECL



RIA



Головні механізми імуногенності

- Реакція імунної системи на ГБП -Т-хелпер-залежна гуморальна відповідь
- Антитіла - високоафінні з підтипами IgG (IgG1 і IgG4)

Клінічні прояви імуногенності

- Місцеві реакції: біль при натисткуванні, гіперемія, затвердіння і свербіж в місці ін'єкції
- Системні реакції: загальна слабкість, риніт, субфебрильна температура, біль в горлі, кашель, біль в м'язах, суглобах, набряки, затруднене дихання, падіння тиску тощо
- Віддалені: аутоімунні, алергічні, імунопроліферативні захворювання

Вимоги до методів обстеження

- ▶ Характеристика аналітичних методів
- ▶ Стандартизація методів, стандартні матеріали, якісні контролі та валідація методик



Різновидності кількісного визначення антитіл

- ▶ Методи скринінгу
- ▶ Методи, які підтверджують присутність антитіл
- ▶ Методи градації специфічності антитіл
- ▶ Методи визначення нейтралізуючих антитіл

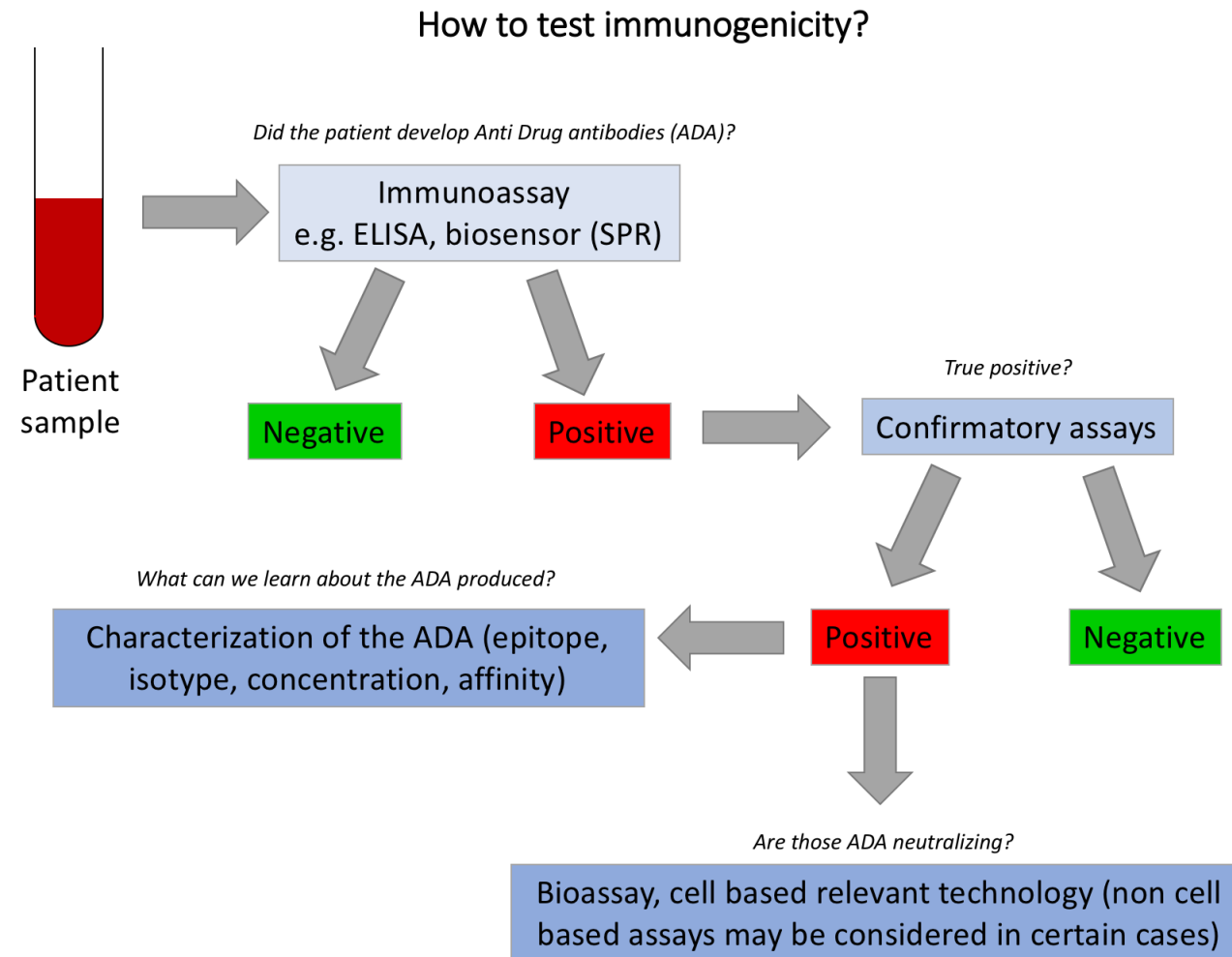
Сучасне визначення антитіл

- Імуноферментний аналіз (ІФА)
- Поверхневий плазмовий резонанс
- Непрямої імунофлуоресценції
- Хемолюмінісценції





Сучасне визначення антитіл



Клітинні методи оцінки імуногенності

- ADCC – антитілозалежна клітинна цитотоксичність
- CDC- комплементарнозалежна цитотоксичність
- PDCC- фагоцитарнозалежна цитотоксичність
- Апоптоз імунокомпетентних клітин



Алгоритм оцінки імуногенності



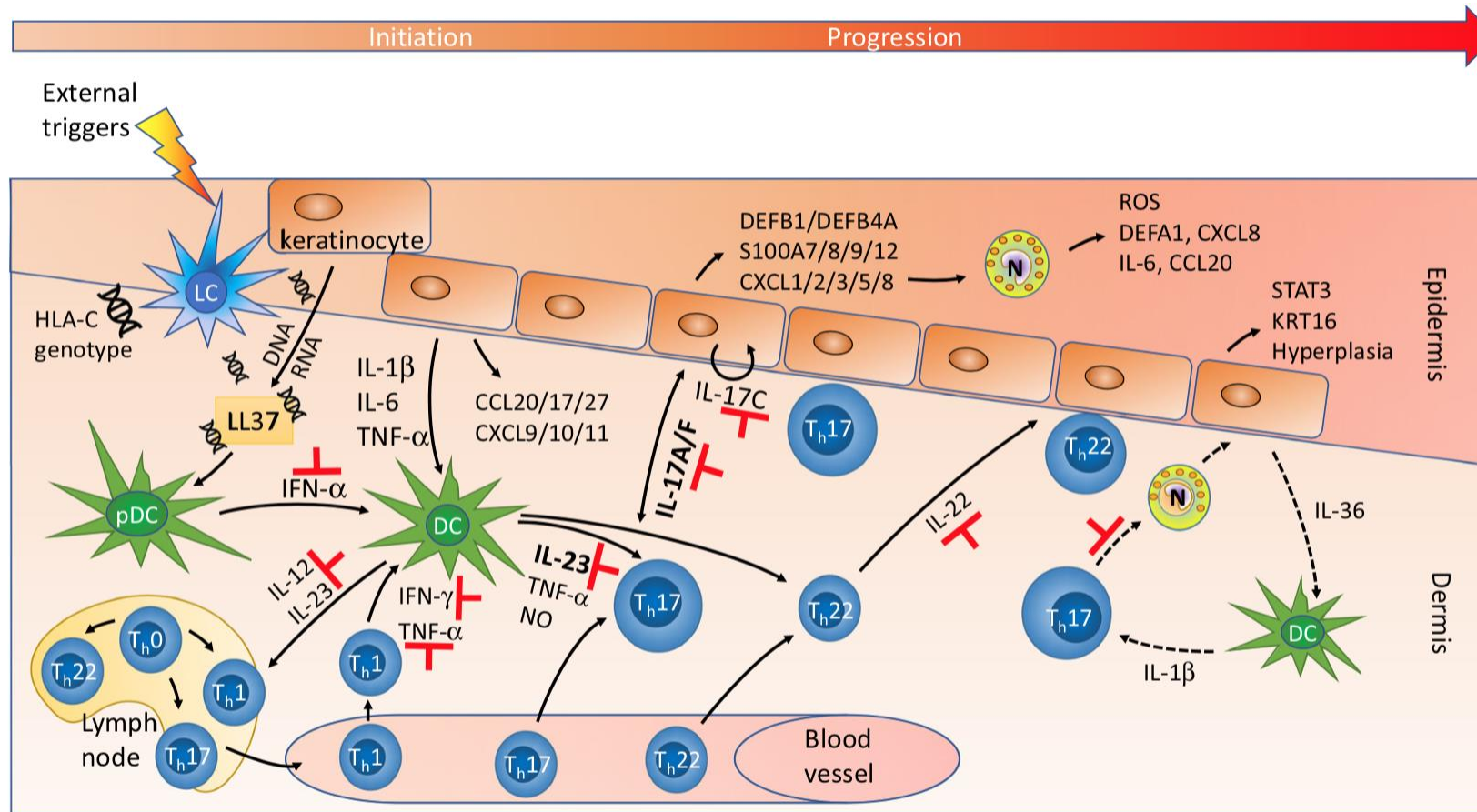
Імуногенність - безпека та ефективність

- Локальні постін'єкційні реакції
- Системні постін'єкційні реакції
- Клініка: міалгія, атралгія, біль голови, задишка, тахікардія, тривога
- Зниження біодоступності
- Зміна фармакокінетики
- Зміна розподілу МКА, в зв'язку з утворенням ЦІК
- Зниження концентрації – вторинна неефективність – нейтралізуючі АТ
- Персистенція великої кількості АТ та ЦІК
- Зниження ефективності інших МКА
- Зниження чутливості діагностичних тестів

Перспектива подолання імуногенності

- Комп'ютерне моделювання – прогностична оцінка імуногенності
- Наявність епітопів, здатних зв'язуватися з HLA DR антигенами 2-го класу
- Методом генної інженерії видалити з молекули МАТ Т-хелперні епітопи або внести толярогенні послідовності

ПЕРСОНАЛІЗОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ



[APMIS](https://doi.org/10.1111/apm.12934). 2019 May;127(5):386-424. doi: 10.1111/apm.12934.

Personalized medicine-concepts, technologies, and applications in inflammatory skin diseases.

ETANERCEPT

Mol Diagn Ther. 2012 Feb 1;16(1):29-34. doi: 10.2165/11594660-000000000-00000.

Pharmacogenetic analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B gene polymorphisms and prediction of response to anti-TNF therapy in psoriasis patients in the Greek population.

Vasilopoulos Y¹, Manolika M, Zafiriou E, Sarafidou T, Bagiatis V, Krüger-Krasagaki S, Tosca A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Mamuris Z, Roussaki-Schulze A.

Author information

1 Department of Biochemistry and Biotechnology, University of Thessaly, Larissa, Greece. iovasilopoulos@bio.uth.gr

- Positive response to etanercept, poor response to infliximab and adalimumab in Ps.
- Carriage of TNF -857C or TNFRSF1B 676T alleles was associated with positive response to drug treatment in patients treated with etanercept ($p = 0.002$ and $p = 0.001$, respectively).

ADALIMUMAB

Mol Diagn Ther
DOI 10.1007/s40291-016-0198-z



SHORT COMMUNICATION

A Pharmacogenetic Study of Psoriasis Risk Variants in a Greek Population and Prediction of Responses to Anti-TNF- α and Anti-IL-12/23 Agents

Sofia Masouri¹ · Irene Stefanaki¹ · Giorgos Ntritsos² · Katerina P. Kypreou¹ · Eleni Drakaki¹ · Evangelos Evangelou^{2,3} · Electra Nicolaidou¹ · Alexandros John Stratigos¹ · Christina Antoniou¹

Table 1 Associations between rs10484554 and response to anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF- α) agents

rs10484554	Infliximab		Etanercept		Adalimumab		Overall
	Good response: PASI ≥ 75 [n (%)]	Non-response: PASI <50 [n (%)]	Good response: PASI ≥ 75 [n (%)]	Non-response: PASI <50 [n (%)]	Good response: PASI ≥ 75 [n (%)]	Non-response: PASI <50 [n (%)]	
TT	5 (4.8)	1 (4.8)	2 (6.5)	1 (25)	0	3 (33.3)	
CT	57 (54.8)	10 (47.6)	17 (54.8)	1 (25)	18 (60)	2 (22.2)	
CC	42 (40.4)	10 (47.6)	12 (38.7)	2 (50)	12 (40)	4 (44.5)	
<i>p</i> value					0.007		0.032
Total	104	21	31	4	30	9	

One sample of good responders to adalimumab failed genotyping for rs10484554

PASI <50 psoriasis area and severity index score improvement of <50 %, *PASI* ≥ 75 psoriasis area and severity index score improvement of ≥ 75 %

Positive response to adalimumab in Ps, poor response to ustekinumab in Ps

USTEKINUMAB

Mol Diagn Ther
DOI 10.1007/s40291-016-0198-z



SHORT COMMUNICATION

A Pharmacogenetic Study of Psoriasis Risk Variants in a Greek Population and Prediction of Responses to Anti-TNF- α and Anti-IL-12/23 Agents

Sofia Masouri¹ · Irene Stefanaki¹ · Giorgos Ntritsos² · Katerina P. Kypreou¹ · Eleni Drakaki¹ · Evangelos Evangelou^{1,3} · Electra Nicolaidou¹ · Alexandros John Stratigos¹ · Christina Antoniou¹

Table 3 Single-nucleotide polymorphisms significantly associated with response to ustekinumab therapy

	Good response: PASI ≥ 75 [<i>n</i> (%)]	Non-response: PASI < 50 [<i>n</i> (%)]
rs151823		
CC	18 (100)	2 (50)
CA	0	2 (50)
<i>p</i> value	0.026	
Total	18	4
rs26653		
GG	11 (61.11)	0
GC	7 (38.89)	3 (75)
CC	0	1 (25)
<i>p</i> value	0.016	
Total	18	4

PASI < 50 psoriasis area and severity index score improvement of < 50 %, PASI ≥ 75 psoriasis area and severity index score improvement of ≥ 75 %

Positive response to ustekinumab in Ps

USTEKINUMAB

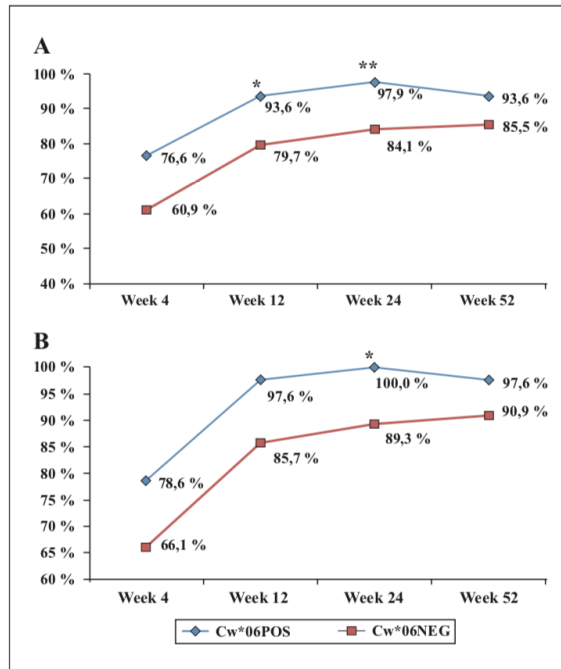


Figure 1. Clinical response to ustekinumab in HLA-Cw*0602-positive (Cw*06POS) and HLA-Cw*0602-negative (Cw*06NEG) patients. Efficacy data were analysed by intention to treat: non-responder imputation. **A)** Proportion of PASI75 responders in Cw06POS ($n = 47$) and Cw06NEG ($n = 69$) patients (total $n = 116$); $*p = 0.038$; $**p = 0.026$. **B)** Proportion of PASI75 responders in Cw06POS ($n = 42$) and Cw06NEG ($n = 56$) patients under standard dosage of ustekinumab (total $n = 98$); $*p = 0.04$.

Psoriasis pharmacogenetics: HLA-Cw*0602 as a marker of therapeutic response to ustekinumab



Державний
Експертний
Центр
МОЗ України

Державне підприємство
«Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Лікарські засоби на основі моноклональних антитіл

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ 2020

РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

УКЛАДАЧІ: Чоп'як В.В., д. мед. н., проф.;
Потьомкіна Г.О., к. мед. н., доц.;
Бісюк Ю.А., д. мед. н., проф.;
Козлов М.І., к. мед. н.

Рецензенти: Бутенко Г.М. - академік НАН України, академік НАМН України, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України, завідувач відділу клітинних та тканинних технологій Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України, завідувач лабораторії патофізіології та імунології Інституту геронтології НАМН України

Лігус В.І. - д. мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної та лабораторної імунології, алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ковтун Л.І. - к. мед. н., заступник директора з клінічних питань Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

KSAM

Kyiv Skin Allergy Meeting
UBI Conference Centre

2020
OCTOBER
16-17



ДЯКУЮ!!!