

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Безопасность генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от клинико-фармакологических свойств и химической структуры

А.В. Филиппова¹, А.С. Колбин^{1,2}, Е.В. Вербицкая¹, С.В. Глаголев³,
В.А. Поливанов⁴, В.И. Мазуров⁵, Р.Р. Самигуллина⁵

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова
²Санкт-Петербургский государственный университет

³Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

⁴Центр фармаконадзора, ФГБУ "Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения" Росздравнадзора

⁵Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Для корреспонденции:
А.В. Филиппова.
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
a.v.filipova2012@gmail.com

Для цитирования:
Филиппова, А.В., Колбин А.С., Вербицкая Е.В. и др. Безопасность генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от клинико-фармакологических свойств и химической структуры. *Клин фармакол тер* 2019;28(3):93-100. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-93-100.

Цель. Изучение профиля безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в зависимости от клинико-фармакологических характеристик и химической структуры на основании спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (НР).

Материал и методы. Проводили анализ спонтанных сообщений о НР, полученных Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, поступивших за период 01.01.2009—08.05.2018.

Результаты. При применении ГИБП было зарегистрировано 1 217 сообщений о НР. Применение ГИБП, представляющих собой растворимый рецептор или пегелированный Fab-фрагмент, ассоциировалось с более низким риском развития НР по сравнению с моноклональными антителами классической структуры. Ингибиторы фактора некроза опухоли α обладали более благоприятным профилем безопасности по сравнению с ингибиторами ИЛ-6. Риск развития НР уменьшился при увеличении доли человеческого компонента в структуре моноклонального антитела.

Заключение. Рекомендуются учитывать указанные закономерности при выборе ГИБП для клинического применения с учетом риска развития НР.

Ключевые слова. *Генно-инженерные биологические препараты, фармаконадзор, моноклональные антитела, ингибитор фактора некроза опухоли альфа, ингибитор интерлейкина-6.*

С внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) связывают большие надежды в различных областях медицины [1,4]. Например, в ревматологии ГИБП

применяют для лечения ревматоидного артрита при неэффективности синтетических базисных противовоспалительных препаратов, а также системной красной волчанки, системных васкулитов и других заболеваний [2,3]. Количество зарегистрированных ГИБП постоянно увеличивается, однако опыт их практического применения остается ограниченным [5,6], что имеет особое значение с точки зрения безопасности лечения. По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции (НР), возникающие при применении ГИБП, чаще всего относят к типу В (иммуноаллергические реакции), С (развитие новых заболеваний) и D (отсроченные канцерогенные и тератогенные эффекты) [7,8]. Результаты предрегистрационных клинических исследований не позволяют в полной мере изучить профиль безопасности лекарственных средств [9], поэтому важное значение для оценки безопасности ГИБП имеет постмаркетинговый фармаконадзор [8].

ГИБП представляют собой достаточно неоднородную группу лекарственных средств [10] и отличаются по строению молекулы (моноклональные антитела классической структуры, растворимый рецептор, пегелированный Fab-фрагмент), фармакодинамике, степени гуманизации (человеческие, гуманизированные, химерные) [11-13].

Целью настоящего исследования было изучение профиля безопасности ГИБП в зависимости от их клинико-фармакологических характеристик и химической структуры на основании спонтанных сообщений о НР.

Материал и методы

В ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании анализировали безопасность

ТАБЛИЦА 1. Количество спонтанных сообщений (СС), экспозиция и частота спонтанных сообщений при применении ГИБП каждой группы

Группы препаратов	Количество СС	Экспозиция, пациенто-лет	Частота СС, 1 : 100 000 (%)	Градация по ВОЗ
Структура				
Классические моноклональные антитела	1 152	60 772	1 896 (1,90)	Часто
Растворимый рецептор	36	9 465	380 (0,38)	Менее часто
Пегилированный Fab	29	2 078	1 396 (1,40)	Часто
Фармакодинамические свойства				
Ингибиторы ФНО α	1 026	68 268	1 503 (1,50)	Часто
Ингибитор ИЛ-6	191	4 227	4 519 (4,52)	Часто
Степень гуманизации антител				
Человеческие	279	14 620	1 908 (1,91)	Часто
Гуманизированные	220	6 305	3 489 (3,49)	Часто
Химерные	682	41 925	1 626 (1,62)	Часто

применения адалимумаба (ADA), голимумаба (GOL), инфликсимаба (IFX), тоцилизумаба (ТОС), цертолизумаба пэгол (СЗР), этанерцепта (ЕТН) на основании спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях. Использовали данные Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ “Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения” Росздравнадзора за период 01.01.2009 – 08.05.2018 г. Сведения о реализации указанных ЛС, необходимые для расчета экспозиции, получены из базы данных IMS Health.

Валидность спонтанных сообщений определяли по критериям, рекомендованным Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [14]: идентифицируемый репортер, идентифицируемый пациент, по крайней мере один подозреваемый препарат, по крайней мере одна подозреваемая НР. При отсутствии хотя бы одного из указанных критериев спонтанные сообщения считали невалидными. Из анализа исключали также дублирующиеся спонтанные сообщения. Причинно-следственную связь оценивали направители спонтанных сообщений, сотрудники Росздравнадзора и наши эксперты с использованием классификации ВОЗ (WHO-UMC). В анализ включали спонтанные сообщения, для которых причинно-следственная связь хотя бы одной из указанных сторон была оценена как “возможная”, “вероятная” или “определенная”.

НР кодировали с использованием Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA), версии 21.1 [15]. Расчет экспозиции проводили по методике установленной суточной дозы, рекомендованной ВОЗ, по формуле [16]: $P = m / (DDD \times 365)$, где P – количество пациенто-лет, m – масса действующего вещества во всех реализованных упаковках препарата, DDD (Defined Daily Dose). DDD – это установленная суточная доза, принятая ВОЗ в качестве основы международной методологии для проведения статистических исследований в области потребления лекарственных средств. Она представляет собой среднюю поддерживающую суточную дозу ЛС для взрослого человека массой тела 70 кг. Показатель может применяться для оценки потребления ЛС и позволяет сравнивать потребление ЛС одной группы между собой, являясь некоторой нормирующей единицей для проведения такого сравнения. Для определения частоты НР использовали классификацию ВОЗ: очень частые (возникающие более чем у 10% пациентов); частые (1–10%); менее частые (0,1–1%); редкие (0,01–0,1%); очень редкие (менее 0,01%) [15].

По строению МАБ были распределены на 3 группы: классические моноклональные антитела (ADA, GOL, IFX,

ТОС), растворимый рецептор (ЕТН) и пегилированный Fab-фрагмент (СЗР), по фармакодинамическим свойствам – на 2 группы: ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) (ADA, GOL, IFX, СЗР, ЕТН) и ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6) (ТОС), по степени гуманизации – на 3 группы: химерные (IFX), гуманизированные (ТОС, СЗР), человеческие (ADA, GOL). Для каждого свойства была выбрана референтная подгруппа: для структурного строения – моноклональные антитела классической структуры; для фармакодинамических свойств – ингибиторы ФНО α ; для степени гуманизации – человеческие моноклональные антитела. Было проведено сравнение частоты НР со стороны 10 лидирующих системно-органных классов (SOC) референтной группы с частотой НР тех же SOC иных групп для каждой клинико-фармакологической характеристики.

Сравнение частоты возникновения НР проводили в группах попарно при помощи метода отношения шансов и критерия χ^2 . Данные были обработаны с использованием программы WinPepi.

Результаты

Всего за анализируемый период времени Росздрав надзором было зарегистрировано 1 510 первичных и повторных спонтанных сообщений, содержащих информацию о НР при применении изучаемых ГИБП. После исключения невалидных и дублирующихся сообщений, а также совмещения данных, содержащихся в первичных и повторных сообщениях, была получена информация о 1 217 НР.

Для каждой группы ГИБП был произведен расчет экспозиции и частоты возникновения НР. Среди групп ГИБП, сформированных на основании структурного строения, наибольшая частота спонтанных сообщений зафиксирована при применении моноклональных антител классической структуры, наименьшая – растворимого рецептора, в то время как пегилированный Fab-фрагмент занимал промежуточное положение (табл. 1). Частота спонтанных сообщений при применении ингибитора ИЛ-6 в 3 раза превосходила таковую при лечении ингибиторами ФНО α . Тем не менее, в обеих группах они относились к одной категории “частые”. Среди групп, сформированных по признаку гуманизации, самая высокая частота спонтанных сообщений зафиксирована для гуманизированных моноклональных антител, самая низкая – для химерных, человеческие моноклональные антитела занимали

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ТАБЛИЦА 2. Частота НР (1 : 100 000) со стороны лидирующих SOC при применении моноклональных антител классической структуры и растворимого рецептора

SOC	Классические моноклональные антитела	Растворимый рецептор	p	ОШ	95% ДИ
Общие расстройства и нарушения в месте введения	745,41	158,48	<0,0001	4,74	3,99–5,63
Инфекции и инвазии	538,08	158,48	<0,0001	3,42	2,86–4,08
Система органов дыхания, грудной клетки и средостения	296,19	84,52	<0,0001	3,49	2,74–4,44
Исследования	243,53	21,13	<0,0001	11,65	7,76–18,19
Желудочно-кишечный тракт	241,89	31,70	<0,0001	7,58	5,24–10,96
Система крови и лимфатическая система	153,03	42,26	<0,0001	3,65	2,59–5,13
Иммунная система	128,35	10,57	<0,0001	11,65	6,29–21,57
Мышечная и соединительнотканная системы	106,96	21,13	<0,0001	5,10	3,19–8,14
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные	52,66	21,13	<0,0001	2,53	1,52–4,19
Орган зрения	37,85	63,39	0,013	0,60	0,40–0,90

ТАБЛИЦА 3. Частота НР (1 : 100 000) со стороны лидирующих SOC при применении моноклональных антител классического строения и пегилированного Fab-фрагмента

SOC	Классические моноклональные антитела	Fab фрагмент	p	ОШ	95% ДИ
Общие расстройства и нарушения в месте введения	745,41	770,04	0,519	0,97	0,87–1,07
Инфекции и инвазии	538,08	336,89	<0,0001	1,60	1,40–1,83
Кожа и подкожная клетчатка	439,35	96,26	<0,0001	4,59	3,68–5,72
Система органов дыхания, грудной клетки и средостения	296,19	48,13	<0,0001	6,18	4,56–8,39
Нервная система	261,63	48,13	<0,0001	5,47	4,02–7,44
Желудочно-кишечный тракт	241,89	48,13	<0,0001	5,05	3,71–6,89
Повреждения, отравления и осложнения медицинских процедур	230,37	48,13	<0,0001	4,80	3,52–6,55
Система крови и лимфатическая система	153,03	288,77	<0,0001	0,53	0,43–0,64
Мышечная и соединительнотканная система	106,96	48,13	<0,0001	2,23	1,59–3,14
Сердце	87,21	96,26	0,506	0,91	0,68–1,21
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные	52,66	48,13	0,619	1,10	0,75–1,63

промежуточное положение.

Для большинства сравниваемых SOC частота нежелательных реакций при применении моноклональных антител классической структуры была выше, чем растворимого рецептора и пегилированного Fab-фрагмента (табл. 2, 3). Исключением были “Нарушения со стороны органа зрения”, которые чаще встречались при применении растворимого рецептора, и “Нарушения со стороны крови и лимфатической системы”, частота которых была выше в группе пегилированного Fab-фрагмента. Частота нежелательных реакций, относящихся к “Нарушениям со стороны сердца”, “Общим расстройствам и нарушениям в месте введения” и “Новообразованиям доброкачественным, злокачествен-

ным и неопределенным”, не различалась при применении моноклональных антител классической структуры и пегилированного Fab-фрагмента.

Для всех SOC частота нежелательных реакций в группе ИЛ-6 была выше, чем в группе ФНО α (табл. 4). Наиболее значительная разница была отмечена при анализе “Нарушений со стороны крови и лимфатической системы”, “Нарушений со стороны сердца” и “Нарушений со стороны кожи и подкожных тканей”.

Частота НР при применении гуманизированных моноклональных антител была в целом выше, чем при лечении человеческими моноклональными антителами (табл. 5), хотя частота “Нарушений со стороны нервной системы” и “Нарушений со стороны мышечной и

ТАБЛИЦА 4. Частота НР (1 : 100 000) со стороны лидирующих SOC при применении ингибиторов ФНО ингибитора ИЛ-6

SOC	Ингибиторы ФНО α	Ингибитор ИЛ-6	p	ОШ	95% ДИ
Общие расстройства и нарушения в месте введения	630,07	1301,08	<0,0001	0,48	0,44–0,53
Инфекции и инвазии	433,26	1277,43	<0,0001	0,34	0,30–0,38
Кожа и подкожная клетчатка	314,30	1466,67	<0,0001	0,21	0,19–0,24
Система органов дыхания, грудной клетки и средостения	240,86	591,40	<0,0001	0,41	0,34–0,47
Нервная системы	214,43	331,18	<0,0001	0,65	0,54–0,77
Желудочно-кишечный тракт	193,87	449,46	<0,0001	0,43	0,36–0,51
Повреждения, отравления и осложнения медицинских процедур	185,05	354,84	<0,0001	0,52	0,44–0,62
Исследования	173,31	875,27	<0,0001	0,20	0,17–0,23
Мышечная и соединительнотканная системы	88,12	189,25	<0,0001	0,47	0,36–0,60
Иммунная система	88,12	449,46	<0,0001	0,20	0,16–0,25
Система крови и лимфатическая система	60,22	1466,67	<0,0001	0,04	0,03–0,05
Сердце	57,28	378,50	<0,0001	0,15	0,11–0,20

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ТАБЛИЦА 5. Частота НР (1 : 100 000) со стороны лидирующих SOC при применении человеческих и гуманизированных моноклональных антител

SOC	Человеческие	Гуманизированные	p	ОШ	95% ДИ
Общие расстройства и нарушения в месте введения	875,51	1126,08	<0,0001	0,78	0,71–0,85
Инфекции и инвазии	526,68	967,48	<0,0001	0,54	0,49–0,60
Кожа и подкожная клетчатка	273,60	1015,06	<0,0001	0,27	0,23–0,31
Нервная система	212,04	237,90	0,238	0,89	0,74–1,08
Желудочно-кишечный тракт	171,00	317,21	<0,0001	0,54	0,45–0,65
Повреждения, отравления и осложнения медицинских процедур	164,16	253,76	<0,0001	0,65	0,53–0,79
Исследования	136,80	666,13	<0,0001	0,20	0,17–0,25
Системы органов дыхания, грудной клетки и средостения	123,12	412,37	<0,0001	0,30	0,24–0,36
Мышечная и соединительнотканная системы	116,28	142,74	0,105	0,82	0,64–1,04
Система крови и лимфатическая система	88,92	1078,50	<0,0001	0,08	0,07–0,10
Сердце	68,40	285,48	<0,0001	0,24	0,18–0,31
Иммунная система	41,04	301,35	<0,0001	0,14	0,10–0,19

соединительнотканной системы” достоверно не отличалась между двумя группами. Сходные результаты были получены при сравнении частоты НР при применении человеческих и химерных моноклональных антител, однако частота “Нарушений со стороны крови и лимфатической системы”, “Общих расстройств и нарушений в месте введения”, “Инфекций и инвазий” и “Нарушений со стороны мышечной и соединительнотканной системы” была выше при применении человеческих моноклональных антител, а частота “Нарушений со стороны нервной системы” достоверно не отличалась между двумя группами.

Обсуждение

Профиль безопасности ГИБП в зависимости от структуры. Наши результаты, основанные на анализе спонтанных сообщений о НР, содержащихся в национальной базе данных, показали, что применение моноклональных антител классической структуры сопровождается более высокой частотой НР по сравнению с растворимым рецептором. В частности, при лечении этими препаратами была достоверно выше частота НР со стороны крови и лимфатической системы (ОШ 3,65, 95% ДИ 2,59–5,13), желудочно-кишечного тракта (ОШ 7,58, 95% ДИ 5,24–10,96), общих расстройств и нарушений в месте введения (ОШ 4,74, 95% ДИ 3,99–5,63), иммунных нарушений (ОШ 11,65, 95% ДИ 6,29–21,57), инфекций (ОШ 3,42, 95% ДИ 2,86–4,08), отклонений результатов исследований (ОШ 11,65, 95% ДИ

7,76–18,19), нарушений со стороны мышечной и соединительнотканной системы (ОШ 5,10, 95% ДИ 3,19–8,14), новообразований (ОШ 2,53, 95% ДИ 1,52–4,19), нарушений со стороны системы органов дыхания (ОШ 3,49, 95% ДИ 2,74–4,44). Исключение составили НР со стороны органа зрения (ОШ 0,60, 95% ДИ 0,40–0,90).

Литературные данные сходятся с нашими результатами частично. В ряде публикаций показано, что IFX (классическая структура) по сравнению с ETN (растворимый рецептор) характеризуется более высоким риском развития оппортунистических инфекций [17], туберкулеза [18], нетуберкулезных микобактериальных инфекций [19], инфекций, вызванных легионеллами и листериями [20], *Varicella zoster* [21]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования.

Сведения о меньшем риске демиелинизирующих расстройств при лечении ETN по сравнению с таковым при применении моноклональных антител классической структуры [22] нашли подтверждение в нашем исследовании, которое показало увеличение риска развития нарушений со стороны нервной системы при лечении классическими моноклональными антителами (ОШ 5,47; 95% ДИ 4,02–7,44).

Частота нежелательных реакций со стороны системы крови при применении моноклональных антител классической структуры была выше, чем при назначении растворимого рецептора (ОШ 3,65; 95% ДИ 2,59–5,13). Указанный вывод не подтверждает данные литературы о

ТАБЛИЦА 6. Частота НР (1 : 100 000) со стороны лидирующих SOC при применении человеческих и химерных моноклональных антител

SOC	Человеческие	Химерные	p	ОШ	95% ДИ
Общие расстройства и нарушения в месте введения	875,51	644,01	<0,0001	1,36	1,23–1,51
Инфекции и инвазии	526,68	467,50	0,065	1,12	0,99–1,27
Кожа и подкожная клетчатка	273,60	393,56	<0,0001	0,69	0,60–0,81
Нервная система	212,04	271,91	0,006	0,78	0,65–0,93
Желудочно-кишечный тракт	171,00	245,68	<0,0001	0,69	0,57–0,84
Повреждения, отравления и осложнения медицинских процедур	164,16	240,91	<0,0001	0,68	0,56–0,83
Исследования	136,80	217,05	<0,0001	0,63	0,51–0,78
Системы органов дыхания, грудной клетки и средостения	123,12	326,77	<0,0001	0,38	0,31–0,46
Мышечная и соединительнотканная системы	116,28	95,41	0,148	1,22	0,93–1,60
Система крови и лимфатическая система	88,92	42,93	<0,0001	2,07	1,44–2,98
Иммунная система	41,04	126,42	<0,0001	0,33	0,23–0,46

более высоком риске нейтропении при лечении ETN [23,24]. В российском многоцентровом клиническом исследовании ЭТАЛОН самым частым нежелательным эффектом ETN были реакции в месте введения, которые проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата. В этом же исследовании при применении ETN не были зарегистрированы случаи развития туберкулеза и смерти, что характеризует профиль безопасности препарата как благоприятный [25].

Наше исследование показало, что лечение пегилированным Fab-фрагментом по сравнению с моноклональными антителами классической структуры ассоциируется с более низким или сопоставимым риском большинства групп НР. Исключением стали нарушения со стороны крови и лимфатической системы, частота которых при применении моноклональных антител классической структуры оказалась ниже, чем при применении CZP (пегилированного Fab-фрагмента) (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,43–0,64). Более благоприятный профиль безопасности CZP подтвержден при мета-анализе 18 клинических исследований. Тем не менее, в том же мета-анализе был отмечен более высокий риск инфекций, в том числе серьезных, при лечении CZP по сравнению с классическими моноклональными антителами [26]. J. Singh и соавт. также выявили более высокий риск инфекционных осложнений при применении пегилированного Fab-фрагмента (ОШ 3,51; 95% ДИ 1,59–7,79) [27]. Наши результаты не подтвердили более высокий риск инфекций у МАБ классической структуры по сравнению с пегилированным Fab-фрагментом (ОШ 1,60, 95% ДИ 1,40–1,83). В многоцентровых клинических исследованиях RAPID 1 и RAPID 2, в которых изучались эффективность и безопасность CZP в сочетании с метотрексатом в разных странах, включая Россию, наиболее частыми НР были инфекции. Кроме того, были зарегистрированы несколько случаев туберкулеза и новообразований [28].

S. Capogrosso и соавт. на основании данных мета-анализа [26] и M. Lopez-Olivo и соавт. не выявили увеличения риска развития новообразований при применении CZP [29]. К такому же выводу пришли и C. Williams и соавт. [30]. В нашем исследовании риск развития опухолей также был сопоставимым при применении CZP и моноклональных антител классического строения (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,75–1,63). В литературе описаны случаи развития интерстициальной болезни легких, в том числе со смертельным исходом, при лечении CZP [31]. По нашим данным, нарушения со стороны органов дыхания при применении моноклональных антител классической структуры встречались чаще, чем при лечении CZP (ОШ 5,47; 95% ДИ 4,02–7,44).

Единственной группой НР, риск развития которых при применении CZP превышал таковой при лечении моноклональными антителами классической структуры, были нарушения со стороны крови. Тем не менее, в литературе нет данных в пользу увеличения риска указанных НР при назначении CZP. К препаратам, влияющим на систему крови, относят ETN [23,24,32],

IFX [33] и ADA [34], что не соответствует нашим результатам.

Выводы об увеличении риска нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ОШ 5,05; 95% ДИ 3,71–6,89), мышечной и соединительнотканной системы (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,59–3,14), кожи и подкожных тканей (ОШ 4,59; 95% ДИ 3,68–5,72), повреждений, отравлений и нарушений процедур (ОШ 4,80; 95% ДИ 3,52–6,55) при применении моноклональных антител классической структуры по сравнению с CZP не подтверждаются данными литературы.

Таким образом, в нашем исследовании ГИБП модифицированной структуры (растворимый рецептор и пегилированный Fab-фрагмент) характеризовались более высокой безопасностью по сравнению с моноклональными антителами классической структуры. Сходные данные содержатся в литературе.

Профиль безопасности ГИБП в зависимости от фармакодинамических свойств. Наше исследование продемонстрировало более высокий риск развития НР при применении ингибитора ИЛ-6 по сравнению с таковым при лечении ингибиторами ФНО α . Данные литературы по этому вопросу противоречивые. В проспективном исследовании не выявлено различий общей частоты НР при лечении препаратами двух групп (ОШ 1,45; 95% ДИ 0,94–2,25), однако частота серьезных инфекций была выше при применении ингибитора ИЛ-6 (ОШ 2,88; 95% ДИ 1,13–7,32) [35]. При лечении ингибиторами ФНО α был также ниже риск любых инфекционных осложнений (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,30–0,38). S. Kim и соавт. не выявили увеличения риска развития сердечно-сосудистых исходов при применении ингибиторов ИЛ-6 [36]. В то же время в нашем исследовании риск развития нарушений со стороны сердца при лечении ингибиторами ФНО α был ниже, чем при назначении ТОС (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,11–0,20). L. Campbell и соавт. при систематическом анализе литературы показали, что лечение ТОС ассоциируется с более высоким риском развития НР в целом (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,26–1,86), а также инфекций (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,07–1,58), что согласуется с нашими данными. Те же авторы не отметили повышения риска развития новообразований, реактивации туберкулеза и гепатита при лечении ТОС [37], что соответствует нашим данным. В исследовании FUNCTION, в котором принимали участие 12 российских центров, лечение ТОС сопровождалось риском развития инфекционных осложнений, повышения уровней холестерина и печеночных ферментов и транзитного снижения количества нейтрофилов в крови. Тем не менее, в отдаленном периоде (104 недель) профиль безопасности препарата был благоприятным [38].

Наши данные свидетельствуют о том, что лечение ингибиторами ФНО α по сравнению с ингибитором ИЛ-6 сопряжено со значимо меньшим риском развития нарушений со стороны крови и лимфатической системы (ОШ 0,04; 95% ДИ 0,03–0,05), сердца (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,11–0,20), желудочно-кишечного тракта (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,36–0,51), общих расстройств и наруше-

ний в месте введения (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,44–0,53), иммунной системы (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,16–0,25), инфекций (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,30–0,38), повреждений, отравлений и нарушений медицинских процедур (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,44–0,62), отклонений в исследованиях (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,17–0,23), нарушений со стороны мышечной и соединительнотканной системы (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,36–0,60), нарушений со стороны нервной системы (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,54–0,77), нарушений со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения (ОШ 0,41; 95% ДИ 0,34–0,47), нарушений со стороны кожи и подкожной клетчатки (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,19–0,24).

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало более высокий риск развития НР при применении ингибитора ИЛ-6 по сравнению с таковым при лечении ингибиторами ФНО α , что в целом соответствует данным литературы.

Профиль безопасности ГИБП в зависимости от степени гуманизации. В нашем исследовании человеческие моноклональные антитела вызывали иммунные нарушения реже, чем химерные (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,23–0,46) и гуманизированные (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,10–0,19). Тенденция к снижению риска иммуногенности при увеличении доли человеческого компонента в структуре моноклональных антител отмечена в литературе [39–42]. При длительном применении химерных моноклональных антител (IFX) у части пациентов наблюдается феномен “ускользания эффекта”, связанный с появлением антител к препарату, что является показанием для его замены на другие ГИБП [43]. Мы показали, что лечение человеческими моноклональными антителами ассоциируется с более низким риском инфекций по сравнению с гуманизированными моноклональными антителами (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,49–0,60) и сопоставимым риском с химерными моноклональными антителами. Риск НР в месте введения при применении человеческих моноклональных антител был ниже, чем при лечении гуманизированными моноклональными антителами (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,71–0,85), но выше, чем при применении химерных моноклональных антител (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,23–1,51).

По сравнению с гуманизированными моноклональными антителами человеческие моноклональные антитела реже вызывали НР со стороны большинства системно-органных классов, в том числе крови и лимфатической системы (ОШ 0,08; 95% ДИ 0,07–0,09), сердца (ОШ 0,24; 95% ДИ 0,18–0,31), желудочно-кишечного тракта (ОШ 0,54; ОШ 0,45–0,65), повреждений, отравлений и нарушений медицинских процедур (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,53–0,79), отклонений исследований (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,17–0,25), нарушений со стороны органов дыхания (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,24–0,36), кожи и подкожных тканей (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,23–0,31).

В отношении химерных моноклональных антител получены неоднозначные результаты. По нашим данным, человеческие моноклональные антитела по без-

опасности имеют преимущества перед химерными моноклональными антителами. В частности, они реже вызывали нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,57–0,84), повреждения, отравления, нарушений медицинских процедур (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,56–0,83), отклонения исследований (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,51–0,78), нарушения со стороны органов дыхания (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,31–0,46), кожи и подкожных тканей (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,60–0,81). Обратная тенденция выявлена при оценке риска развития нарушений со стороны крови и лимфатической системы (ОШ 2,07; 95% ДИ 1,44–2,98). Результаты наших наблюдений показали, что лечение человеческими моноклональными антителами по сравнению с химерными в целом сопряжено с меньшим риском развития НР, за исключением нарушений со стороны крови и лимфатической системы.

Таким образом, в нашем исследовании доля человеческого компонента в составе моноклональных антител была фактором, влиявшим на безопасность препарата, что соответствует заключению ведущих отечественных ученых о прямой зависимости иммуногенности моноклональных антител от процентного содержания в их составе молекулы мышинового белка [44].

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является тот факт, что результаты, полученные на основании анализа базы данных спонтанных сообщений, сравниваются с опубликованными данными исследований, проведенных с использованием иных методов.

Заключение

Результаты исследования показали, что применение ГИБП, представляющих собой растворимый рецептор или пегилированный Fab-фрагмент, ассоциируется с более низким риском развития НР по сравнению с моноклональными антителами классической структуры. Ингибиторы ФНО α обладают более благоприятным профилем безопасности по сравнению с ингибиторами ИЛ-6. Риск развития НР уменьшается при увеличении доли человеческого компонента в структуре моноклонального антитела.

Конфликт интересов: нет.

1. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(10):578–82.
2. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Голimumаб в лечении псориатического артрита. Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2013;5(5):120–5. [Mazurov VI, Beliaeva IB. Golimumab for treatment of psoriatic arthritis. *Vestnik severo-zapadnogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* = Bulletin of the Northwest Medical University. I.I. Mechnikov 2013; 5 (5): 120–5 (In Russ.)].
3. Лиля А.М., Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А. и др. Актуальные аспекты современной ревматологии. *Терапия* 2018;4(22):13–9. [Lila AM, Nasonov EL, Olyunin YuA, et al. Actual aspects of contemporary rheumatology. *Terapia* = Therapy 2018;4(22):13–9 (In Russ.)].
4. Козлов И.Г. Моноклональные антитела - новая эра в фармакологии и терапии. *Лечебное дело* 2006;1:26–31. [Kozlov IG. Monoclonal antibodies – a new era in pharmacology and therapy. *Lechebnoe delo* 2006;1:26–31 (In Russ.)].
5. Cai NH. Risk Evaluation and mitigation strategy for approved therapeutic antibodies. *MOJ Immunology* 2014;5(1):28.
6. Cai NH. Therapeutic monoclonal antibodies approved by FDA in 2017. *MOJ Immunol* 2018;6(3):82–4.
7. Колбин А.С., Харчев А.В. Безопасность биопрепаратов и малых молекул.

- Существуют ли различия? Педиатрическая фармакология 2013;3:17-25 [Kolbin AS, Kharchev AV. Safety of biological preparations and small molecules. Are there any differences? *Pediatricheeskaya Farmacologia* 2013;3:17-25 (In Russ.)].
8. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. *Drug Saf* 2009;32(10):811-7.
 9. Ebbers HC, Al-Temimi E, Moors EH, et al. Differences between post-authorization adverse drug reactions of biopharmaceuticals and small molecules. *BioDrugs* 2013;27(2):167-74.
 10. Frazer JK, Capra JD. Immunoglobulins: structure and function. In: *Fundamental Immunology*, 4th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, 1999, 37-74.
 11. Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein Cell* 2018;9(1):15-32.
 12. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol* 2016;116:7-12.
 13. Weir N, Athwal D, Brown D, et al. A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab' fragment anti-tumor necrosis factor-(alpha) monoclonal antibodies. *Therapy* 2006;3:535-45.
 14. Евразийский Экономический Союз. Правила надлежащей практики фармаконадзора. 2016. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026106> (дата обращения 29.01.2019).
 15. Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs Second Edition – Report of CIOMS Working Groups III and V. 1999. URL: <https://cioms.ch/shop/product/guidelines-preparing-core-clinical-safety-information-drugs-second-edition-report-cioms-working-groups-iii-v/> (Дата обращения 14.04.2019).
 16. Методические рекомендации по подготовке разработчиками и производителями лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов. (утв. Росздравнадзором 04.06.2013 г.). URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=148856&fld=134&dst=100439.0&rnd=0.19540445776213033#0907058692763435> (Дата обращения 14.04.2019).
 17. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the Safety Assessment of Biologic Therapy (SABER) Study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(11):1942-8.
 18. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
 19. Lee SK, Kim SY, Kim EY. Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea. *Lung* 2013;191:565-71.
 20. Lantermier F, Tubach F, Ravaud P, et al. Incidence and risk factors of Legionella pneumophila pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 2013;144:990-8.
 21. Serac G, Tubach F, Mariette X, et al. Risk of herpes zoster in patients receiving anti-TNF- α in the prospective French RATIO registry. *J Invest Dermatol* 2012;132:726-9.
 22. Seror R, Richez C, Sordet C, et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(5):868-74.
 23. Martínez Santana V, Izquierdo Navarro M, Calleja Hernández MÁ, et al. Severe pancytopenia following etanercept administration in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:e78-9.
 24. Szalay B, Acs L, V ásárhelyi B, et al. Successful use of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis following severe pancytopenia during etanercept therapy. *J Clin Rheumatol* 2011;17:377-9.
 25. Пчелинцева А.О., Панасюк Е.Ю., Рябицева О.Ф. и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология 2013;51(6):639-45. [Pchelintseva AO, Panasyuk EY, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). *Rheumatology Science and Practice* 2013;51(6):639-45. (In Russ.)].
 26. Capogrosso SA, Mantarro S, Tuccori M, et al. Safety profile of certolizumab pegol in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2015;38(10):869-88.
 27. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD008794.
 28. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Денисов Л.Н. и др. Новые возможности терапии ревматоидного артрита: российский опыт применения цертолизумаба пэгзола. Научно-практическая ревматология 2012;22(51):14-9. [Karateev DE, Nasonov EL, Denisov LN, et al. New treatment possibilities for rheumatoid arthritis: the Russian experience in using certolizumab pegol. *Rheumatology Science and Practice* 2012;50(2):14-9. (In Russ.)].
 29. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308(9):898-908.
 30. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(5):447-58.
 31. Millar A, McKew J, Taggart A. Fatal fibrosing alveolitis with certolizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:953-5.
 32. Dreyer L, Magyar M, Laursen B, et al. Risk of multiple sclerosis during tumour necrosis factor inhibitor treatment for arthritis: a population-based study from DANBIO and the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):785-6.
 33. Bessisow T, Renard M, Hoffman I, et al. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(4):312-23.
 34. Theodoridou A, Kartsios C, Yiannaki E, et al. Reversible T-large granular lymphocyte expansion and neutropenia associated with adalimumab therapy. *Rheumatol Int* 2006;27:201-2.
 35. Sakai R, Cho SK, Nanki T, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther* 2015;17:74.
 36. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(6):1154-64.
 37. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(3):552-62.
 38. Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Мазуров В.И. и др. Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124). Научно-практическая ревматология 2018;56(3):280-5.
 39. Abramowicz D., Crusiaux A., Goldman M. Anaphylactic shock after retreatment with OKT3 monoclonal antibody. *N Engl J Med* 1992;327(10):736.
 40. Goldstein G, Fucello AJ, Norman DJ, et al. Monoclonal antibody plasmalevels during therapy and the subsequent development of host antibodies to OKT3. *Transplantation* 1986;42(5):507-11.
 41. Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods* 2005;36(1):3-10.
 42. Sgro C. Side-effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: bibliographic review. *Toxicology* 1995;105:23-9.
 43. Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Рипачев В.В. Влияние некоторых средств генно-инженерной терапии на клиническое течение ревматоидного артрита. Медицинский академический журнал 2013;13(1):92-7 [Trofimov EA, Mazurov VI, Ripachev VV. The influence of some genetic engineering therapy products on the clinical course of rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy Akademicheskii Zhurnal* 2013;13(1):92-7 (In Russ.)].
 44. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН 2015;70(2):165-8 [Mazurov VI, Trofimov EA. Innovative methods of systemic autoimmune diseases treatment. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2015;70(2):165-8 (In Russ.)].

Safety profile of biological agents depending on their pharmacological properties and chemical structure

A. Philippova¹, A. Kolbin², E. Verbitskaya³, S. Glagolev⁴, V. Polivanov⁴, V. Mazurov⁵, R. Samigullina⁶

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ²St. Petersburg State University, ³Federal Service for the Supervision of Healthcare, ⁴Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor, ⁵Mechnikov North-Western State Medical University

Aim. To study the safety profile of biologic agents using the spontaneous individual case study reports (ICSRs).

Material and methods. We studied ICSRs in the database of the Federal Service for Health Supervision from 01.01.2009 to 08.05.2018.

Results. We identified 1 217 ICSRs describing adverse drug reactions (ADRs) during treatment with biologic agents. Soluble receptors and PEGylated Fab-fragment were associated with a lower risk of ADRs compared to classic monoclonal antibodies (MABs). Tumor necrosis factor alpha inhibitors had more beneficial safety profile than inhibitors of interleukin-6. The risk of ADRs decreased with a higher proportion of the human component in the structure of a MAB.

Conclusion. The described patterns of safety should be taken into account when choosing biologic agent.

Key words. *Biologic agents, pharmacovigilance, mono-*

clonal antibodies, tumor necrosis factor alpha inhibitor, interleukin-6 inhibitor. Petersburg, 197022, Russia. a.v.filippova2012@gmail.com.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.Philippova. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Lev Tolstoy str., 6-8, St-

To cite: Philippova A, Kolbin A, Verbitskaya E, et al. Safety profile of biological agents depending on their pharmacological properties and chemical structure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(3): 93-100. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-93-100.