Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α? Фокус на иммуногенность

Каратеев Д.Е.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Ингибиторы фактора некроза опухоли (и-ФНО) α занимают ведущее место в лечении ревматоидного артрита (РА) и других воспалительных артропатий.

В Российской Федерации для лечения РА зарегистрировано 5 препаратов из группы и-ФНОα: инфликсимаб (ИФН), адалимумаб (АДА), голимумаб, цертолизумаба пэгол и этанерцепт (ЭТЦ). Они существенно различаются по составу. ЭТЦ не относится к классу моноклональных антител (мАТ) и имеет иной механизм действия. Он представляет собой искусственную димерную гибридную белковую молекулу (fusion protein), включающую рецептор к ФНО, соединенный с Fc-фрагментом Ig_1 человека. ЭТЦ способен блокировать не только ФНОα, но и лимфотоксин α. ЭТЦ содержит только идентичный человеческому белок.

По противовоспалительной эффективности все и-ФНОα приблизительно одинаковы. Данные регистров показывают, что риск отмены терапии и-ФНОα в первые 2–3 года достаточно велик, при этом имеется тенденция к нарастанию частоты отмен из-за потери эффекта. Установлено, что риск отмены терапии как из-за недостаточной эффективности, так и из-за нежелательных явлений (НЯ) минимален для ЭТЦ и максимален для ИНФ. Определяющее негативное влияние на сохранение ответа на лечение и частоту НЯ оказывает структура генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), с которой связана их иммуногенность. Но поскольку ЭТЦ представляет собой гибридную молекулу и содержит меньше потенциально иммуногенных эпитопов, чем мАТ, частота выявления антител к препарату (АТП) заметно ниже.

Более низкая иммуногенность ЭТЦ может хорошо объяснить достоверно меньшую вероятность прекращения лечения этим препаратом по сравнению с ИНФ и АДА. Риск возникновения потребности в эскалации дозы в связи с постепенной потерей эффекта при лечении АДА был выше в 4,9 раза, ИНФ – в 28 раз по сравнению с ЭТЦ.

Контролировать терапию и-ФНОα (развитие АТП, концентрация препарата в крови), в том числе осуществлять переключение на другой ГИБП, позволяют терапевтические алгоритмы. Основным методом профилактики образования АТП в настоящее время является строгое соблюдение рекомендации по применению ГИБП в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь с метотрексатом. При этом целесообразно использовать и-ФНОα, обладающие наименьшей иммуногенностью (ЭТЦ и др.).

Ключевые слова: *ревматические заболевания; ревматоидный артрит; ингибиторы фактора некроза опухоли α; иммуногенность; эффективность; отмена терапии.*

Контакты*: Дмитрий Евгеньевич Каратеев;* ***karateev@irramn.ru***

Для ссылки: *Каратеев ДЕ. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α? Фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2014;(2):35–40.*

How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors?
Focus on immunogenicity

Karateev D.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522 Russia

Tumor necrosis factor (TNF) α inhibitors are the most commonly used agents to treat rheumatoid arthritis (RA) and other inflammatory arthropathies. Five drugs belonging to the family of TNFα inhibitors have been certified in Russia for treating RA: infliximab (INF), adalimumab (ADA), golimumab, certolizumab pegol, and etanercept (ETN). These drugs have different compositions. ETN does not belong to the family of monoclonal antibodies (mAbs) and has a different mechanism of action. It is a dimeric molecule of synthetic fusion protein containing TNF receptor and bound to the Fc-fragment of human Ig_1. ETN can inhibit both TNFα and lymphotoxin α. ETN contains only the protein identical to human protein.

All TNFα inhibitors exhibit a virtually identical anti-inflammatory activity. The data from the registries show that the risk of discontinuation of therapy with TNFα during the first 2–3 years is appreciably high; there is a trend toward increased frequency of therapy discontinuation because of loss of effectiveness. It was found that the risk of therapy discontinuation because of insufficient effectiveness and adverse events

(AEs) is minimal for ETN and maximal for INF. The structure of biological drugs (which also affects their immunogenicity) has the key negative effect on maintaining the response to therapy and frequency of AEs. However, since ETN is a fusion molecule and contains less potentially immunogenic epitopes compared to mAbs, the frequency of detecting anti-drug antibodies (ADAbs) is appreciably lower.

The fact that ETN has a lower immunogenicity can be used to explain the significantly lower probability of discontinuing therapy using this drug as compared to INF and ADA. The risk that the need to increase the dose because of gradual loss of effectiveness of therapy with ADA and INF, was 4.9- and 28-fold higher, respectively, as compared to ETN.

Therapeutic algorithms make it possible to control therapy with TGFα inhibitors (development of ADAbs, blood concentration of drug), as well as to switch to using another biological drug. Currently, the main method for preventing ADAb formation is to strictly follow the recommendations for using biological drugs in combination of disease-modifying anti-rheumatic drugs (first of all, with methotrexate). TNFα inhibitors having the lowest immunogenicity (ETN, etc.) are advisable to be used in this case.

Keywords: *rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; tumor growth factor α inhibitors; immunogenicity; effectiveness; therapy discontinuation.*
Contacts*: Dmitry E. Karateev;* ***karateev@irramn.ru***
Reference: *Karateev DE. How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2014;(2):35–40. (In Russ.)*
DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-35-40*

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) уже почти 15 лет активно применяются в терапии ревматоидного артрита (РА), в настоящее время они широко используются и при других воспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) и стали неотъемлемой частью арсенала ревматолога. За эти годы появилось большое количество ГИБП с различным механизмом действия, часть из них зарегистрированы для лечения РА и других воспалительных артропатий, а часть проходят клинические испытания. В то же время первое место по использованию в практике среди биологических препаратов до сих пор занимают ингибиторы фактора некроза опухоли (и-ФНО) α. Эти препараты, блокирующие биологическую активность данного провоспалительного цитокина, который рассматривается как ключевой при ряде воспалительных РЗ [1], оказывают быстрый и выраженный терапевтический эффект в отношении РА, анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита (ПсА), ювенильного идиопатического артрита, включая ювенильный РА, болезни Крона, неспецифического язвенного колита и других заболеваний. При РА и-ФНОα также играют важную роль как препараты, достоверно подавляющие прогрессирование костно-хрящевой деструкции независимо от выраженности клинического улучшения [2] и поэтому позволяющие осуществлять контроль над болезнью в случае ее быстро прогрессирующего течения.

С накоплением опыта появляются новые вопросы и проблемы. Так, если в начале 2000-х годов клинические исследования и наблюдения за когортами больных были сосредоточены на подтверждении и оценке выраженности клинического эффекта ГИБП у различных категорий пациентов с РЗ, что и было с большим успехом продемонстрировано в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), то в дальнейшем потребовалось выяснить, насколько стойким является достигнутое улучшение. В то время как продленные фазы РКИ показали возможность сохранения клинического ответа на ГИБП в течение нескольких лет (при условии непрерывной терапии), клиническая практика, напротив, продемонстрировала, что для и-ФНОα (и для других ГИБП, хотя, возможно, и в меньшей степени) характерно развитие вторичной неэффективности (или феномена «ускользания эффекта»), т. е. потеря ответа на ранее эффективный препарат.

В Российской Федерации для лечения РА зарегистрировано 5 препаратов из группы и-ФНОα: инфликсимаб (ИФН), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и этанерцепт (ЭТЦ). Они существенно различаются по составу и в определенной степени функционально. ИФН – химерное моноклональное антитело (мАТ) на основе мышиных и человеческих компонентов, содержит 25% мышиного белка. АДА и ГЛМ – рекомбинантные мАТ, пептидная последовательность которых идентична IgG_1 человека. ЦЗП – фрагмент гуманизированного (содержит около 5% мышиного белка) мАТ, связанный с небелковой молекулой полиэтиленгликоля. Особняком стоит ЭТЦ, который не относится к классу мАТ и имеет несколько иной механизм действия [3]. ЭТЦ представляет собой искусственную димерную гибридную белковую молекулу (fusion protein), включающую рецептор к ФНО (молекулярная масса – 75 кД), соединенный с Fc-фрагментом Ig_1 человека. Рецептор к ФНО, входящий в состав ЭТЦ, идентичен тому, который синтезируется в норме и участвует в физиологических регуляторных механизмах. ЭТЦ способен блокировать не только ФНОα, но и лимфотоксин α (он же – ФНОα). ЭТЦ содержит только идентичный человеческому белок.

Хорошо известно, что по непосредственной противовоспалительной эффективности все и-ФНОα приблизительно одинаковы, как и ГИБП с другими механизмами действия, если брать назначение по стандартной схеме в комбинации с метотрексатом (МТ) или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (с-БПВП). В то же время по длительности сохранения эффекта, продолжительности лечения и риску отмены препарата и-ФНОα демонстрируют заметные различия.

Так, в датском национальном биологическом регистре DANBIO [4] содержатся данные о 2326 больных РА, которым была начата терапия ГИБП (49% – ИНФ, 29% – АДА, 22% – ЭТЦ). Частота хорошего ответа на лечение и клинической ремиссии была выше при лечении АДА, а длительность терапии была максимальной для ЭТЦ. С поправкой на возраст, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), длительность и активность болезни, характер предшествовавшей терапии, относительный риск (hazard ratio, ОР) прерывания терапии как из-за потери эффекта, так и из-за непереносимости был минимальным для ЭТЦ и наибольшим для ИНФ (табл. 1).

Наблюдение за пациентами, получающими терапию и-ФНОα в итальянском регистре GISEA в течение 4 лет [5], показало, что из 324 больных, начавших терапию АДА (n=324), ЭТЦ (n=311) и ИНФ (n=218), в течение этого периода на терапии и-ФНОα остались в среднем только 42% больных. При этом ЭТЦ продолжали получать значительно больше больных (51,4%), чем ИНФ (37,6%) или АДА (36,4%), p<0,001. Средняя продолжительность терапии была достоверно больше при использовании ЭТЦ (3,1±2 года), чем АДА (2,6±2 года) и ИНФ (2,7±2 года, p<0,05).

В американском наблюдательном 5-летнем исследовании RADIUS 1 [6] проанализировано 2418 пациентов, получавших 1–2 курса и-ФНОα. При первичном назначении ГИБП продолжили терапию в течение периода наблюдения: ЭТЦ – 51%, ИНФ – 48%, АДА – 48%; при проведении второго курса – 56, 50 и 46% пациентов соответственно. Частота преждевременного прекращения первого курса терапии из-за неэффективности была схожей (для ЭТН – 19%; ИНФ – 19%; АДА – 20%), в то время как отмена в связи с нежелательными явлениями (НЯ) регистрировалась значительно (p=0,0006) реже при использовании ЭТЦ (14%), чем при лечении ИНФ (22%); для АДА этот параметр был незначительно выше (17%).

В недавней публикации [7] приведены данные из шведского биологического регистра ARTIS: 9139 больных получали и-ФНОα с 2003 по 2011 г. К концу 5-летнего наблюдения продолжали лечение первично назначенным препаратом: ИНФ – 38% больных (половина пациентов прекратили лечение ИНФ в первые 2,6 года), АДА – 50% и ЭТЦ – 55%. В целом 51% пациентов отказались от лечения из-за неэффективности, 36% – из-за НЯ. По сравнению с ЭТЦ ОР отмены препарата был выше у получавших ИНФ (скорректированный ОР 1,63; 95% ДИ 1,51–1,77) и АДА (скорректированный ОР 1,26; 95% ДИ 1,16–1,37), а ОР отмены ИНФ был выше, чем АДА (1,28; 95% ДИ 1,18–1,40). Интересно, что при сравнении данных за 2003–2005 и 2006–2009 гг. отмечено некоторое повышение риска прекращения лечения и-ФНОα (скорректированный ОР 1,12; 95% ДИ 1,04–1,20), причем частота отмен вследствие НЯ снизилась с 45 до 35%, в то время как частота отмен из-за неэффективности терапии увеличилась с 43 до 53% (p<0,001).

В итальянском когортном исследовании (база данных MonitorNet) [8], в котором участвовали 2640 больных РА, находившихся на терапии и-ФНОα (средний срок наблюдения – 17 мес), показано, что применение ЭТЦ и АДА ассоциировалось с достоверно более низкой вероятностью отмены препарата по разным причинам по сравнению с ИНФ: скорректированный ОР 0,46 (95% ДИ 0,38–0,56) и 0,68 (95% ДИ 0,57–0,81) соответственно.

Последние данные греческого регистра ГИБП [9] (наблюдение 1208 больных РА) свидетельствуют о том, что первоначально назначенное лечение ИНФ, АДА и ЭТЦ продолжили в течение 5 лет соответственно 31, 43 и 49% больных (p=0,010).

Таким образом, данные регистров показывают, что риск отмены терапии и-ФНОα в первые 2–3 года достаточно велик, при этом имеется тенденция к нарастанию частоты отмен из-за потери эффекта. Это с практической точки зрения очень важный момент, поскольку напрямую влияет на возможность максимально продолжительного сохранения функциональной способности, качества жизни и социальных функций пациентов, что непосредственно связано с поддержанием первоначально достигнутого состояния низкой активности болезни или клинической ремиссии и является основной задачей, согласно общим принципам и рекомендациям стратегии «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [10]. Риск отмены терапии как из-за недостаточной эффективности, так и из-за НЯ минимален для ЭТЦ и максимален для ИНФ.

Таблица **1**. *Относительный риск прерывания терапии по разным причинам при применении различных и-ФНОα в регистре DANBIO [4]*

Сравнение препаратов	ОР (95% ДИ)
Вследствие НЯ (n=327)	
ИНФ против ЭТЦ	2,65 (1,88–3,73)
АДА против ЭТЦ	1,50 (1,04–2,16)
ИНФ против АДА	1,77 (1,34–2,34)
Вследствие отсутствия эффекта (n=727)	
ИНФ против ЭТЦ	1,70 (1,35–2,15)
АДА против ЭТЦ	1,47 (1,15–1,87)
ИНФ против АДА	1,16 (0,95–1,41)

Каковы причины этого? Данная проблема сложная и многоплановая. Здесь играют роль многочисленные факторы, такие как частота инфекционных осложнений, включая риск активизации туберкулезной инфекции, приверженность больных лечению, лекарственная форма, способ и частота введения препарата, организация медицинской помощи и т. д. В то же время известно, что одной из важнейших (если не самой главной) причин, негативно влияющих на сохранение ответа на лечение и частоту НЯ, является структура конкретного ГИБП, с которой связана его иммуногенность.

ГИБП – крупные белковые молекулы, которые обладают антигенными свойствами [11–14]. Иммунная система воспринимает введенные извне белки как чужеродные антигены и отвечает на это образованием собственных антител к препарату (АТП). Лекарственные средства, относящиеся к мАТ, содержат Fab-фрагменты, которые включают антигенсвязывающие домены, и Fc-фрагмент, содержащий участки связывания комплемента (компонента C_1q) и Fc-рецепторов фагоцитирующих клеток. Иммуногенными могут быть как Fab-, так Fc-регионы, кроме того, возможно образование новых антигенных детерминант в искусственных генно-инженерных молекулах. Одним из ключевых моментов в плане иммуногенности является наличие в составе молекулы ГИБП чужеродного белка, поскольку это определяет характер образующихся АТП. Химерные мАТ, к которым относится ИНФ, могут вызывать образование человеческих антихимерных антител (human anti-chimeric antibodies – HACA). Гуманизированные мАТ содержат минимальное количество фрагментов мышиных антител, представленных гипервариабельными участками, которые встроены в человеческое антитело, но также могут вызывать образование АТП типа HACA, хотя иммуногенность препаратов с пониженным со-

Таблица **2**. *Частота и клиническое значение образования антител к наиболее часто применяющимся и-ФНОα при различных иммуновоспалительных заболеваниях [16–35]*

Препарат	Диагноз	Средняя частота выявления АТП, %	Клиническое значение
ИФН	РА	43	Потеря ответа
	АС	29	Снижение ответа
	Болезнь Крона	36	То же
	Псориаз	33	« »
АДА	РА	17	Снижение ответа
	АС	30	То же
	Болезнь Крона	17	« »
	ПсА	18	« »
ЭТЦ	РА	3	Нет
	АС	0	То же
	ЮХА	8	« »
	Псориаз	18	« »

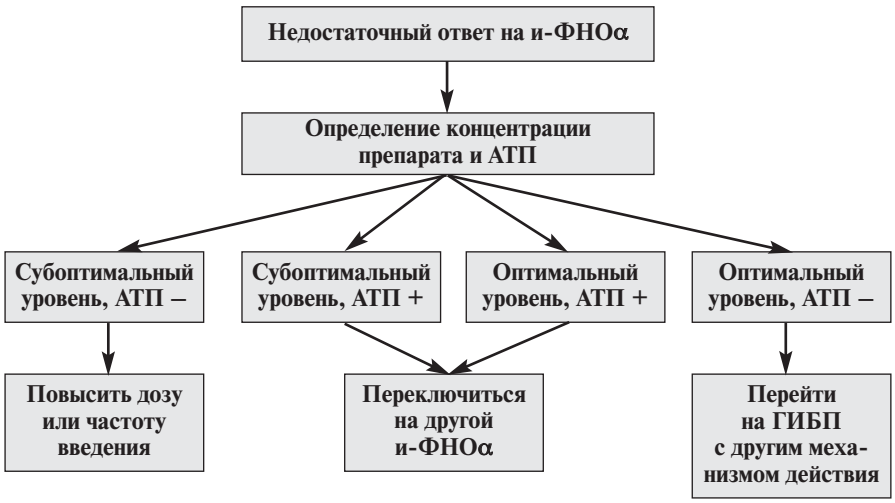
Примечание. ЮХА – ювенильный хронический артрит.

держанием мышиного белка значительно меньше. Полностью идентичные человеческим мАТ, к которым относится АДА, теоретически обладают относительно низкой иммуногенностью [15], однако на практике у ряда пациентов также могут образовываться АТП, так называемые человеческие античеловеческие антитела (human anti-human antibodies – HAHA). Как уже указывалось, ЭТЦ по химической структуре отличается от других и-ФНОα, представляя собой не мАТ, а гибридную молекулу, содержащую только человеческий белок. К ЭТЦ также могут образовываться АТП типа HAHA. Но поскольку гибридная молекула содержит меньше потенциально иммуногенных эпитопов, чем мАТ, частота выявления АТП в этом случае заметно ниже.

Кроме того, структура препарата обусловливает функциональные различия АТП. По влиянию на эффективность лечения АТП могут быть подразделены на «нейтрализующие» и «ненейтрализующие» [16–20]. Ненейтрализующие антитела, соединяясь с неактивными участками молекулы препарата, способны изменять фармакокинетику – повышать выведение препарата за счет формирования выводящихся иммунных комплексов, т. е. сокращать продолжительность действия после введения, но непосредственно на клинический эффект не влияют. Нейтрализующие антитела, соединяясь с активными, участвующими в связывании ФНОα эпитопами молекулы лекарственного средства, снижают способность препарата соединяться с мишенью, уменьшая клиническую эффективность, и одновременно образуют иммунные комплексы с препаратом, изменяют его фармакокинетику, повышая клиренс. Поэтому образование нейтрализующих антител приводит к резкому снижению клинического ответа на лечение.

Образование нейтрализующих АТП характерно для и-ФНОα, имеющих структуру мАТ (ИНФ, АДА), и, по-видимому, в меньшей степени для ГЛМ и ЦЗП (последний представляет собой фрагмент мАТ) [17–20]. ЭТЦ изредка вызывает образование ненейтрализующих АТП.

На образование АТП влияет значительное количество факторов, при этом одним из важнейших является характер патологии. В табл. 2 суммированы данные значительного количества источников [16–35] и показаны частота и клиническое значение образования АТП к ИНФ, АДА и ЭТЦ. Наиболее часто АТП определяются при РА и псориазе, а также при воспалительных заболеваниях кишечника в случае применения ИНФ. Для этого же препарата характерно максимальное падение клинической эффективности у больных, продуцирующих АТП. АДА несколько менее иммуногенен, но для него также характерно снижение ответа в случае образования АТП. На фоне лечения ЭТЦ частота образования АТП минимальна, и они не оказывают значимого клинического эффекта, поскольку носят ненейтрализующий характер. Помимо падения эффективности, образование АТП ассоциировано с инфузионными и постинъекционными НЯ [17–20, 36].



Терапевтический алгоритм преодоления недостаточного ответа на и-ФНОα [19]

Более низкая иммуногенность ЭТЦ может хорошо объяснить достоверно меньшую вероятность прекращения лечения этим препаратом по сравнению с ИНФ и АДА, которая продемонстрирована во многих наблюдательных исследованиях, описанных выше. Кроме того, в связи с постепенной потерей эффекта при использовании препаратов из группы мАТ для сохранения ответа на лечение приходится повышать дозу или

уменьшать период между введениями (эскалация дозы). Так, в наблюдательном исследовании, включавшем 739 больных РА, которые получали и-ФНОα, значительно большему числу пациентов, леченных ИНФ (35%, p<0,001) или АДА (10%, p<0,001), потребовалась эскалация дозы по сравнению с получавшими ЭТЦ (3%) [37]. Риск возникновения потребности в эскалации дозы при лечении АДА был выше в 4,9 раза, ИНФ – в 28 раз по сравнению с ЭТЦ.

Образование АТП представляет собой важную практическую проблему и рассматривается как один из серьезных факторов, влияющих на прогноз и исход терапии [38]. Отслеживать развитие АТП и концентрацию препарата в крови предлагают для контроля за сохранением ответа на лечение, разработаны терапевтические алгоритмы (один из них приведен на рисунке), направленные на оптимизацию терапии и-ФНОα, включая обоснование переключения на другой ГИБП в случае терапевтической неудачи [19, 36]. К сожалению, выявление АТП – нестандартная задача. С этой целью может быть использован ряд способов. Стандартные методы иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) относительно просты и недороги, но дают большое количество ложноположительных результатов, в частности за счет неспецифического связывания с другими антителами – с самим лекарственным препаратом или с антителами, относящимися к РФ. Лучшие результаты можно получить с помощью «bridging»-ИФА и радиоиммунного анализа [16, 18, 19], однако они достаточно сложны и также не обладают полной специфичностью. Определение концентрации препарата тоже связано с рядом методических проблем. К тому же все это повышает стоимость лечения.

Основным реальным методом профилактики образования АТП в настоящее время является строгое соблюдение рекомендации по применению ГИБП в комбинации с с-БПВП, в первую очередь МТ. Исследования продемонстрировали, что даже небольшие дозы МТ существенно снижают частоту образования АТП при лечении ИНФ и АДА [21, 39, 40].

Таким образом, для реальной практики с целью достижения стойких результатов лечения, с учетом возможности образования антител к ГИБП, имеются основания рекомендовать проведение комбинированной терапии и-ФНОα, обладающими наименьшей иммуногенностью (ЭТЦ и др.), в комбинации с МТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Фактор некроза опухоли α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2001;10(1):64–70. [Nasonov EL. 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 Russ.)]
2. Smolen JS, Han C, Bala M, 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: http://dx.doi.org/10.1002/art.20982.
3. Каратеев ДЕ. Этанерцепт при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):52–7. [Karateev DE. Etanercept at rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):52P7. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-589.
4. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, 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 DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):22–32. DOI: 10.1002/art.27227.
5. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor-α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1179–84. DOI: 10.3899/jrheum.111125.
6. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1273–81. DOI: 10.3899/jrheum.101142.
7. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 27. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204128. [Epub ahead of print]
8. Scire CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):857–63. Epub 2013 Aug 26.
9. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(3):447–57. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.011.
10. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
11. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002;24(11):1720–40. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80075-3.
12. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal Antibodies, Immunogenicity, and Associated Infusion Reactions. *Mount Sinai J Med*. 2005;72(4):250–6.
13. Mirick GR, Bradt BM, Denardo SJ, Denardo GL. A review of human anti-globulin antibody (HAGA, HAMA, HACA, HAHA) responses to monoclonal antibodies. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;48(4):251–7.
14. Waldmann T. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Medicine*. 2003;9(3):269 –77. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/nm0303-269.
15. Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother*. 2006;29(1):1–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/01.cji.0000192105.24583.83.
16. Wolbink GJ, Vis M, Lems WF, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711–5. http://dx.doi.org/10.1002/art.21671.
17. Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов – теория и практика. Современная ревматология. 2009;1:67–72. [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaya revmatologiya*. 2009;1:67–72. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2009-527.
18. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with inflix-

imab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1445–52. DOI: 10.1093/rheumatology/ker124.
19. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. 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: 10.1136/annrheumdis-2012-202545.
20. Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):164–72. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.4.
21. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1552–63. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9%3C1552::AID-ART5%3E3.0.CO;2-W.
22. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;16(342):763–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003163421103.
23. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1051–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.20159.
24. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(4):917–24. DOI: http://dx.doi.org/10.1053/gast.2003.50145.
25. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(20:353–63.
26. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1252–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.072397. Epub 2007 May 1.
27. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, 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: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.065615. Epub 2007 Feb 14.
28. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719–26. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archderm.143.6.719.
29. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF-α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):661–8. Epub 2010 Oct 22.
30. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, et al. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1122–6. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03828.x.
31. Van Kuijk AW, de Groot M, Stapel SO, et al. Relationship between the clinical response to adalimumab treatment and serum levels of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):624–5. DOI: 10.1136/ard.2009.108787.
32. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2010;146(2):127–32. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.347.
33. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):817–21. DOI: 10.1136/ard.2009.112847. Epub 2009 Jul 5.
34. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):531-5. DOI: 10.1136/ard.2008.089979.
35. Adisen E, Aral A, Aybay C, Gü rer MA. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study. *J Dermatol*. 2010;37(8):708–13. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00882.x.
36. Bendtzen K. Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):867–70. DOI: 10.1002/art.30207.
37. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):26–34. Epub 2011 Feb 23.
38. Daien CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:386148. DOI: 10.1155/2014/386148.
39. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305(14):1460–8. DOI: 10.1001/jama.2011.406.
40. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CE, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):213–22. DOI: 10.1093/rheumatology/ket260.