

IMMUNOGENNOŚĆ LEKÓW BIOLOGICZNYCH W REUMATOLOGII

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie

WSTĘP

Immunogenność charakteryzuje zdolność substancji do wywołania przeciwko sobie odpowiedzi immunologicznej. Mechanizm ten, zwykle prowadzący do powstania specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko tej substancji, jest szeroko wykorzystywany w szczepieniach ochronnych. Jednakże jeżeli substancjami tymi są leki, a zwłaszcza leki biologiczne, odpowiedź immunologiczna może prowadzić do powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (*anti-drug antibodies* – ADA), które wiążąc się z nimi, mogą prowadzić do neutralizacji i przyspieszenia eliminacji z organizmu. W efekcie następuje rzeczywiste zmniejszenie stężenia aktywnego leku w krążeniu i utrata efektów terapeutycznych. Wszystkie leki biologiczne stosowane w leczeniu chorób reumatycznych są przeciwciałami lub białkami fuzyjnymi zawierającymi fragmenty tych przeciwciał i wykazują właściwości immunogenne, chociaż w różnym stopniu. W pracy zostały omówione metody oceny obecności przeciwciał ADA oraz czynniki wpływające na immunogenność leków biologicznych, takie jak ich budowa, sposób i częstość podawania, obecność innych leków immunosupresyjnych. Przedstawiono także dostępne informacje dotyczące immunogenności leków biologicznych stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz wpływu ADA na efektywność terapii.

OCENA IMMUNOGENNOŚCI

Do oceny występowania zjawiska immunogenności i powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko lekom stosuje się kilka metod. Najczęściej był używany immunoenzymatyczny test podwójnego wiązania ELISA. W teście tym badany lek biologiczny jest absorbowany na powierzchni płytki. W kolejnym etapie do płytki dodaje się badaną surowicę. Obecne w surowicy przeciwciała ADA wiążą się z lekiem, a następnie są wykrywane przez znakowany lek biologiczny. Test ten wykrywa tylko wolne, niezwiązane z lekiem biologicznym ADA.

W teście wykrywania antygeny (*antigen binding test* – ABT) immunoglobuliny (w tym ADA) obecne w badanej surowicy są absorbowane na kulkach pokrytych białkiem A, wiążącym z wysokim powinowactwem fragment Fc przeciwciał IgG. W kolejnym etapie dodaje się znakowany lek (radioaktywny lub biotynylowany), którego wiązanie z ADA jest następnie mierzone. Ten test również wykrywa przede wszystkim wolne, niezwiązane z lekiem biologicznym ADA.

W innej metodzie przed wykonaniem pomiaru w surowicy obniża się pH, które powoduje dysocjację kompleksów ADA z lekiem biologicznym. W następnym etapie blokuje się lek biologiczny z użyciem nadmiaru króliczego fragmentu Fab ADA, co zapobiega ponownemu tworzeniu kompleksów z lekiem biologicznym. W kolejnych etapach oznacza się ADA z wykorzystaniem techniki ABT opisanej powyżej. Takie oznaczenia mogą wykrywać ADA niezależnie od obecności leku biologicznego i dzięki temu ich stosowanie wydaje się wskazane do oceny immunogenności tych leków.

Ponieważ większość opublikowanych oznaczeń ADA było prowadzonych z użyciem różnych metod, porównanie immunogenności leków pomiędzy badaniami z poszczególnych laboratoriów jest trudne i może się przyczyniać do znaczących różnic odsetka pacjentów, u których są one wykrywane. Dodatkowo w surowicach pacjentów z RZS często jest obecny w wysokich mianach czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor* – RF), który może wpływać na oznaczenia przeciwciał metodą ELISA. Tylko w niektórych opisanych pomiarach ADA usuwano RF, co mogło w istotny sposób wpłynąć na ich wyniki. Z tych powodów istnieje pilna potrzeba standaryzacji oznaczeń ADA.

STĘŻENIE LEKU BIOLOGICZNEGO

W ocenie wpływu ADA na efektywność leczenia przeprowadzane są badania farmakokinetyczne, w których wykorzystuje się test wiązania leku obecnego w surowicy do jego celu terapeutycznego (np. TNF, CTLA-4, CD20) zaabsorbowanego na płytce. Wyniki takich badań, mierząc stężenie wolnego (tzn. niezwiązanego z ADA) leku, wskazują, czy obecne w surowicy ADA wykazują właściwości neutralizujące lek i przyspieszające jego eliminację z krążenia.

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA IMMUNOGENNOŚĆ LEKÓW BIOLOGICZNYCH

STRUKTURA LEKÓW BIOLOGICZNYCH

Leki biologiczne stosowane w leczeniu RZS są przeciwciałami klasy IgG lub białkami fuzyjnymi zawierającymi fragmenty tych przeciwciał. Jako złożone struktury białkowe o ciężarze cząsteczkowym ok. 150 kDa i w większości glikozylowane wykazują właściwości immunogenne i wszystkie mogą prowadzić do wytwarzania ADA. Większość ADA produkowanych przeciwko lekom biologicznym jest klasy IgG, co wskazuje, że nastąpiła zmiana

klas produkowanych przeciwciał, która występuje po swoistym rozpoznaniu antygeny (leku biologicznego) przez limfocyt B. Wynika z tego, że aktywacja limfocytów B nastąpiła na drodze zależnej od limfocytów T. Pomimo tego podobieństwa co do sposobu aktywacji limfocytów B immunogenność leków jest różna, co przynajmniej częściowo może wynikać z różnic ich budowy.

Inflixymab jest białkiem chimerycznym złożonym z fragmentów zmiennych Fab mysiego przeciwciała rozpoznającego TNF i ludzkiego fragmentu Fc. Podobną strukturę ma rytuksymab, którego mysie fragmenty Fab rozpoznają zewnątrzkomórkową domenę obecnego na limfocytach B receptora CD20. Biorąc pod uwagę obecność sekwencji mysich w tych lekach, już w pierwszych badaniach spodziewano się możliwości wystąpienia zjawiska immunogenności i tworzenia przeciwciał ADA. Obawy te okazały się uzasadnione i przeciwciała ADA były wykrywane zarówno dla inflixymabu, jak i rytuksymabu, chociaż odsetek pacjentów, u których wykazywano ich obecność, był wyższy wśród osób leczonych inflixymabem. W przypadku rytuksymabu wpływ na niższy odsetek ADA może mieć sama natura tego leku, który efektywnie eliminując limfocyty B, zmniejsza pulę komórek produkujących ADA.

W związku z tymi wynikami oraz rozwojem biotechnologii kolejno wprowadzane leki, tj. adalimumab i golimumab, były całkowicie ludzkimi przeciwciałami rozpoznającymi TNF. Pomimo całkowicie ludzkiej sekwencji aminokwasów, adalimumab wykazuje silne właściwości immunogenne prowadzące do występowania przeciwciał neutralizujących u znacznego odsetka leczonych pacjentów. Obecnie nie są znane przyczyny wykazywania tak wysokiej immunogenności przez całkowicie ludzkie przeciwciała. Przypuszcza się, że jednym z powodów może być różna glikozylacja leków w trakcie ich produkcji w hodowanych komórkach ssaków (w większości przypadków w komórkach jajnika chomika chińskiego [*chinese hamster ovary* – CHO]). Nie ma jednak bezpośrednich dowodów na potwierdzenie tej hipotezy.

Certolizumab składa się z humanizowanego fragmentu Fab, rozpoznającego TNF, połączony z glikolem polietylenowym. Koniugacja przeciwciała z glikolem polietylenowym z jednej strony zwiększa czas półtrwania leku w krwiobiegu, a z drugiej obniża jego immunogenność. Pomimo tego obserwuje się pewien odsetek przeciwciał ADA skierowanych przeciwko certolizumabowi.

Etanercept i abatacept są białkami fuzyjnymi składającymi się z fragmentu Fc ludzkiego przeciwciała IgG1 oraz odpowiednio zewnątrzkomórkowej domeny ludzkiego receptora dla TNF p75, rozpoznającej TNF, i zewnątrzkomórkowej domeny ludzkiej cząsteczki CTLA4, rozpoznającej cząsteczki kostymulujące CD80 i CD86. Mimo że sekwencje aminokwasów w tych cząsteczkach są całkowicie ludzkie, u niewielkiego odsetka osób leczonych tymi lekami wykrywane są przeciwciała ADA.

Podsumowując – można stwierdzić, że obecność mysich sekwencji aminokwasów w podstawowej strukturze leków biologicznych może się przyczyniać do zwiększenia immunogenności i pojawiania się ADA. Jednakże biorąc

pod uwagę wytwarzanie ADA skierowanych przeciwko całkowicie ludzkiemu adalimumabowi, występują inne czynniki wpływające na immunogenność tych leków. Dodatkowo stosowanie opisanych powyżej różnych metod detekcji ADA oraz brak ich standaryzacji może wpływać na ocenę immunogenności leków i ich porównań.

STRUKTURY LEKÓW BIOLOGICZNYCH ROZPOZNAWANE PRZEZ PRZECIWCIAŁA SKIEROWANE PRZECIWKO LEKOM

Przeciwciała ADA skierowane przeciwko lekom biologicznym mogą być skierowane przeciwko fragmentowi Fab lub Fc. Ponieważ fragment Fab rozpoznaje antygen, przeciwciała ADA skierowane przeciwko niemu są w większości neutralizujące. Ich pojawienie się w odpowiednio wysokim mianie prowadzi więc do utraty funkcji przez leki. Dotyczy to inflixymabu, adalimumabu, golimumabu i certolizumabu. Z kolei przeciwciała skierowane przeciwko fragmentowi Fc wiążą się najczęściej z regionem zawiasowym i nie wykazują właściwości neutralizujących. Z dwóch leków fuzyjnych, etanercept indukuje przeciwciała, które nie są neutralizujące i nie wpływają na efektywność leczenia, a abatacept wywoływał powstawanie przeciwciał ADA, z których niektóre były skierowane przeciwko cząsteczce CTLA-4 i wykazywały właściwości neutralizujące, podczas gdy pozostałe wiązały się z regionem zawiasowym i nie były neutralizujące.

Niezależnie od tego, czy przeciwciała ADA są neutralizujące czy nie, tworzą kompleksy z lekiem biologicznym. Inflixymab i adalimumab tworzą z ADA wielkie kompleksy (odpowiednio powyżej 14 000 i 4000 kDa), które są stosunkowo szybko eliminowane w wątrobie [1]. Dodatkowo, kompleksy takie są pochłaniane przez komórki prezentujące antygen i degradowane. W konsekwencji działania obu tych mechanizmów tworzenie dużych kompleksów znacznie przyspiesza eliminację leku z krążenia. Dodatkowo wielkie kompleksy immunologiczne mogą bezpośrednio wiązać się z limfocytami B i powodować ich bezpośrednią aktywację niezależną od limfocytów T. Taka aktywacja limfocytów B może prowadzić do wzrostu produkcji ADA i dalszego blokowania leku.

W przypadku etanerceptu tworzące się kompleksy są znacznie mniejsze (ok. 300 kDa), ich eliminacja jest wolniejsza i nie prowadzi do aktywacji limfocytów B niezależnej od limfocytów T [1].

WPŁYW DAWKI LEKU BIOLOGICZNEGO I TERAPII ŁĄCZONEJ Z METOTREKSATEM NA IMMUNOGENNOŚĆ

Intensywność odpowiedzi immunologicznej, w tym immunogenności, jest zależna od dawki substancji indukującej. Optymalne dawki prowadzą do silniejszej odpowiedzi, podczas gdy małe lub duże stężenia mogą prowadzić do jej obniżenia albo nawet tolerancji. W początkowych badaniach z zastosowaniem inflixymabu w leczeniu RZS obserwowano zależność wytwarzania przeciwciał ADA od dawki leku [2]. Przy małych stężeniach (1 mg/kg masy ciała) obserwowano tworzenie ADA nawet u 53% pacjentów, podczas gdy zwiększenie tej dawki do

3 mg/kg masy ciała powodowało obniżenie odsetka ADA do 21%, a dalsze zwiększenie dawki do 10 mg/kg masy ciała prowadziło do redukcji tego odsetka do 7%. Badania te wskazywały, że przy wyborze odpowiedniej dawki leku oprócz jego bezpośredniej efektywności powinno się brać pod uwagę możliwość wystąpienia immunogenności, która w późniejszym okresie może prowadzić do utraty działania terapeutycznego. Co bardzo istotne, stwierdzono, że terapie łączące infliksymab z niskimi dawkami metotreksatu (MTX) (7,5 mg/tydzień) były skorelowane z dodatkowym obniżeniem powstawania ADA. W przypadku stosowania infliksymabu w dawce 1 mg/kg masy ciała obserwowano spadek odpowiednio do 15%, infliksymabu w dawce 3 mg/kg masy ciała – do 7%, a infliksymabu w dawce 10 mg/kg masy ciała – do 0%. Wyniki te wskazywały na możliwość istotnego zmniejszenia immunogenności infliksymabu przez łączenie go z podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu RZS – MTX [2]. Te pierwsze obserwacje zostały następnie potwierdzone w kolejnych badaniach, gdzie terapia łączenia infliksymabu z MTX prowadziła do znaczącego obniżenia odsetka osób, u których dochodziło do powstawania ADA [3].

Podobne pozytywne efekty łączenia terapii adalimumabem z MTX w zakresie obniżenia immunogenności obserwowano u chorych z RZS [4]. W badaniach tych wykazano zależny od dawki MTX (w zakresie od 10 do 22,5 mg/tydzień) wpływ na obniżenie immunogenności adalimumabu w okresie do 154 tygodni leczenia.

Istotne obniżenie odsetka pacjentów, u których po zastosowaniu terapii łączonej leku biologicznego z MTX powstawały ADA, a także wpływ na poziom leku w surowicy stanowiły podstawę do wprowadzenia standardowej terapii łączącej leki biologiczne z MTX w celu obniżenia indukcji ich immunogenności.

Obecnie nie wiadomo, jaki mechanizm jest odpowiedzialny za takie pozytywne efekty terapii łączonej w porównaniu z monoterapią lekiem biologicznym. Możliwy jest zarówno wpływ MTX na obniżenie aktywności choroby i zmniejszenie stężeń TNF, a tym samym pośrednio relatywne zwiększenie stężenia leku biologicznego, jak i bezpośredni wpływ MTX na farmakokinetykę leku.

WYSTĘPOWANIE I WPŁYW PRZECIWCIAŁ SKIEROWANYCH PRZECIWKO LEKOM NA EFEKTYWNOŚĆ LECZENIA REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Wytwarzanie przeciwciał przeciwko infliksymabowi było obserwowane w wielu badaniach i dotyczyło od 13% do 50% pacjentów [3, 6–9]. W większości przypadków przeciwciała te były przeciwciałami neutralizującymi, co bezpośrednio obniżało efektywność działania leku. Dodatkowo obecność przeciwciał ADA była negatywnie skorelowana z poziomami leku [6, 7, 9], co może być związane z tworzeniem dużych kompleksów immunologicznych lek–przeciwciało i ich przyspieszoną eliminacją w wątrobie i śledzionie. W obu sytuacjach efektywne stężenie leku było obniżane w obecności ADA i w uzasadnionych przypadkach prowadziło do konieczności zastosowania

większej dawki infliksymabu w celu utrzymania efektów terapeutycznych lub do przerwania terapii.

Tworzenie kompleksów infliksymabu z ADA zostało wykazane przez podanie radioaktywnego infliksymabu pacjentom dobrze odpowiadającym i pacjentom nieodpowiadającym na leczenie. Osoby nieodpowiadające miały wysokie miana ADA, które w ciągu pierwszych 30 minut związały podany lek, co spowodowało obniżenie jego stężenia we krwi znacznie szybciej niż u osób bez tych przeciwciał [10]. U osób z ADA obserwowano większą kumulację leku w wątrobie i śledzionie, co najprawdopodobniej odzwierciedlało pochłanianie kompleksów immunologicznych przez komórki fagocytujące.

Obecność przeciwciał przeciwko infliksymabowi negatywnie korelowała z efektami leczenia. W grupie chorych na RZS leczonych infliksymabem dobra odpowiedź terapeutyczna była obserwowana u 93% osób bez ADA, podczas gdy umiarkowana odpowiedź u 50% osób z niskimi poziomami ADA. Brak odpowiedzi występował u osób z wysokimi lub umiarkowanymi poziomami ADA [8].

W badaniach nad wpływem ADA na efektywność długotrwałego leczenia stwierdzono znaczące skrócenie czasu utrzymania terapii infliksymabem z 8,89 roku do 4,15 roku u chorych z przeciwciałami przeciwko infliksymabowi [3]. Równocześnie u tych chorych częściej dochodziło do konieczności zwiększenia dawki leku z 3 mg/kg masy ciała do 5 mg/kg masy ciała) w celu utrzymania efektów terapeutycznych [3].

Podobnie w innych badaniach stwierdzono, że w celu utrzymania dobrej odpowiedzi na infliksymab u osób z ADA należało zwiększyć dawki lub skrócić okres pomiędzy podawaniem leku [7].

Drugim lekiem, który wykazuje silną immunogenność wyrażaną powstawaniem neutralizujących przeciwciał, jest adalimumab [8, 10–16]. Podobnie jak w przypadku infliksymabu przeciwciała przeciwko lekowi obserwowano u od kilku do kilkudziesięciu procent chorych.

W badaniach Barteldsa i wsp. [11] przeciwciała przeciwko adalimumabowi wykrywano u 28% chorych. Większość tych przeciwciał (67%) powstawało w ciągu pierwszych 28 tygodni leczenia [11] i utrzymywało się na zbliżonym poziomie przez 156 tygodni obserwacji. Stwierdzono istotny wpływ ich miana na stężenie adalimumabu w surowicy. Przy podwyższonych poziomach ADA, ale poniżej 1200 pg/ml, stężenie leku w surowicy zmniejszyło się o 50%, podczas gdy przy wyższych mianach ADA (powyżej 1200 pg/ml) obserwowano prawie 90-procentowe zmniejszenie stężenia leku. Obniżenie poziomu leku utrzymywało się przez cały okres obserwacji. Co istotne, terapie przerywano z powodu braku efektywności leczenia u 50% pacjentów z ADA i 15% osób bez ADA. Wykazano również istotne korelacje braku ADA z utrzymaniem niskiej aktywności choroby i remisji w porównaniu z osobami z tymi przeciwciałami [11].

Obecność przeciwciał przeciwko adalimumabowi może być markerem efektywności leczenia – przeciwciała ADA były znacznie częściej obecne u osób bez odpowiedzi niż u osób z dobrą lub umiarkowaną odpowiedzią na

leczenie tym lekiem [11]. Co więcej, pacjenci z ADA istotnie rzadziej wykazywali znaczące obniżenie aktywności choroby (mierzoną DAS28) niż osoby bez tych przeciwciał [11]. Podobnie utrzymywanie się niskiej aktywności choroby lub remisji było skorelowane z brakiem przeciwciał ADA [11]. Zwiększenie częstości podawania leku lub jego dawki powodowało obniżenie miana ADA u chorych nieodpowiadających na terapię adalimumabem. Odpowiedzialne za takie efekty mogą być zależna od dawki leku indukcja immunotolerancji lub efektywne zwiększenie stężenia leku w krwiobiegu.

Obecność przeciwciał ADA u chorych na RZS leczonych golimumabem obserwowano w zakresie od 0% do 6,5% [17–24]. Większość z tych badań była krótkoterminowa, a obserwowane częstości występowania ADA nie pozwalają na ocenę ich wpływu na leczenie. W jednym z badań stwierdzono odwrotną korelację występowania tych przeciwciał z poziomem leku w surowicy [21]. Z kolei w badaniu Kay i wsp. [14], pomimo występowania negatywnego powiązania ADA z poziomem leku w surowicy, zjawisko to nie miało wpływu na efektywność leczenia. Dodatkowo zastosowanie terapii łączonej golimumabu z MTX istotnie obniżało częstość występowania ADA [24] lub całkowicie blokowało ich występowanie [22]. Biorąc pod uwagę stosunkowo nieliczny odsetek przeciwciał ADA przeciwko golimumabowi oraz niezbyt liczne badania, nie można jeszcze ocenić ich wpływu na efektywność leczenia.

Certolizumab stosowany w leczeniu RZS indukuje ADA w zakresie od 5% do 8,1% [25–28]. W jednym z badań przeciwciała ADA były neutralizujące i obserwowano ich negatywną korelację z odpowiedzią kliniczną [27]. Odsetek ADA podczas leczenia RZS certolizumabem był jednak stosunkowo niski, co na chwilę obecną utrudnia ocenę wpływu tych przeciwciał na efektywność leczenia.

Obecność przeciwciał ADA u chorych leczonych etanerceptem stwierdzano u 2–9,7% w różnych chorobach, w tym u ok. 6% pacjentów z RZS, chociaż w niektórych badaniach nie odnotowywano ich w ogóle [29–34]. Jak już wspomniano wcześniej, przeciwciała te są skierowane przeciwko regionowi zawiasowemu, który łączy zewnątrzkomórkową domenę cząsteczki kostymulującej CTLA-4 z fragmentem Fc przeciwciała IgG, i nie wykazywały właściwości neutralizujących etanercept. Ich obecność nie była powiązana z obniżeniem efektywności leczenia [29–33].

Abatacept indukował powstawanie ADA u 3% chorych, z czego 2,1% wykazywało przeciwciała przeciwko całej cząsteczce leku, a 1% przeciwko fragmentowi CTLA-4. Wśród osób, u których zaprzestano terapii, częściej występowały przeciwciała ADA (7,4%) niż wśród osób kontynuujących terapię (2,6%). Pomimo tego nie stwierdzono powiązań pomiędzy obecnością ADA a utratą efektywności leczenia [35, 36].

Częstotliwość występowania przeciwciał ADA przeciwko tocilizumabowi u chorych na RZS była niska – poniżej 1% – i nie wykazywała powiązań z efektywnością leczenia [37, 38].

Występowanie przeciwciał ADA skierowanych przeciwko rytuksymabowi było obserwowane u 10,6–11%

pacjentów z RZS [39, 40]. Ich występowanie nie miało jednak wpływu na eliminację limfocytów B lub efektywność leczenia.

PODSUMOWANIE

Przeciwciała przeciwko lekom biologicznym występują u dużego odsetka (do 30%) leczonych pacjentów. Ich obecność jest skorelowana ze zmniejszeniem stężenia leku i utratą efektywności leczenia, co jest szczególnie nasilone podczas stosowania infliksymabu lub adalimumabu. Przeciwciała skierowane przeciwko lekom pojawiają się stosunkowo wcześnie – większość w ciągu 28 tygodni leczenia. Terapie skojarzone z MTX obniżają immunogenność leków biologicznych. Monitorowanie występowania ADA i stężenia leków w surowicy może pomóc w określeniu przyczyn utraty odpowiedzi na leczenie i stanowić podstawę do modyfikacji leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Matucci A, Petroni G, Protesi S, et al. Immunogenicity of biological agents: basic knowledge and clinical implications. *Int Trends Immunity* 2014; 2: 11-21.
2. 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: 1552-1563.
3. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1445-1452.
4. 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: 921-926.
5. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, et al. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1914-1915.
6. Hoshino M, Yoshio T, Onishi S, et al. Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 532-540.
7. Haraoui B, Cameron L, Ouellet M, et al. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. *J Rheumatol* 2006; 33: 31-36.
8. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1739-1745.
9. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 711-715.
10. van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1021-1028.
11. 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: 1460-1468.

12. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 508-516.
13. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-1411.
14. Bender NK, Heilig CE, Dröll B, et al. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatol Int* 2007; 27: 269-274.
15. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
16. 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: 817-821.
17. Zhuang Y, Xu Z, Frederick B, et al. Golimumab pharmacokinetics after repeated subcutaneous and intravenous administrations in patients with rheumatoid arthritis and the effect of concomitant methotrexate: an open-label, randomized study. *Clin Ther* 2012; 34: 77-90.
18. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210-221.
19. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 964-975.
20. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 817-824.
21. Weinblatt ME, Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM, et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 381-389.
22. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 789-796.
23. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2272-2283.
24. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 917-928.
25. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1226-1234.
26. Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797-804.
27. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 805-811.
28. Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3319-3329.
29. Klareskog L, Gaubitz M, Rodríguez-Valverde V, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 238-247.
30. Hoshino M, Yoshio T, Onishi S, et al. Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 532-540.
31. 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: 353-363.
32. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 40-46.
33. Jamnitski A, Kriekaert CL, Nurmohamed MT, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 88-91.
34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (dostęp: sierpień 2016 r.).
35. Haggerty HG, Abbott MA, Reilly TP, et al. Evaluation of immunogenicity of the T cell costimulation modulator abatacept in patients treated for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2365-2373.
36. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 718-728.
37. Benucci M, Meacci F, Grossi V, et al. Correlations between immunogenicity, drug levels, and disease activity in an Italian cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Biologics* 2016; 10: 53-58.
38. Sigaux J, Hamze M, Daien C, et al. Immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2016; pii: S1297-319X(16)30101-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.04.013.
39. Thurlings RM, Teng O, Vos K, et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 409-412.
40. Denoel A, Dieude P, Chollet-Martin S, et al. Immunogenicity of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a kinetic analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 720.