

Выявление инфликсимаба, адалимумаба и антител к лекарственным препаратам: разработка и валидация новых монотестов, автоматизированных анализов на многопараметрическом приборе

Helena Cerutti¹, Giulia Tesi¹, Francesco Petrini¹, Tommaso Bandini¹,
Alessandra Cartocci², Andrea Ianniello¹, Alessia Bogi¹, Chiara Muzzi¹,
Alessandra Brogi¹ (Журнал "Practical Laboratory Medicine")
Перевод на русский язык: West Medica

¹ DIESSE Diagnostica Senese S.p.A. Società a Benefit: Strada dei Laghi 35-39, Monteriggioni, Siena, Italy
² Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena, Siena, Italy

Автор:

Helena Cerutti, DIESSE Diagnostica Senese S.p.A. Società a Benefit,
Strada dei Laghi 35-39, Monteriggioni, Siena, Monteriggioni 53035, Italy.
Электронная почта: helenacerutti@diesse.it

Выявление инфликсимаба, адалимумаба и антител к лекарственным препаратам: разработка и валидация новых монотестов, автоматизированных анализов на многопараметрическом приборе

Аннотация

Цель: преобразовать ручные наборы ELISA в полностью автоматизированные иммуноанализы, позволяющие количественно определять уровни препарата в сыворотке крови и уровни антител к препарату инфликсимаба и адалимумаба (наборы CHORUS Promonitor).

Дизайн и методы: наборы CHORUS Promonitor INFLIXIMAB, CHORUS Promonitor ADALIMUMAB, CHORUS Promonitor ANTI-INFLIXIMAB и CHORUS Promonitor ANTI-ADALIMUMAB сравнивались с соответствующими наборами Promonitor для определения чувствительности и специфичности анализов. Для автоматизированных анализов вся процедура — от разведения образцов до получения окончательных результатов — выполнялась с помощью прибора CHORUS TRIO (DIESSE, Италия). Остаточные образцы сыворотки крови человека, полученные в ходе клинических лабораторных исследований, а также образцы, образовавшиеся в результате добавления специфических препаратов (ИФХ или АДЛ) или антител к препаратам (анти-ИФХ или анти-АДЛ), использовались для характеристики и валидации тестов.

Результаты: наборы CHORUS Promonitor продемонстрировали отличное соответствие (коэффициент Коэна = 1) с наборами Promonitor и были линейными в пределах заданных диапазонов. Все анализы были точными и воспроизводимыми, поскольку наблюдалась приемлемая вариабельность внутри серий, между сериями, партиями и приборами. Различий в обнаружении референтного препарата или биоаналогов не выявлено.

Заключение: в ходе доклинической разработки эти наборы оказались чувствительными, специфичными, точными и способными количественно определять как референтный препарат, так и соответствующие биоаналоги. Все эти характеристики подтверждают их использование в клинической практике для терапевтического мониторинга лекарственных средств у пациентов с воспалительными заболеваниями, получающих лечение IFX или ADL.

1. Введение

Анти-ФНО- α препараты инфликсимаб (IFX) и адалимумаб (ADL) в настоящее время используются для лечения ряда воспалительных заболеваний, включая псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника. Хотя применение анти-ФНО- α препаратов эффективно и хорошо зарекомендовало себя, почти 30 % пациентов не реагируют на лечение, демонстрируя первичную резистентность, а 50 % теряют ответ через несколько месяцев из-за вторичной резистентности^{1,2}.

Почти у половины пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение инфликсимабом (IFX), в течение первого года лечения развились антитела к IFX^{2,3}. Аналогично, у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени считается, что антитела к IFX ответственны за потерю ответа на лечение и инфузионные реакции во время лечения IFX, что приводит к снижению приверженности лечению⁴.

Длительное лечение АДЛ в течение 3 лет привело к развитию антител к препарату, что вызвало снижение концентрации АДЛ и уменьшение вероятности минимальной активности заболевания или клинической ремиссии⁵. Антитела к препарату АДЛ были обнаружены также у пациентов с бляшечным псориазом со сниженными минимальными концентрациями АДЛ в сыворотке и отсутствием ответа или потерей ответа на терапию⁶.

Отсутствие ответа может быть связано как с субтерапевтической концентрацией препарата, так и с развитием антител к препарату. Ответ с точки зрения длительности лекарственной терапии, снижения риска образования антител, тяжелых инфузионных реакций и уменьшения числа госпитализаций может быть улучшен за счет терапевтического мониторинга концентрации препарата в крови (ТМЛ), а также ТМЛ является наиболее перспективным подходом к лечению вторичной неэффективности анти-ФНО препаратов⁷.

На рынке доступно несколько анализов для измерения минимальных концентраций IFX и ADL и связанных с ними антител к препарату (ADA); из них три наиболее часто используются иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммунологический анализ (RIA) и анализ сдвига гомогенной подвижности (HMSA). В настоящее время твердофазный анализ (ELISA) является единственным методом, который можно использовать для терапевтического мониторинга всех ингибиторов ФНО, а также для количественного исследования ADA, что делает его золотым стандартом⁷.

В данной работе описана разработка четырех полностью автоматизированных иммуноанализов, которые количественно определяют уровни препарата в сыворотке и уровни антител к препарату IFX и ADL в плазме пациентов. Главная цель заключалась в преобразовании ручных наборов ELISA в соответствующую автоматизированную платформу (CHORUS). Также были представлены данные о способности этих анализов обнаруживать биоаналоги IFX и ADL.

2. Материалы и методы

2.1. Принципы иммуноанализа

В сотрудничестве с компанией Progenika Biopharma, входящей в состав Grifols (Бильбао, Испания), были разработаны четыре полностью автоматизированных набора для иммуноанализа с целью определения концентрации IFX и ADL, а также антител к ним в сыворотке крови человека.

Набор CHORUS Promonitor INFLIXIMAB представлял собой количественный ИФА-анализ, CHORUS Promonitor ADALIMUMAB — сэндвич-ИФА, тогда как наборы CHORUS Promonitor ANTI-INFLIXIMAB и CHORUS Promonitor ANTI-ADALIMUMAB были полуколичественными анализами, основанными на мостовом ИФА. Мостовой ИФА — это специфический тип сэндвич-ИФА, в котором димерный или олигомерный антиген (обычно антитело в образце) детектируется с использованием как захватывающего, так и детектирующего антитела. Антиген действует как мостик между двумя специфическими антителами. Согласно инструкциям производителя, в методе захвата ИФА для IFX микролунки были предварительно покрыты человеческим моноклональным антителом против TNF-альфа, связанным с рекомбинантным человеческим TNF-альфа. IFX, присутствующий в сыворотке человека, связывался с предварительно иммобилизованным TNF-альфа после этапа инкубации. Второе антитело против IFX, меченное пероксидазой хрена (HRP) (конъюгат), связывалось с IFX, уже прикрепленным к микролунам. После удаления избытка несвязанного конъюгата и добавления хромогенного субстрата интенсивность образовавшейся окраски измеряли спектрофотометрическим методом.

Сэндвич-ИФА работает аналогично захватывающему ELISA, но в этом случае микролунки предварительно покрыты антителами к ADL для обнаружения ADL, присутствующего в исследуемой сыворотке крови человека. Тот же принцип лежит в основе мостовых

анализов для обнаружения антител к лекарственным препаратам, с использованием микролунок, предварительно покрытых специфическим лекарственным препаратом.

Наборы CHORUS Promonitor INFLIXIMAB, CHORUS Promonitor ADALIMUMAB, CHORUS Promonitor ANTI-INFLIXIMAB и CHORUS Promonitor ANTI-ADALIMUMAB производятся компанией DIESSE (Италия). Наборы состоят из 36 готовых к использованию устройств и содержат все реагенты, необходимые для обнаружения IFX или ADL и их антител, включая калибратор и положительный контроль для внутренней валидации.

Все измерения проводились с помощью прибора CHORUS TRIO, полностью автоматизированной системы, разработанной компанией DIESSE Diagnostica Senese SpA Societ` a Benefit. CHORUS TRIO — это многопараметрический диагностический прибор, способный одновременно выполнять широкий спектр тестов на инфекционные и аутоиммунные заболевания. Он использует устройства, содержащие готовые к применению реагенты, и выполняет все операции от обработки образцов до печати отчета в автоматическом режиме. Оператор вручную вводит образец сыворотки в устройство, а прибор самостоятельно выполняет этапы ИФА. Прибор может одновременно анализировать 30 образцов; он может предоставлять как качественные (положительные/отрицательные), так и количественные (нг/мл, МЕ/л и т. д.) результаты.

2.2. Валидация

Для характеристики и валидации тестов использовались остаточные образцы сыворотки крови человека, полученные в ходе клинических лабораторных исследований, а также образцы, образовавшиеся в результате добавления специфических препаратов (IFX или ADL) или антител к препаратам (анти-IFX или анти-ADL).

Поскольку все образцы были анонимизированы после удаления, для данного исследования не требовалось информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Декларации Хельсинки в ее последней редакции.

Для определения диагностической чувствительности и специфичности анализов наборы CHORUS Promonitor (методы тестирования) сравнивались с соответствующими наборами Promonitor (Grifols) (аналогичные устройства). Все реагенты, используемые в автоматизированных наборах, были идентичны реагентам в ручных наборах, и оба теста проводились одновременно после размораживания.

Степень согласованности между CHORUS Promonitor и наборами Promonitor определялась с помощью коэффициента Коэна. Также были рассчитаны коэффициент Пассинга-Баблока и коэффициент Спирмена. Образец сыворотки считался отрицательным, если концентрация IFX или ADL была ниже 0,3 мкг/мл, тогда как в случае антител к препарату отрицательными считались образцы с концентрацией ≤ 5 AU/мл для антител к IFX и ≤ 10 AU/мл для антител к ADL.

Линейность оценивали путем тестирования десяти последовательных разведений 3 образцов с известной концентрацией в двух повторях, чтобы охватить весь диапазон калибровки; точность проверяли с помощью первого международного стандарта для IFX [код NIBSC: 16/170; Национальный институт биологических стандартов и контроля, Хартфордшир, Соединенное Королевство⁸] или первого международного стандарта для ADL [код NIBS: 16/236, Национальный институт биологических стандартов и контроля, Хартфордшир, Соединенное Королевство⁹].

Точность и воспроизводимость оценивались с использованием 6 образцов с различными концентрациями. Для оценки внутрилабораторной точности анализ проводился с использованием одной партии набора на одном приборе CHORUS. Каждая концентрация аналита тестировалась в 6 повторениях. Для оценки межлабораторной точности каждая концентрация аналита тестировалась в течение 6 циклов. Межпартийная точность оценивалась с использованием 3 партий набора на одном приборе CHORUS TRIO, при этом каждый из 6 образцов тестировался в двух повторениях; межприборная точность анализировалась с использованием 1 партии набора на 3 приборах CHORUS TRIO, при этом каждый образец тестировался в течение 6 циклов на 3 приборах. Во всех экспериментах добавлялся один контрольный образец для оценки приемлемости анализа. Коэффициент вариабельности (CV) ≤ 15 % считался приемлемым.

Предел обнаружения (LoD) и предел нижнего и верхнего количественного определения (LloD и UloD) измерялись в соответствии с утвержденным руководством EP17-A2 второго издания CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов), при этом целевой показатель точности был установлен на уровне 15 %¹⁰. Пределы обнаружения каждого набора доступны в инструкциях производителя.

2.3. Количественное определение биоаналогичных препаратов

Было проведено исследование оценки систематической ошибки для проверки способности прибора CHORUS Promonitor INFLIXIMAB количественно определять некоторые коммерчески доступные биоаналогичные препараты [Remsima® (Celltrion Health Care, Инчхон, Южная Корея), Flixabi™ (Samsung Bioepis, Инчхон, Южная Корея), Zessly® (Sandoz GmbH, Бавария, Германия)] по сравнению с референтным препаратом (Remicade®, MSD, Кенилворт, Нью-Джерси, США). Аналогичным образом, Humira® (Abbvie, Норт-Чикаго, Иллинойс, США) использовался в качестве компаратора для тестирования биоаналогов Amgevita® (Amgen, Таузенд-Окс, Калифорния, США) и Imraldi® (Biogen, Кембридж, Массачусетс, США) в приборе CHORUS Promonitor ADALIMUMAB. Каждый образец был обогащен референтным препаратом и биоаналогичным препаратом и тестировался в трех повторениях в течение 6 дней. Тест проводился в соответствии с инструкциями производителя. Было рассчитано среднее значение полученных значений, и для каждого уровня была оценена погрешность между референтным препаратом

и биоаналогичным препаратом в соответствии с CLSI EP10-A3 «Предварительная оценка количественных клинических лабораторных процедур измерения»¹¹.

3. Результаты

3.1. Диагностическая чувствительность и специфичность

Сто шестьдесят пять образцов сыворотки крови человека были протестированы с использованием наборов CHORUS Promonitor INFLIXIMAB и Promonitor-IFX ELISA для оценки диагностической чувствительности и специфичности: 50 образцов дали положительный результат с обоими наборами, а 115 образцов — отрицательный. Общее процентное совпадение между методом тестирования и эталонным устройством составило 100 % (95 % ДИ 97,7–100,0), а коэффициент Коэна равен 1, что свидетельствует об отличном совпадении (таблица 1А). В анализ Пассинга-Баблока были включены только положительные образцы, поскольку все протестированные отрицательные образцы были необнаружимы (диапазон обнаружения $\geq 0,3$ мкг/мл). Была отмечена высокая корреляция между двумя анализами (рис. 1А).

A				
		Аналог		
		+	-	сумма
тест	+	50	0	50
	-	0	115	115
	сумма	50	115	165
B				
		Аналог		
		+	-	сумма
тест	+	47	0	47
	-	0	106	106
	сумма	47	106	153
C				
		Аналог		
		+	-	сумма
тест	+	32	0	32
	-	0	124	124
	сумма	32	124	156
D				
		Аналог		
		+	-	сумма
тест	+	44	1	45
	-	0	123	123
	сумма	44	124	168

Таблица 1. Сравнение CHORUS Promonitor и аналога Promonitor ELISA

(A) Сравнение CHORUS Promonitor INFLIXIMAB (тест) и Promonitor-IFX (аналог);

(B) Сравнение CHORUS Promonitor ADALIMUMAB и Promonitor-ADL (аналог); + обозначает положительные образцы, - обозначает отрицательные образцы ($< 0,3$ мкг/мл);

(C) Сравнение CHORUS Promonitor ANTI-INFLIXIMAB (тест) и Promonitor-ANTI-IFX (аналог);

(D) Сравнение CHORUS Promonitor ANTI-ADALIMUMAB и Promonitor-ANTI-ADL; + обозначает положительные образцы, - обозначает отрицательные образцы (≤ 5 AU/мл для анти-IFX и ≤ 10 AU/мл для анти-ADL).

Наборы CHORUS Promonitor ADALIMUMAB и Promonitor-ADL сравнивались на 153 образцах сыворотки крови человека, из которых 47 дали положительный результат, а 106 — отрицательный. В этом случае также наблюдалось отличное совпадение с коэффициентом Коэна 1 (таблица 1B), и высокая корреляция между методом тестирования и эталонным устройством (рис. 1B).

CHORUS Promonitor ANTI-INFLIXIMAB и CHORUS Promonitor ANTI-ADALIMUMAB сравнивались с Promonitor anti-IFX и Promonitor anti-ADL на 156 и 168 образцах сыворотки крови соответственно. В обоих случаях уровень совпадения между методом тестирования и эталонным устройством был отличным (коэффициент Коэна 1 и 0,97 соответственно. Таблица 1; C, D). Также была проведена регрессия Баблока, результаты которой суммированы на дополнительном рисунке 1. Коэффициент корреляции Спирмена составил $r = 0,984$, 95 % ДИ: 0,972–0,99 между CHORUS Promonitor INFLIXIMAB и Promonitor-IFX и $r = 0,974$, 95 % ДИ: 0,954–0,986 между CHORUS Promonitor ADALIMUMAB и Promonitor-ADL.

3.2. Линейность и точность

Набор CHORUS Promonitor INFLIXIMAB был протестирован с использованием первого международного стандарта для IFX для оценки точности и линейности. Линейность варьировалась от 0,42 мкг/мл до 25,0 мкг/мл и была расширена от 0,37 мкг/мл до 48,9 мкг/мл при тестировании двух дополнительных сильно положительных образцов (дополнительный рис. 2A). Линейность набора CHORUS Promonitor ADALIMUMAB, оцененная

с использованием первого международного стандарта для ADL, была подтверждена серийными разведениями 2 других образцов сыворотки с известной концентрацией и варьировалась от 0,34 мкг/мл до 55,0 мкг/мл (дополнительный рис. 2B).

Линейность реакции CHORUS Promonitor ANTI-INFLIXIMAB наблюдалась в диапазоне от 2,3 AU/мл до 1422,7 AU/мл, тогда как линейность реакции CHORUS Promonitor ANTIADALIMUMAB наблюдалась в диапазоне от 6,8 AU/мл до 1650,0 AU/мл (дополнительные рисунки 2C и D). Данные о точности и воспроизводимости суммированы в дополнительной таблице 1.

3.3. Количественное определение биоаналогов

В таблице 2 представлена сводная информация о способности устройств CHORUS Promonitor количественно определять биоаналоги препаратов IFX и ADL. Оба устройства CHORUS Promonitor INFLIXIMAB и CHORUS Promonitor ADALIMUMAB смогли обнаружить все коммерчески доступные биоаналоги IFX и ADL, соответственно, с низким уровнем смещения.

4. Обсуждение

В данной работе были протестированы четыре набора CHORUS Promonitor для определения их диагностической чувствительности, специфичности, линейности, точности, а в случае CHORUS Promonitor INFLIXIMAB и CHORUS Promonitor ADALIMUMAB — также способности количественно определять коммерчески доступные биоаналоги IFX и ADL.

A	CHORUS Promonitor INFLIXIMAB		
	Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3
Среднее значение референсного значения IFX (Ремикейд®)	24.5 µg/mL	12.0 µg/mL	5.6 µg/mL
Ремсима® (Биас Ремсима®-Ремикейд®)	32.6 µg/mL (8.1)	13.9 µg/mL (1.6)	6.5 µg/mL (1.0)
Фликсаби™ (Биас Фликсаби™-Ремикейд®)	29.5 µg/mL (5.0)	14.9 µg/mL (2.6)	7.4 µg/mL (1.9)
Зессли® (Биас Зессли®-Ремикейд®)	24.9 µg/mL (0.4)	10.9 µg/mL (– 1.4)	6.3 µg/mL (0.8)

B	CHORUS Promonitor ADALIMUMAB		
	Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3
Средний эталонный уровень повседневной активности (Humira®)	35.4 µg/mL	18.6 µg/mL	9.8 µg/mL
Амгевита® (Биас Амгевита®-Хумира®)	33.2 µg/mL (– 2,2)	16.7 µg/mL (– 1,9)	8.5 µg/mL (– 1,3)
Имральди® (Биас Имральди®-Хумира®)	33.0 µg/mL (– 0,7)	18.5 µg/mL (0,7)	8.4 µg/mL (– 0,9)

Таблица 2. Количественное определение биоаналогов с помощью CHORUS Promonitor

(A) Количественное определение биоаналога инфликсимаба. Начальные концентрации составляли 24,5 (уровень 1), 12,3 (уровень 2), 5,5 (уровень 3) мкг/мл. Три концентрации оригинального препарата инфликсимаба и биоаналогов были определены с помощью анализа CHORUS Promonitor INFLIXIMAB; смещение указывает на разницу между измерениями биоаналога и оригинального препарата. (B) Количественное определение биоаналога адалимумаба. Начальные концентрации составляли 33,7 (уровень 1), 17,8 (уровень 2), 9,3 (уровень 3) мкг. Три концентрации оригинального препарата адалимумаба и биоаналогов были определены с помощью анализа CHORUS Promonitor ADALIMUMAB; Погрешность указывает на разницу между измерениями биоаналогичного и оригинального препарата

Все устройства CHORUS Promonitor продемонстрировали аналогичную диагностическую чувствительность и специфичность, как и аналогичные анализы Promonitor. Действительно, только одна сыворотка показала расхождение в результатах интерпретации, поскольку ее концентрация находилась в пограничной зоне. Согласно руководству Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов [12], чувствительность определяется как самая низкая концентрация, при которой препарат антител стабильно дает положительный результат, а специфичность относится к способности метода однозначно обнаруживать целевой аналит. Таким образом, отличное совпадение с аналогичными устройствами в различении положительных и отрицательных образцов сыворотки свидетельствует о способности наборов CHORUS Promonitor избегать ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Анализ международного стандарта также показал соответствие, хотя известно, что в редких случаях при использовании в высоких концентрациях может возникать интерференция из-за присутствующих вспомогательных веществ^{8,9}.

В целом, полученные данные валидации подтвердили возможность использования устройств CHORUS Promonitor в клинической практике для управления терапевтическим мониторингом лекарственных средств у пациентов с воспалительными заболеваниями.

Процесс валидации одинаков для всех коммерчески доступных иммуноанализов; однако в литературе описаны некоторые различия между наборами. Лазерна-Мендиета и др. сравнили наборы Promonitor (Grifols, Барселона, Испания) и Lisa-Tracker ELISA (Theradiag, Круасси-Боборг, Франция), чтобы оценить взаимозаменяемость этих методов и оценить согласованность между ними для принятых в настоящее время терапевтических диапазонов¹³. Данные показали существенные количественные различия между двумя анализами, которые могут быть связаны как с различным диапазоном количественного определения, так и с различной аффинностью антител к целевой молекуле, но высокая согласованность в определении субтерапевтических уровней ADL минимизировала влияние на принятие клинических решений. Однако между двумя ИФА-анализами была замечена небольшая систематическая погрешность, препятствующая их взаимозаменяемости¹³. Та же исследовательская группа изучала способность двух иммуноанализов измерять антитела к инфликсимабу, подчеркивая необходимость дальнейших улучшений

для достижения надежности обнаружения антител, поскольку совпадение между наборами ИФА Promonitor и Lisa Tracker для определения антител к инфликсимабу составило 82,5 %¹³. Разведения сывороток, положительных на ADL или антитела к ADL, оценивались на предмет степени восстановления и точности с использованием следующих 4 наборов: LISA-Tracker, Promonitor, Ridascreen (R-Biopharm, Дармштадт, Германия) и Shikari (Matriks Biotek, Голбас-и, Анкара, Турция)¹⁴. Также в этом исследовании, хотя все наборы показали хорошие и точные результаты, межнаборная вариабельность предполагает, что для сравнения уровней анти-ADL пациентов в определенном клиническом центре всегда следует использовать один и тот же метод¹⁴.

Различия между доступными коммерческими наборами и между различными методами количественного определения делают необходимым выбор анализа для ТДМ в начале лечения и его поддержание в течение всего развития заболевания. При принятии такого решения, помимо технических характеристик, важно учитывать и другие параметры, такие как удобство использования и экономия средств⁷.

CHORUS Promonitor — это автоматизированный, удобный и готовый к использованию набор, который сводит к минимуму вероятность ошибок при ручном анализе, поскольку оператору требуется только внести образец сыворотки в лунку. Каждый образец обрабатывается индивидуально, что исключает необходимость использования 96-луночного планшета и, как следствие, экономию средств и времени, поскольку не требуется ждать партию образцов; прибор CHORUS автоматически выполняет двойное разведение для правильной дозировки во всем диапазоне разведений, тем самым экономя время и силы операторов. В целом, тест CHORUS занимает приблизительно 2 часа 30 минут с момента активации прибора до момента получения результата. Ручной метод, помимо 2 часов 30 минут, необходимых для проведения теста (время, строго связанное с инкубацией реагентов, исключая всю преаналитическую часть), требует значительных усилий со стороны оператора по планированию/настройке анализа (разведение образца), а также обработке исходных данных для получения окончательного отчета. CHORUS TRIO предназначен для выполнения всех операций, от разведения образцов до печати итогового отчета. Еще одним преимуществом прибора CHORUS TRIO является возможность запоминания калибровки каждой партии без необходимости ее повторения при каждом запуске. Кроме того, один и тот же набор

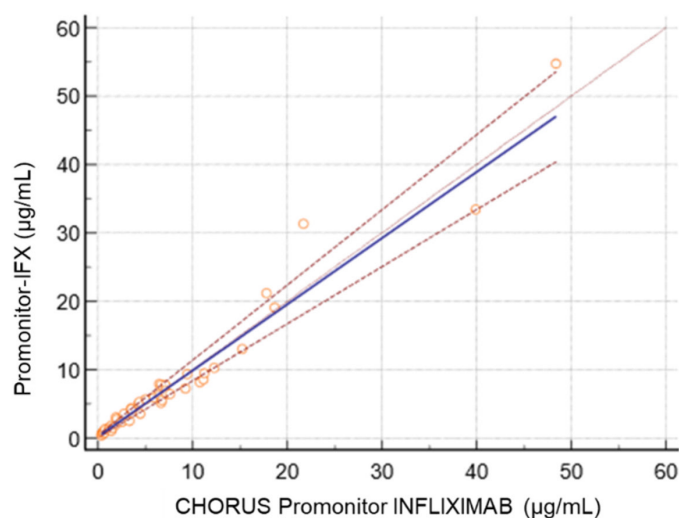
может обнаруживать как оригинальный препарат, так и биоаналоги. Использование наборов Promonitor для количественного определения биоаналогов IFX и ADL при различных воспалительных заболеваниях подтверждено; представленные здесь данные подтверждают потенциальное использование устройств CHORUS в терапевтическом мониторинге лекарственных средств (TDM) во время лечения биоаналогами.

5. Заключение

Наборы CHORUS Promonitor были валидированы как анализы для количественного определения IFX, ADL и антител к ним в клинической практике. В ходе доклинических исследований эти наборы показали себя чувствительными, специфичными, точными и способными количественно определять как референтный препарат, так и соответствующие биоаналоги. Все эти характеристики подтверждают целесообразность их использования в клинической практике для терапевтического мониторинга лекарственных средств у пациентов с воспалительными заболеваниями, получающих лечение IFX или ADL. Простая в использовании полностью автоматизированная система, которая снижает вмешательство оператора, минимизируя вероятность ошибок при ручной обработке и время, затрачиваемое на обработку каждого образца, может стать дополнительным фактором, способствующим выбору в пользу устройств CHORUS Promonitor. Автоматизированная система особенно полезна, когда дозирование препарата и антител к нему необходимо проводить одновременно для мониторинга терапевтического мониторинга лекарственных средств.

Приложение А

А



В

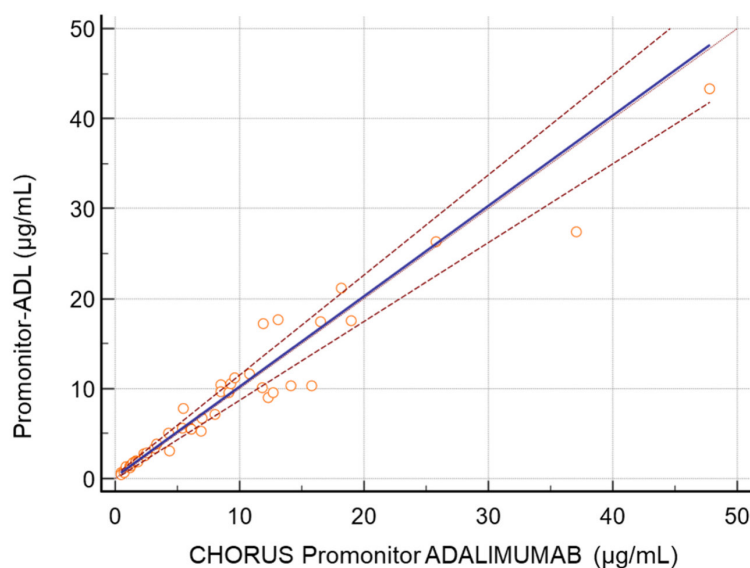


Рис. 1. (А) Регрессия Пассинга-Баблока для CHORUS Promonitor INFLIXIMAB (метод тестирования) по сравнению с Promonitor-IFX (аналогичное устройство)

Пересечение с осью Y: 0,186 (95 % ДИ 0,043–0,400), наклон 0,968 (95 % ДИ 0,834–1,099). Корреляция Спирмена: $r = 0,984$, 95 % ДИ: 0,972–0,99. (В) Регрессия Пассинга-Баблока для CHORUS Promonitor ADALIMUMAB (метод тестирования) по сравнению с Promonitor-ADL (аналогичное устройство). Пересечение с осью Y: –0,200 (95 % ДИ –0,425–0,050), наклон 1,000 (95 % ДИ 0,899–1,141). Коэффициент корреляции Спирмена: $r = 0,974$, 95 % доверительный интервал: от 0,954 до 0,986.

Приложение В Дополнительные данные

Дополнительные данные к этой статье можно найти в интернете по адресу <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2024.e00374>.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. A.S. Cheifetz, M.T. Abreu, W. Afif, R.K. Cross, M.C. Dubinsky, E.V. Loftus Jr., M.T. Osterman, A. Saroufim, C.A. Siegel, A.J. Yarur, G.Y. Melmed, K. Papamichael, A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease, *Am. J. Gastroenterol.* 116 (2021) 2014–2025, <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001396>.
2. J. Quistrebert, S. Hassler, D. Bachelet, C. Mbogning, A. Musters, P.P. Tak, C.A. Wijbrandts, M. Herenius, S.A. Bergstra, G. Akdemir, M. Johannesson, B. Combe, B. Fautrel, S. Chollet-Martin, A. Gleizes, N. Donnellan, F. Deisenhammer, J. Davidson, A. Hincelin-Mery, P. Donnes, A. Fogdell-Hahn, N. De Vries, T. Huizinga, I. Abugessaisa, S. Saevarsdottir, S. Hacein-Bey-Abina, M. Pallardy, P. Broet, X. Mariette, A. Consortium, Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: a European retrospective multicohort analysis, *Semin. Arthritis Rheum.* 48 (2019) 967–975, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.006>.
3. S.B. Krintel, V.P. Grunert, M.L. Hetland, J.S. Johansen, M. Rothfuss, G. Palermo, L. Essieux, U. Klause, The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure, *Rheumatology* 52 (2013) 1245–1253, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket017>.
4. S. Subedi, Y. Gong, Y. Chen, Y. Shi, Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events, *Drug Des. Dev. Ther.* 13 (2019) 2491–2502, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S200147>.
5. G.M. Bartelds, C.L. Krieckaert, M.T. Nurmohamed, P.A. van Schouwenburg, W.F. Lems, J.W. Twisk, B.A. Dijkmans, L. Aarden, G.J. Wolbink, Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up, *JAMA* 305 (2011) 1460–1468, <https://doi.org/10.1001/jama.2011.406>.
6. L.L. Lecluse, R.J. Driessen, P.I. Spuls, E.M. de Jong, S.O. Stapel, M.B. van Doorn, J.D. Bos, G.J. Wolbink, Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis, *Arch. Dermatol.* 146 (2010) 127–132, <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.347>.
7. S. Cheli, D. Savino, F. Penagini, G. Zuccotti, G. Zuin, E. Clementi, D. Cattaneo, Therapeutic drug monitoring of anti-TNF α inhibitors: a matter of cut-off ranges, *Pharmaceutics* 15 (2023), <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071834>.
8. WHO, 1st International Standard for Infliximab NIBSC Code: 16/170 Instructions for Use, 2019.
9. WHO, 1st International Standard for Adalimumab NIBSC Code: 17/236 Instructions for Use, 2019.
10. CLSI, EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures, second ed., 2017.
11. CLSI, CLSI EP10-A3 Preliminary Evaluation of Quantitative Clinical Laboratory Measurement Procedures, Approved Guideline, 2006.
12. FDA, Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products —Developing and Validating Assays for Anti-drug Antibody Detection, 2019.
13. E.J. Laserna-Mendieta, S. Salvador-Martin, L. Arias-Gonzalez, M. Ruiz-Ponce, L.A. Menchen, C. Sanchez, L.A. Lopez-Fernandez, A.J. Lucendo, Comparison of a new rapid method for the determination of adalimumab serum levels with two established ELISA kits, *Clin. Chem. Lab. Med.* 57 (2019) 1906–1914, <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0202>.
14. M.J. Sam, S.J. Connor, W.W. Ng, C.M. Toong, Comparative evaluation of 4 commercially available ELISA kits for measuring adalimumab and anti-adalimumab antibodies, *Ther. Drug Monit.* 42 (2020) 821–828, <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000795>.



West Medica Produktions- und Handels- GmbH
Brown-Boveri-Straße 6, B17-1, 2351 Wiener Neudorf, Austria
tel.: +43 (0) 22 36 89 24 65, fax: +43 (0) 22 36 89 24 64
vienna@westmedica.com, www.westmedica.com

West Medica
ул. Шереметьевская, 85, стр. 5, Москва, 129075
тел.: +7 (495) 787-44-01, горячая линия: +7 (800) 100-14-20
moscow@westmedica.com, www.westmedica.ru