

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046025**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.31

(21) Номер заявки
202291350

(22) Дата подачи заявки
2020.11.11

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ПОДАВЛЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА I ТИПА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

(31) **62/933,672; 63/031,848; 63/089,345**

(32) **2019.11.11; 2020.05.29; 2020.10.08**

(33) **US**

(43) **2022.09.02**

(86) **PCT/EP2020/081770**

(87) **WO 2021/094378 2021.05.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Берглинд Анна, Абреу Габриель (SE), Пинедра Лилия, Туммала Радж, Аскэнэз Анка (US), Рише Кристоф (FR), Моранд Эрик (AU), Брюс Иан, Брохон Филип (GB), Фьюри Ричард (US), Бэ Сан-Чеол (KR), Танака Ёсия (JP), Верт Виктория (US), Волленховен Роналд Ван (NL), Изенберг Дэвид, Витал Эд (GB), Каленберг Мишель, Кальяни Рубана, Калунниан Кеннет (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(56) RICHARD FURIE ET AL.: "Anifrolumab, an Anti-Interferon-[alpha] Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus : ANIFROLUMAB IN MODERATE-TO-SEVERE SLE", ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY (HOBOKEN), vol. 69, no. 2, 28 January 2017 (2017-01-28), pages 376-386, XP055652780, US, ISSN: 2326-5191, DOI: 10.1002/art.39962, abstract

Richard Furie ET AL.: "A Phase 3 Randomized Controlled Trial of Anifrolumab in Patients with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus", 23 October 2019 (2019-10-23), XP055767135, Retrieved from the Internet: URL:https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-3-randomized-controlled-trial-of-anifrolumab-in-patients-with-moderate-to-severe-systemic-lupus-erythematosus/ [retrieved on 2021-01-20], the whole document

Eric Morand ET AL.: "Efficacy and Safety of Anifrolumab in Patients with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus: Results of the Second Phase 3 Randomized Controlled Trial", 23 October 2019 (2019-10-23), XP055767128, Retrieved from the Internet: URL:https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-anifrolumab-in-patients-with-moderate-to-severe-systemic-lupus-erythematosus-results-of-the-second-phase-3-randomized-controlled-trial/ [retrieved on 2021-01-20], the whole document

WO-A1-2017031288

WO-A1-2020165437

(57) Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения системной красной волчанки (SLE). В частности, настоящее изобретение относится к способам, включающим введение субъекту ингибитора рецептора IFN I типа.

B1**046025****046025 B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения системной красной волчанки (SLE). В частности, настоящее изобретение относится к способам, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту ингибитора рецептора IFN I типа, необязательно анифролумаба.

Уровень техники

Системная красная волчанка (SLE) является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется значительной заболеваемостью и морбидностью¹. Несмотря на интенсивную деятельность по проведению клинических испытаний с SLE за последние 60 лет только одно лекарственное средство, белимумаб, получило одобрение регуляторных органов. Многие факторы способствовали неудачам в разработке лекарственных средств от SLE, в том числе проблемы со схемой испытаний, гетерогенными популяциями пациентов и отсутствием надежных конечных точек.

Клинические проявления SLE включают без ограничения конституциональные симптомы, алопецию, виды сыпи, серозит, артрит, нефрит, васкулит, лимфаденопатию, спленомегалию, гемолитическую анемию, когнитивную дисфункцию и другие поражения нервной системы. Эти проявления заболевания обуславливают значительное бремя болезни и могут приводить к снижению физического функционирования, потере работы, снижению качества жизни (QoL), связанному со здоровьем, и сокращению продолжительности жизни на 10 лет. Увеличение количества госпитализаций и проявлений побочных эффектов лекарственных препаратов, включая длительный прием кортикостероидов для перорального применения (OCS или глюкокортикоидов и других иммуносупрессивных средств лечения) усугубляют бремя заболевания при SLE.

Лечение SLE является сложной задачей по причине ограниченной эффективности и плохой переносимости стандартной терапии². Все средства терапии, используемые в настоящее время для лечения SLE, характеризуются хорошо известными профилями неблагоприятных эффектов, и существует медицинская потребность в идентификации новых целевых средств терапии, особенно средств, которые могут снизить потребность в кортикостероидах и цитотоксических средствах.

Проблема поиска средства лечения от SLE.

Клиническая разработка нового лекарственного средства является длительным и дорогостоящим процессом с низкими шансами на успех. Что касается молекул, которые входят в фазу клинической разработки, то менее 10% в конечном итоге будут одобрены регуляторными органами в области здравоохранения³. Кроме того, клиническая разработка биотерапевтических средств, особенно моноклональных антител, не быстрее и не дешевле, чем разработка низкомолекулярных лекарственных средств. Ранние стадии клинической разработки биотерапевтических средств намного дольше, чем ранние стадии разработки малых молекул.

Испытания II фазы проводятся на небольшом количестве добровольцев, которые страдают представляющим интерес заболеванием. Они проводятся для тестирования безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики. Испытание II фазы может обеспечить предварительные доказательства эффективности лекарственного средства. Тем не менее, небольшое количество участников и основные проблемы безопасности в рамках испытания II фазы обычно ограничивают его способность для установления эффективности. Испытание III фазы необходимо для демонстрации эффективности и безопасности клинического кандидата. Критически важно то, что многие клинические кандидаты, которые продемонстрировали многообещающие результаты во II фазе, не достигают успеха в III фазе. Более 90% новых терапевтических средств, входящих в испытания I фазы, терпят неудачу в ходе клинической разработки, главным образом по причине недостаточной эффективности или безопасности. Вероятность успеха в III фазе после успешной II фазы составляет менее 50%⁴.

Процесс разработки лекарственных средств особенно сложен в случае SLE. Это связано с тем, что SLE является особенно сложным и малоизученным заболеванием по сравнению с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит (RA) и анкилозирующий спондилит. Мало того, что наше понимание генетики SLE является недостаточным, но наше понимание патогенеза большинства клинических проявлений все еще является относительно ограниченным по сравнению с другим заболеванием.

Сложность SLE ставит перед теми, кто хочет разработать новые терапевтические средства, проблему популяции пациентов с обширной неоднородностью⁵. Это еще больше усложняет разработку протоколов клинических испытаний с SLE, например, в отношении выбора критериев включения и первичных и вторичных конечных точек. Кроме того, трудно прогнозировать протекание заболевания у каждого пациента. Это неизбежно повышает фоновый шум, который снижает статистическую мощность испытания. Высокая частота ответа на плацебо ограничивает диапазон, в котором тестируемое новое лекарственное средство может демонстрировать сигнал эффективности, что еще больше затрудняет проведение клинических испытаний и интерпретацию их результатов.

Сложность разработки эффективных терапевтических средств для лечения SLE приводит к еще более высокой частоте неудач при разработке терапевтических средств в данной области в клинических испытаниях по сравнению с терапевтическими средствами для других показаний. На данный момент существует только 1 новое средство лечения (белимумаб) от SLE, одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским

агентством по лекарственным препаратам (EMA) за примерно 50 лет, прошедших с тех пор, как гидроксихлорохин был одобрен для применения при дискоидной волчанке и SLE. Однако белимумаб одобрен не везде, и его применение было незначительным. Многие средства, применяемые в настоящее время для лечения SLE, такие как азатиоприн, циклофосфамид и мофетила микофенолат/микофеноловая кислота, не были одобрены для лечения данного заболевания.

Кроме того, все данные лекарственные средства имеют хорошо задокументированные проблемы с безопасностью и не эффективны у всех пациентов в отношении всех проявлений волчанки. Противомаларийные средства (например, гидроксихлорохин) и кортикостероиды можно использовать для контроля артралгии, артрита и видов сыпи. Другие средства лечения предусматривают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID); анальгетики при лихорадке, артралгии и артрите и солнцезащитные кремы для местного применения для минимизации светочувствительности. Часто субъектам с заболеванием умеренной или тяжелой степени бывает трудно при постепенном снижении дозы полностью отказаться от OCS, которые вызывают длительную морбидность и могут способствовать ранней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Даже небольшие суточные дозы преднизона, составляющие от 5 до 10 мг, при длительном применении несут повышенные риски побочных эффектов, таких как катаракта, остеопороз и ишемическая болезнь сердца.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID) обычно используются для симптоматического контроля артралгии, артрита легкой степени, миалгии, серозита и лихорадки у пациентов с SLE. Они не характеризуются иммуносупрессивными свойствами. NSAID можно использовать только в течение коротких периодов времени и они не подходят пациентам с поражением почек, гипертонией и установленным заболеванием сердца. NSAID могут вызывать задержку жидкости, почечную недостаточность и интерстициальный нефрит.

Мофетила микофенолат (MMF) является специфическим ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы. MMF нарушает синтез пуринов *de novo*. Инозинмонофосфатдегидрогеназа участвует в важном сигнальном пути в активированных лимфоцитах. Так, MMF подавляет пролиферацию как Т-, так и В-лимфоцитов и снижает синтез антител. Рандомизированное слепое многоцентровое международное испытание с участием 370 пациентов с SLE с активным нефритом, которым случайным образом было назначено получение MMF (2-3 г в день) или стандартных средств терапии на основе циклофосфамида для внутривенного введения в течение 6 месяцев, продемонстрировало, что эффективность MMF была аналогична эффективности циклофосфамида, который был стандартом оказания медицинской помощи до исследования. Однако ответы афроамериканцев, американцев и индивидуумов из Латинской Америки значительно различались⁶.

Таким образом, разработка новых терапевтических средств для лечения SLE оказалась чрезвычайно сложной задачей. Существует много примеров клинических кандидатов, которые демонстрировали многообещающие результаты во II фазе, но не демонстрировали эффективность и/или безопасность в последующей фазе или испытаниях III фазы.

Табалумаб.

Табалумаб (LY2127399) представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4, которое связывает как растворимый, так и связанный с мембраной фактор активации В-клеток (BAFF). Эффективность и безопасность табалумаба оценивали в двух 52-недельных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях III фазы у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени (ILLUMINATE-1 и ILLUMINATE-2). Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигающих ответа согласно индексу ответа субъекта с SLE на терапию 5 (SRI-5) на неделе 52.

В ILLUMINATE-1 (NCT01196091) первичная конечная точка не была достигнута. Основные вторичные конечные точки эффективности (воздержание от приема OCS, время до тяжелого обострения, наибольшая утомляемость за последние 24 ч) также не достигли статистической значимости, несмотря на фармакодинамические доказательства биологической активности табалумаба (значительное снижение уровня антител к dsDNA, общего уровня В-клеток и иммуноглобулинов)⁷.

Первичная конечная точка была достигнута в ILLUMINATE-2 (NCT01205438) в группе с более высокой дозой (120 мг табалумаба один раз в 2 недели). Тем не менее, не было достигнуто никаких вторичных конечных точек, включая воздержание от приема OCS⁸. После ILLUMINATE-1 и ILLUMINATE-2 разработка табалумаба была приостановлена по причине небольшой величины эффекта и невозможности достижения других важных клинических конечных точек.

Блисибимод.

Блисибимод представляет собой слитый белок, состоящий из четырех BAFF-связывающих доменов, слитых с N-концевым Fc-фрагментом человеческого IgG1. Блисибимод для лечения SLE показал многообещающие результаты во II фазе, но не дал результатов в III фазе.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом испытании 2 фазы (PEARL-SC) пациентов с серологически активной SLE и показателем SELENA-SLEDAI, составляющим 6 баллов или больше, рандомизировали для получения 3 различных доз блисибимода или плацебо (NCT01162681). На неделе 24 группа с наиболее высокой дозой (200 мг один раз в неделю) характеризовалась значительно более высокой частотой ответа согласно SRI-5, чем группа плацебо⁹.

Тем не менее, в последующем плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы (CHABLIS-SC1), проведенном на сероположительных пациентах с SLE с постоянно высокой активностью заболевания (показатель SELENA-SLEDAI составляет 10 баллов или больше), первичная конечная точка (SRI-6) не была достигнута (NCT01395745). Вторичные конечные точки (SRI-4 и SRI-8) также не были достигнуты¹⁰.

Атацицепт.

Атацицепт (TACI-Ig) представляет собой полностью человеческий рекомбинантный слитый белок, который нейтрализует как BAFF, так и APRIL. Эффективность атацицепта для лечения SLE оценивали в двух рандомизированных контролируемых испытаниях II/III фазы с применением плацебо (APRIL-LN и APRIL-SLE). В испытании APRIL-LN сравнивали почечный ответ на атацицепт по сравнению с плацебо в сочетании со стандартом оказания медицинской помощи (новые недавно разработанные MMF и глюкокортикоиды) у пациентов с нефритом при SLE. Испытание было прекращено после сообщений о серьезных нежелательных явлениях.

В испытании APRIL-SLE первичная конечная точка, определенная как значительное уменьшение доли пациентов, у которых развилось новое обострение согласно показателям по категориям A BILAG или B BILAG, не была достигнута в группе с более низкой дозой (75 мг) (NCT00624338). Лечение пациентов в группе с более высокой дозой (150 мг) было прекращено по причине проявления серьезных АЕ¹¹.

Абетимус.

Абетимус (LJP 394) содержит четыре синтетических олигодезоксинуклеотида, присоединенных к триэтиленгликолевому остову, причем более 97% данных олигонуклеотидов происходят из dsDNA. Данное лекарственное средство было разработано для нейтрализации антител к dsDNA. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с SLE лечение с применением LJP 394 у пациентов с высокоаффинными антителами к его эпитопу в ДНК продлеvalo время до почечного обострения, уменьшало количество почечных обострений¹². Однако в последующем испытании III фазы (NCT00089804) с применением более высоких доз абетимуса с первичной конечной точкой, представляющей собой время до почечного обострения, исследование и дальнейшая разработка данного лекарственного средства были прекращены, когда промежуточный анализ не продемонстрировал эффективности¹³.

Ритуксимаб.

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к CD20. Ритуксимаб является эффективным средством лечения ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит и ANCA-ассоциированный васкулит. Небольшое количество неконтролируемых испытаний при волчаночном нефрите позволило предположить, что ритуксимаб также может быть потенциально эффективен у пациентов с волчаночным нефритом. Эффективность и безопасность ритуксимаба оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании III фазы у пациентов с волчаночным нефритом, подвергавшихся лечению с одновременным применением мофетила микофенолата (MMF) и кортикостероидов (LUNAR) (NCT00282347). Терапия ритуксимабом не улучшала клинические исходы после 1 года лечения¹⁴.

Эффективность и безопасность ритуксимаба у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени оценивали в многоцентровом рандомизированном контролируемом испытании II/III фазы с применением плацебо (EXPLORER). В данном исследовании пациентов с активной SLE на исходном уровне (определенной как 1 показатель A BILAG или больше или 2 показателя B BILAG или больше) рандомизировали для получения ритуксимаба или плацебо. Первичной конечной точкой была доля пациентов, подвергавшихся лечению ритуксимабом, по сравнению с пациентами, подвергавшимися лечению с применением плацебо, достигающих полного клинического ответа (CCR), частичного клинического ответа (PCR) или не достигающих ответа на неделе 52. Первичная конечная точка не была достигнута через 52 недели при схожих значениях частоты полных и частичных ответов в группах ритуксимаба и плацебо. Различия во времени до первого умеренного или тяжелого обострения и изменение HRQOL также не были значимыми¹⁵.

Абатацепт.

Абатацепт представляет собой слитый белок на основе CTLA-4, который связывается с CD80/86 на поверхности антигенпредставляющих клеток и блокирует передачу сигнала через CD-28, необходимую для активации Т-клеток. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что абатацепт характеризуется иммуномодулирующей активностью в мышинной модели волчанки NZB/NZW¹⁶. Абатацепт для лечения непочечной SLE оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании фазы Ib¹⁷ (NCT00119678). Первичной конечной точкой была доля пациентов с новым обострением (признанным) в соответствии с показателем A/B согласно индексу Британской группы по оценке волчанки (BILAG) после начала постепенного снижения дозы стероидов. Первичные и вторичные конечные точки не были достигнуты.

Эпратузумаб.

Эпратузумаб представляет собой моноклональное антитело, которое модулирует активность В-клеток посредством связывания CD22 на поверхности зрелых В-клеток. Первоначально эффективность

эпратузумаба в лечении SLE была продемонстрирована в испытании II фазы, но это не было подтверждено ни в последующем втором испытании фазы IIb, ни в последующем испытании III фазы.

В двух испытаниях фазы IIb оценивали эффективность эпратузумаба с первичной конечной точкой на основе BILAG у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени (ALLEVIATE 1 и 2). Наблюдала тенденцию к клинической эффективности и первичная конечная точка была достигнута у большего количества пациентов, подвергавшихся лечению эпратузумабом, чем в случае пациентов, подвергавшихся лечению с применением плацебо. Лечение эпратузумабом также приводило к улучшениям качества жизни, связанного со здоровьем (HRQOL), и снижению средней дозы глюкокортикоидов¹⁸.

В другом испытании фазы IIb (EMBLEM) пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени рандомизировали для введения одной из пяти доз эпратузумаба или плацебо. Ответ согласно BICLA через 12 недель в первичной конечной точке был выше при всех дозах эпратузумаба, чем при применении плацебо, но эффект не был статистически значимым.

В последующих многоцентровых испытаниях III фазы EMBODY 1 и EMBODY 2 у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени первичная конечная точка эффективности, представляющая собой ответ согласно BICLA через 48 недель, не была достигнута. Не наблюдали никаких значимых различий во вторичных конечных точках, таких как общий показатель SLEDAI-2K, PGA или средняя доза глюкокортикоидов¹⁹.

PF-04236921.

PF-04236921 представляет собой моноклональное антитело, которое связывает растворимый IL-6, цитокин, уровень которого повышен у пациентов с SLE. Эффективность PF-0436921 оценивали в RCT II фазы у пациентов с активной SLE (BUTTERFLY) (NCT01405196). Пациентов рандомизировали для либо подкожного введения 10, 50 или 200 мг PF-04236921, либо введения плацебо один раз в 8 недель; группа с дозой 200 мг досрочно прекратила испытание по причине 3 случаев смерти. Первичной конечной точкой эффективности был ответ согласно SRI-4 через 24 недели с BICLA в качестве вторичной конечной точки. Первичная конечная точка не была достигнута²⁰.

Подавление IFN I типа и анифролумаб.

Интерфероны I типа (IFN) представляют собой цитокины, которые образуют важную связь между врожденным и адаптивным иммунитетом и вовлечены в SLE по данным генетической предрасположенности и положительной регуляции экспрессии генов, стимулируемой интерферонами, у большинства пациентов с SLE²¹.

Попытки нацеливания на сигнальный путь IFN I типа для лечения SLE ранее не увенчались успехом. Ронтализумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело IgG1 к интерферону а (антитело к IFN- α). Было проведено исследование II фазы для оценки эффективности и безопасности ронтализумаба у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени (ROSE) (NCT00962832). Пациентов с активной SLE рандомизировали (2:1) для внутривенного введения 750 мг ронтализумаба один раз в 4 недели или плацебо (часть 1) и подкожного введения и 300 мг ронтализумаба один раз в 2 недели или плацебо (часть 2). Первичные и вторичные конечные точки данного испытания не были достигнуты у всех пациентов²². Поэтому разработка ронтализумаба была прекращена.

Сифалимуаб представляет собой моноклональное антитело к интерферону-а. Эффективность и безопасность сифалимуаба оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы IIb с участием взрослых с активной системной красной волчанкой (SLE) от умеренной до тяжелой степени (NCT01283139), достигших первичных и некоторых вторичных конечных точек, но эффекты лечения были незначительными. Кроме того, сифалимуаб не оказывал значительного влияния на уровни комплемента и уровни антител к dsDNA.

Анифролумаб (MEDI-546) представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с IFNAR. В клиническом испытании II фазы анифролумаб снижал активность заболевания по сравнению с плацебо у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени²³. Безопасность и эффективность анифролумаба для лечения SLE впоследствии оценивали в двух клинических испытаниях III фазы, TULIP I и TULIP II. Тем не менее, в TULIP I не удалось достичь его первичной конечной точки^{24, 25}.

Вывод.

Существует большая неудовлетворенная потребность в средстве терапии SLE с лучшим профилем эффективности и безопасности, чем доступные в настоящее время средства терапии^{26, 27}.

Как описано выше, были предложены и подвергнуты клиническим испытаниям большое количество и широкий спектр различных биологических средств, но в данных испытаниях не были достигнуты клинически значимые конечные точки в базовых исследованиях. Первоначальная перспектива в фазе II многих предложенных терапевтических средств не была преобразована в значительный и значимый клинический эффект в последующих опорных клинических испытаниях III фазы.

Таким образом, остается потребность в безопасном и эффективном средстве лечения SLE, которое характеризуется доказанной клинической пользой, например, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании III фазы²⁸.

Настоящее изобретение решает одну или несколько из вышеупомянутых задач посредством обеспечения безопасного и эффективного средства лечения SLE, для которого были продемонстрированы

безопасность и эффективность лечения.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки (SLE) у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора интерферона I типа (IFN) (IFNR), где ингибитор IFNR снижает активность заболевания SLE у субъекта. Способность ингибитора IFNR снижать активность заболевания SLE у субъекта могла быть продемонстрирована в клиническом испытании III фазы, в частности в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании.

Настоящее изобретение основано на результатах двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого испытания III фазы TULIP II анифролумаба. В TULIP-2 были достигнуты его первичные и вторичные точки. По сравнению с плацебо лечение анифролумабом приводило к значительно более высоким значениям частоты улучшения по широкому спектру комплексных и органоспецифических характеристик активности заболевания, а также к достижению и поддержанию низкой активности заболевания, постепенному снижению дозы кортикостероидов и тенденции к снижению частоты обострений. TULIP II представляет собой первое успешное испытание III фазы в отношении SLE с момента испытания по программе для белимумаба более 10 лет назад. В TULIP II не только действительно была достигнута его первичная конечная точка, но и продемонстрирован ранний и устойчивый эффект у пациента с SLE, в частности по сравнению с единственным одобренным биологическим средством для лечения SLE, белимумабом. Кроме того, введение анифролумаба позволило постепенно снизить дозу OCS у пациентов с SLE без ухудшения в отношении активности заболевания SLE. Лечение белимумабом не поддерживает постепенное снижение дозы OCS²⁹.

Успешное испытание TULIP II последовало после сообщенной ранее неудачи при проведении предыдущего испытания TULIP I (NCT02446912). В TULIP-1 не была достигнута его первичная конечная точка ((SRI)4). Тем не менее, анализ данных из TULIP I продемонстрировал эффективность анифролумаба в заранее определенных вторичных конечных точках, включая ответ согласно BICLA. После тщательного анализа данных из TULIP-1 и перед раскрытием данных из испытания TULIP-2 авторы настоящего изобретения изменили первичный критерий эффективности для TULIP-2 с SRI4 на BICLA в измененной версии протокола. BICLA, в отличие от SRI4, отражает скорее наличие активности заболевания, связанной с проявлением волчанки, чем тяжесть проявления. Применение BICLA позволило оценить постепенный ответ, а не требовало более полного разрешения проявления заболевания.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта в способе по настоящему изобретению может предусматривать одно или несколько из следующего:

- ответа согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) у субъекта;
- снижения показателя, представляющего собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI), у субъекта по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения;
- снижения количества болезненных и припухших суставов у субъекта по сравнению с количеством болезненных и припухших суставов у субъекта до лечения;
- субъекта, характеризующегося максимально 1 показателем В согласно BILAG-2004 после лечения;
- субъекта, характеризующегося показателем С или лучше согласно BILAG-2004 после лечения;
- субъекта, характеризующегося улучшением по меньшей мере одного сообщаемого пациентом исхода (PRO) по сравнению с состоянием до лечения;
- снижения частоты обострений SLE у субъекта по сравнению с частотой обострений у субъекта до лечения.

Способ может включать измерение показателя согласно BILAG у субъекта до и после введения ингибитора IFNAR. Ответ согласно BICLA может сохраняться у субъекта в течение по меньшей мере 52 недель. Способ может включать измерение PRO у субъекта до и после введения ингибитора IFNAR. PRO могут предусматривать оценку с применением опросника "функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость" (FACIT-F) у субъекта, версии 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья (SF-36-v2), индекса психического здоровья (MCS) и/или показателя, представляющего собой индекс физического здоровья (PCS), согласно SF-36.

Ответ согласно BICLA может предусматривать снижение показателей по категориям А и В согласно BILAG-2004 до В/С/Д и С/Д соответственно.

Снижение показателя CLASI у субъекта по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения может предусматривать снижение показателя CLASI-A у субъекта по сравнению с показателем CLASI-A у субъекта до лечения. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение уровней антител к dsDNA у субъекта. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA). Способ может предусматривать снижение дозы OCS, вводимой субъекту, по сравнению с дозой OCS, вводимой субъекту до лечения.

OCS может предусматривать преднизон, преднизолон и/или метилпреднизолон.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать ответ согласно ком-

плексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) к по меньшей мере неделе 4 лечения.

Снижение активности заболевания SLE может предусматривать ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) к по меньшей мере неделе 8 лечения.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать улучшение на по меньшей мере 50% в отношении количества болезненных суставов и количества припухших суставов у субъекта по сравнению с количеством болезненных суставов и припухших суставов в соответствии со значением у субъекта до лечения.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может не предусматривать улучшение показателя, представляющего собой индекс ответа пациента с системной красной волчанкой на лечение (SRI)4.

Снижение активности заболевания SLR у субъекта может не предусматривать улучшение показателя, представляющего собой индекс ответа пациента с системной красной волчанкой на лечение (SRI)4, через 52 недели лечения.

Снижение показателя CLASI у субъекта может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 8 лечения.

Снижение показателя CLASI у субъекта может быть достигнуто через 12 недель лечения.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение показателя CLASI у субъекта на по меньшей мере 50% по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение показателя CLASI-A у субъекта через 12 недель лечения.

Субъект может характеризоваться показателем CLASI-A, составляющим 10 или больше, до лечения.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать показатель согласно BILAG-2004 у субъекта, соответствующий C или лучше, через 24 недели лечения.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать, что субъект характеризуется максимально 1 показателем B согласно BILAG-2004 через 24 недели лечения.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение годовой частоты обострений на основе BILAG у субъекта по сравнению с годовой частотой обострений на основе BILAG у субъекта до лечения.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать предупреждение обострений у субъекта.

Обострение может быть определено как 1 новый показатель по категории A согласно BILAG-2004 или больше или как 2 новых (ухудшение) показателя по категории B согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с показателями у субъекта одним месяцем ранее.

Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение частоты обострений у субъекта по сравнению с частотой обострений до лечения, где способ включает снижение дозы OCS, вводимой субъекту, по сравнению с дозой OCS, вводимой субъекту до лечения.

Способ может включать выбор субъекта для лечения, где субъекта выбирают по наличию активной SLE. Способ может включать выбор субъекта для лечения, где субъекта выбирают по наличию SLE от умеренной до тяжелой степени. Субъект может быть выбран по наличию SLE, которая не отвечает на лечение с применением OCS.

Субъект может быть взрослым. Субъект может быть взрослым человеком. Субъект может быть взрослым человеком с SLE от умеренной до тяжелой степени. Субъект может быть взрослым человеком с активной SLE.

Настоящее изобретение также относится к способу снижения дозы OCS у субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа и снижение дозы OCS, вводимой субъекту, по сравнению с дозой OCS, вводимой субъекту до лечения, где ингибитор IFNR снижает активность заболевания у субъекта.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения ассоциированного с OCS повреждения органов у субъекта, страдающего аутоиммунным заболеванием, где субъект получает предварительное лечение с применением OCS, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа и снижение дозы OCS, вводимой субъекту, по сравнению с дозой OCS, вводимой субъекту до лечения, где ингибитор IFNR снижает активность заболевания у субъекта.

Субъект в начале лечения может получать дозу OCS, составляющую приблизительно 10 мг/сутки или больше. Доза OCS может быть снижена до приблизительно 7,5 мг/сутки или меньше. Доза OCS может быть снижена до 7,5 мг/сутки или меньше. Доза OCS может быть снижена до приблизительно 0 мг/сутки. Доза OCS может быть снижена до 0 мг/сутки. Способ может включать поддержание сниженной дозы OCS в течение по меньшей мере 12 недель.

Субъект может характеризоваться ассоциированным с OCS повреждением органов. OCS может предусматривать преднизон, преднизолон и/или метилпреднизолон. Аутоиммунное заболевание может представлять собой SLE или SLE от умеренной до тяжелой степени. Субъект может быть выбран по наличию SLE, которая не отвечает на лечение с применением OCS.

Ингибитор рецептора IFN I типа можно вводить внутривенно.

Ингибитор рецептора IFN I типа может представлять собой антитело к рецептору интерферона I типа или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают IFNAR1. Антитело может представлять собой моноклональное антитело. Антитело может представлять собой анифролумаб.

Способ может включать введение 300 мг анифролумаба, где необязательно анифролумаб вводят посредством внутривенной (IV) инфузии в течение 30-минутного периода времени. Анифролумаб можно вводить посредством IV инфузии в течение 30-минутного периода времени один раз в 4 недели. Анифролумаб можно вводить из флакона с однократной дозой. Анифролумаб может быть представлен в растворе в концентрации 150 мг/мл. Анифролумаб можно вводить один раз в четыре недели. Анифролумаб можно вводить в течение по меньшей мере 52 недель.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения по настоящему изобретению, где фармацевтическая композиция содержит ингибитор рецептора IFN I типа.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения SLE, где фармацевтическая композиция содержит ингибитор рецептора IFN I типа.

Фармацевтическая композиция может содержать анифролумаб в концентрации 150 мг/мл.

Фармацевтическая композиция может содержать

150 мг/мл анифролумаба;

50 мМ лизин-НСI;

130 мМ дигидрата трегалозы;

0,05% полисорбата 80;

25 мМ гистидина/гистидин-НСI;

где значение рН фармацевтической композиции составляет 5,9.

Настоящее изобретение также относится к единичной дозе для применения в способе по настоящему изобретению, где единичная доза содержит 300 мг анифролумаба.

Настоящее изобретение также относится к набору для применения в способе по настоящему изобретению, где набор содержит:

единичную дозу по настоящему изобретению; и

стеклянный флакон, содержащий единичную дозу.

Набор может содержать инструкции по введению единичной дозы. В инструкциях может быть указано введение единичной дозы один раз в 4 недели. В инструкциях может быть указано, что субъект страдает SLE от умеренной до тяжелой степени.

Настоящее изобретение также относится к улучшенному способу оценки эффекта лечения SLE на основе сообщаемых пациентом исходов (PRO) лечения у субъекта, включающему измерение ответа согласно BICLA у субъекта, где ответ согласно BICLA соответствует улучшению сообщаемых пациентом исходов (PRO) лечения у субъекта. PRO могут предусматривать оценку с применением опросника "функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость" (FACIT-F) у субъекта, версии 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья (SF-36-v2), индекса психического здоровья (MCS) и/или показателя, представляющего собой индекс физического здоровья (PCS), согласно SF-36.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Первичные и выбранные вторичные исходы эффективности с течением времени в TULIP-1.

На фиг. 1A-1F проиллюстрированы первичные и выбранные вторичные исходы эффективности с течением времени в TULIP-1. На фиг. 1A и фиг. 1B показана первичная конечная точка: процент пациентов с ответом согласно SRI(4). На фиг. 1C и фиг. 1D показан процент пациентов со снижением показателя активности CLASI на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем у пациентов со значением показателя CLASI, составляющим 10 или больше на исходном уровне. На фиг. 1E и фиг. 1F показан процент пациентов с ответом согласно BICLA.

Фиг. 2. Ответ согласно BICLA и IFNGS I типа с течением времени в TULIP I.

На фиг. 2A-2B проиллюстрированы ответ согласно BICLA и супрессия IFNGS I типа с течением времени в TULIP-1. На фиг. 2A показан график Каплана-Мейера с временем до начала ответа согласно BICLA, который был устойчивым до недели 52. Пациенты без ответа согласно BICLA, устойчивого до недели 52, цензурированы на момент даты прекращения приема исследуемого средства лечения или на момент недели 52, в зависимости от того, что произошло раньше. На фиг. 2B показан медианный процент изменения фармакодинамического профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (21 ген), на исходном уровне при каждом визите среди пациентов с высоким IFNGS I типа (кратное изменение больше 2) на исходном уровне.

Фиг. 3. Снижение дозировки OCS.

На фиг. 3A и 3B показано устойчивое снижение дозировки кортикостероидов для перорального применения до целевого уровня, составляющего 7,5 мг/сутки или меньше, с недели 40 по неделю 52 у пациентов с дозировкой кортикостероидов, составляющей 10 мг/сутки или больше на исходном уровне. На фиг. 3A показаны результаты с использованием заранее установленных правил применения лекарст-

венных препаратов для ограниченного применения для определения отсутствия ответа и на фиг. 3B показаны результаты анализа с измененными правилами применения лекарственных препаратов для ограниченного применения.

Фиг. 4. Антитела к dsDNA и концентрация С3 в TULIP I.

На фиг. 4A-4B проиллюстрировано изменение по сравнению с исходным уровнем с течением времени (фиг. 4A) уровней антител к dsDNA у пациентов с повышенными уровнями антител к dsDNA на исходном уровне и (фиг. 4B) изменение концентрации С3 у пациентов с низким уровнем С3 на исходном уровне в TULIP-1.

Фиг. 5. Первичные и ключевые вторичные исходы эффективности с течением времени для TULIP-2.

На фиг. 5A-5C проиллюстрированы первичные и ключевые вторичные исходы эффективности с течением времени для TULIP-2. На фиг. 5A показана первичная конечная точка: процент (95% CI) пациентов с ответом согласно BICLA. На фиг. 5B показан процент (95% CI) пациентов со снижением дозировки OCS до 7,5 мг/сутки или меньше, поддерживаемым с недели 40 по неделю 52, среди пациентов с дозировкой преднизона, составляющей 10 мг/сутки или больше на исходном уровне, или эквивалента. На фиг. 5C показан процент (95% CI) пациентов со снижением показателя активности CLASI на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем среди пациентов со значением показателя CLASI, составляющим 10 или больше на исходном уровне.

Фиг. 6. Период устойчивого ответа согласно BICLA и время до обострения в TULIP-2.

На фиг. 6A-6B проиллюстрированы период устойчивого ответа согласно BICLA и время до обострения в TULIP-2. На фиг. 6A показано время до начала ответа согласно BICLA, который был устойчивым до недели 52. На фиг. 6B показано время до первого обострения, при этом обострение определено как либо 1 новый пункт A BILAG или больше или 2 новых пункта B BILAG или больше по сравнению с предыдущим визитом. Оба исхода оценивали с применением модели пропорциональных рисков Кокса.

Фиг. 7. IFNGS и антитела к dsDNA.

Изменение по сравнению с исходным уровнем с течением времени (фиг. 7A) IFNGS и (фиг. 7B) уровней антител к dsDNA у пациентов с повышенным уровнем антител к dsDNA на исходном уровне в TULIP-2. На фиг. 7C показана концентрация С3 у пациентов с низким уровнем С3 на исходном уровне.

Фиг. 8. Ответ согласно BICLA в ранние временные точки.

На фиг. 8A-8C проиллюстрирован процент пациентов с ответом согласно BICLA в ранние временные точки в TULIP-1 (фиг. 8A), TULIP-2 (фиг. 8B) и объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2 (фиг. 8C).

Фиг. 9. Процент пациентов с ответом согласно BICLA, устойчивым с начала до недели 52, в TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2.

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; OCS: кортикостероид для перорального применения; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000. В TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP правила применения лекарственных препаратов для ограниченного применения соответствовали протоколу TULIP-2. Соотношения рисков и 95% CI оцениваются с применением регрессионной модели Кокса с группами лечения и факторами стратификации (SLEDAI-2K при скрининге, дозировкой OCS в день 1 и результатом теста в отношении IFNGS I типа при скрининге) в качестве ковариат.

Фиг. 10. Ответ согласно BICLA во всех временных точках.

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; OCS: кортикостероид для перорального применения; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000. В ранних временных точках P-значения в TULIP-1 и TULIP-2 составляли 0,207 и 0,238 (неделя 4), 0,020 и 0,004 (неделя 8) и 0,054 и 0,029 (неделя 12) соответственно. В TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP правила применения лекарственных препаратов для ограниченного применения соответствовали протоколу TULIP-2. Значения количества пациентов, отвечающих на лечение, рассчитываются с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации, представляющими собой дозировку OCS в день 1, SLEDAI-2K и результаты теста в отношении IFNGS I, в обоих случаях при скрининге. В объединенном анализе для исследования добавляется дополнительный фактор стратификации. Вертикальные планки погрешностей обозначают 95% доверительные интервалы.

Фиг. 11. Процент пациентов с ответом согласно BICLA.

На фиг. 11A-11C проиллюстрирован процент пациентов с ответом согласно BICLA, устойчивым с начала до недели 52, в TULIP-1 (фиг. 11A), TULIP-2 (фиг. 11B) и объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2 (фиг. 11C).

Фиг. 12. Время до устойчивого ответа согласно BICLA.

На фиг. 12A-12C проиллюстрировано среднее время до ответа согласно BICLA, устойчивого с начала до недели 52, в TULIP-1 (фиг. 12A), TULIP-2 (фиг. 12B) и объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2 (фиг. 12C).

Фиг. 13. MCP и PCR.

На фиг. 13А-13С проиллюстрирован процент пациентов, достигающих хорошего клинического ответа или частичного клинического ответа на неделе 24, который был устойчивым до недели 52, в TULIP-1 (фиг. 13А), TULIP-2 (фиг. 13В) и объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2 (фиг. 12С). IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; MCR: хороший клинический ответ; OCS: кортикостероид для перорального применения; PCR: частичный клинический ответ; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000. В TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP правила применения лекарственных препаратов для ограниченного применения соответствовали протоколу TULIP-2. Значения количества пациентов, отвечающих на лечение, рассчитываются с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации, представляющими собой дозировку OCS в день 1, SLEDAI-2K и результаты теста в отношении IFNGS I, в обоих случаях при скрининге.

Фиг. 14. Ответ согласно BICLA в зависимости от демографической подгруппы для объединенных данных из TULIP.

BMI: индекс массы тела; BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля. Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

Фиг. 15. Ответ согласно BICLA в зависимости от расы.

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля.

У 8 пациентов как из группы плацебо, так и из группы 300 мг анифролумаба данные из TULIP-1 отсутствовали.

Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH. Объединенные данные из TULIP подлежат окончательному подтверждению.

Фиг. 16. Ответ согласно BICLA в зависимости от географического региона.

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля.

^a Страны в пределах каждого географического региона определены на слайде 7; ^b Разница в лечении (95% CI) для остального мира: TULIP-1, -6,7 (-65,3, 51,9); TULIP-2, 66,7 (6,6, 100,0); объединенные данные, 26,9 (-15,1, 69,0). Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

Фиг. 17. Ответ согласно BICLA в соответствии со SLEDAI-2K при скрининге.

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000. Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

Фиг. 18. Ответ согласно BICLA в зависимости от дозировки кортикостероида для перорального применения на исходном уровне.

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля; OCS: кортикостероид для перорального применения. Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

Фиг. 19. Ответ согласно BICLA в зависимости от статуса профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (скрининг).

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа; qPCR: количественная полимеразная цепная реакция. ^aIFNGS I типа классифицировали как высокий или низкий посредством скрининга в центральной лаборатории с применением теста 4 генов на основе ПНР с применением ДНК, выделенной из цельной крови. Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

Фиг. 20. Обострения, оцененные с применением BILIAG-2004, у пациентов, подвергавшихся лече-

нию анифролумабом, по сравнению с плацебо в TULIP-2 и TULIP-1.

BILAG: Британская группа по оценке волчанки. Примечание: обострение, определенное как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или меньше или как 2 новых (ухудшение) показателя по категории В согласно BILAG-2004 или меньше по сравнению с визитом в предыдущем месяце.

Фиг. 21. Время до последнего обострения в TULIP-2 и TULIP-1.

BILAG: Британская группа по оценке волчанки. Примечание: обострение, определенное как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или меньше или как 2 новых (ухудшение) показателя по категории В согласно BILAG-2004 или меньше по сравнению с визитом в предыдущем месяце. Время до первого обострения получают посредством вычитания даты первого введения исследуемого продукта из даты первого обострения. Если у пациента не было обострения, время до обострения цензурируется в конце времени воздействия.

Фиг. 22. Значения годовой частоты обострений до недели 52 в испытаниях TULIP.

Фиг. 23. Процент пациентов с 1, 2 или тремя или более обострениями SLE до недели 52 в испытаниях TULIP.

BILAG: Британская группа по оценке волчанки; SLE: системная красная волчанка. Обострения определяли как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или меньше или как 2 новых показателя по категории В согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или меньше по сравнению с предыдущим визитом.

Фиг. 24. Процент пациентов, достигающих ответа согласно CLASI-A, в зависимости от времени у пациентов с SLE, получающих анифролумаб и плацебо: объединенные данные из TULIP-1 и TULIP-2.

CLASI: индекс распространенности и тяжести кожной красной волчанки; CLASI-A: показатель активности CLASI; n: количество пациентов в анализе; N: количество пациентов в группе лечения; NA: нет данных; OCS: кортикостероиды для перорального применения. Ответ определяется как снижение показателя активности CLASI на 50% или меньше по сравнению с исходным уровнем для пациентов со значением CLASI-A, составляющим 10 или меньше на исходном уровне. Значения количества пациентов, отвечающих на лечение, рассчитываются с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации, представляющими собой показатель SLEDAI-2K, при скрининге. Дозировка OCS в день 1, результат теста в отношении профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, при скрининге и исследовании (TULIP-1 и TULIP-2). Представлены номинальные P-значения: *P меньше 0,05; **P меньше 0,01; ***P меньше 0,001.

Фиг. 25. Время до ответа согласно CLASI-A, устойчивого до недели 52, у пациентов с SLE, получающих анифролумаб и плацебо: TULIP-1 и TULIP-2.

CLASI: индекс распространенности и тяжести кожной красной волчанки; CLASI-A: показатель активности CLASI; n: количество пациентов в анализе; N: количество пациентов в группе лечения; NA: нет данных; OCS: кортикостероиды для перорального применения. Ответ определяется как снижение показателя активности CLASI на 50% или меньше по сравнению с исходным уровнем для пациентов со значением CLASI-A, составляющим 10 или меньше на исходном уровне. Соотношения рисков и 95% CI оценивали с применением регрессионной модели Кокса с группами лечения со стратификацией (показатель SLEDAI-2K при скрининге. Дозировка OCS в день 1, исследование и результат теста в отношении экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, при скрининге) в качестве ковариат.

Фиг. 26. Ответ согласно CLASI-A на неделе 12 в соответствии с пороговыми значениями ответа согласно CLASI-A на исходном уровне, составляющими 50 и 75%: TULIP-1 и TULIP-2.

Фиг. 27. Кожный ответ согласно CLASI-A: пример одного пациента после лечения анифролумабом (300 мг).

CLASI-A: показатель активности, представляющий собой индекс распространенности и тяжести кожной красной волчанки. Ответ определяется как снижение показателя CLASI-A на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем для пациентов со значением CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне. Всего в фотосъемке кожи приняли участие 13 пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, из 5 центров; 2 пациента характеризовались ответом согласно CLASI-A на неделе 12.

Фиг. 28. Обострения и применение глюкокортикоида для перорального применения у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение.

Фиг. 28А. Пациенты с 1 обострением или больше согласно BILAG-2004 до недели 52. Планками погрешностей представлен 95% CI.

Фиг. 28В. Среднее изменение суточной дозировки глюкокортикоида для перорального применения, рассчитанное по методу LS, от исходного уровня до недели 52 у всех пациентов, независимо от дозировки глюкокортикоида для перорального применения на исходном уровне. Планками погрешностей представлен 95% CI.

Фиг. 28С. Пациенты, достигающие устойчивого снижения дозировки глюкокортикоида для перорального применения до 7,5 мг/сутки или меньше среди пациентов, получающих глюкокортикоид для перорального применения при дозировке 10 мг/сутки или больше на исходном уровне. Устойчивое снижение дозировки глюкокортикоида для перорального применения, определенное как доза глюкокортикоида для перорального применения, составляющая 7,5 мг/сутки или меньше, поддерживаемая с недели

40 по неделю 52. Планками погрешностей представлен 95% CI.

Фиг. 28D. AUC глюкокортикоида для перорального применения до недели 52 у всех пациентов, независимо от дозировки глюкокортикоида для перорального применения на исходном уровне. Планками погрешностей представлено SD. A-D, разницу частоты, CI и номинальные P-значения рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля. AUC: площадь под кривой; BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BILAG: Британская группа по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; LS: метод наименьших квадратов; SD: стандартное отклонение.

Фиг. 29. Ответ согласно PRO на неделе 52 у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение.

Пациенты с ответом согласно (фиг. 29A) FACIT-F, определенным как улучшение от исходного уровня до недели 52, составляющее больше 3,4; (фиг. 29B) согласно SF-36 PCS, определенным как повышение от исходного уровня до недели 52, составляющее больше 3,4, в категории PCS, и (фиг. 29C) согласно SF-36 MCS, определенным как повышение от исходного уровня до недели 52, составляющее больше 4,2, в категории MCS. Фиг. 28A-C. Планками погрешностей представлен 95% CI. Значения частоты ответа, CI и номинальные P-значения рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля. Фиг. 28D. Среднее изменение показателя PtGA, рассчитанное по методу LS, от исходного уровня до недели 52. Планками погрешностей представлен 95% CI. Средняя разница, рассчитанная по методу LS, значения CI и номинальные P-значения, рассчитанные с применением смешанной модели повторных измерений. BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; FACIT-F: опросник "функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость"; MCS: индекс психического здоровья; PCS: индекс физического здоровья; PRO: сообщаемый пациентом исход; PtGA: общая оценка пациента; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

Фиг. 30. Изменение по сравнению с исходным уровнем у пациентов, отвечающих на лечение согласно SLEDAI-2K, PGA и BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение.

Изменение от исходного уровня до недели 52 в (фиг. 30A) SLEDAI-2K и (фиг. 30B) PGA. Планками погрешностей представлены значения 95% CI. Средняя разница, рассчитанная по методу LS, значения CI и номинальные P-значения, рассчитанные с применением смешанной модели повторных измерений. BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BILAG: Британская группа по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; LS: метод наименьших квадратов; PGA: общая оценка врача; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000. Фиг. 31. Пациенты с ответом согласно CLASI-A на неделе 52 (определенным как снижение на 50% или больше с исходного уровня до недели 52) среди пациентов с показателем CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне.

Значения частоты ответа, CI и номинальные P-значения рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля. фиг. 31B. Изменение среднего количества суставов, рассчитанное по методу LS, от исходного уровня до недели 52 для активных (определенных как сустав с припухлостью и болезненностью), болезненных и припухших суставов. Планками погрешностей представлены значения 95% CI. Средняя разница, рассчитанная по методу LS, значения CI и номинальные P-значения, рассчитанные с применением смешанной модели повторных измерений. BICLA: комплексная оценка волчанки на основе BILAG; BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки 2004; CI: доверительный интервал; CLASI-A: активность согласно индексу распространенности и тяжести кожной красной волчанки; LS: метод наименьших квадратов. Ответ согласно CLASI-A и значениям количества суставов между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA. А.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения системной красной волчанки (SLE). В частности, настоящее изобретение относится к способам, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту анифролумаба.

При применении согласно настоящему изобретению, если не указано иное, все технические и научные термины следует понимать как имеющие то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Если согласно контексту не требуется иное, то термины в единственном числе будут включать форму множественного числа, и термины во множественном числе будут включать форму единственного числа.

Без ограничения настоящего изобретения ряд вариантов осуществления настоящего изобретения описан в данном документе с целью иллюстрации.

Субъект.

Термин "субъект" подразумевается как включающий человека и животных, отличных от человека, в частности млекопитающих. Субъект может быть взрослым пациентом-человеком. Субъект может быть пациентом с SLE от умеренной до тяжелой степени.

Лечение.

Используемые в данном документе термины "лечение" или "лечить" относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. В число нуждающихся в лечении входят субъекты, страдающие SLE, а также субъекты, предрасположенные к SLE, или субъекты, у которых SLE необходимо предупредить. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе способы можно использовать для лечения SLE.

Введение.

Используемые в данном документе термины "введение" или "осуществление введения" относятся к предоставлению, приведению в контакт и/или доставке соединения или соединений любым подходящим путем для достижения требуемого эффекта. Введение может предусматривать без ограничения пероральное, сублингвальное, парентеральное (например, внутривенную, подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутриочаговую или внутричерепную инъекцию), трансдермальное, местное, трансбуккальное, ректальное, вагинальное, назальное, офтальмическое, посредством ингаляции и имплантатов.

Фармацевтическая композиция.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению или композиции, способным индуцировать требуемый терапевтический эффект при надлежащем введении субъекту. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного антитела по настоящему изобретению.

Используемые в данном документе термины "фармацевтически приемлемый носитель" или "физиологически приемлемый носитель" относятся к одному или нескольким материалам состава, подходящим для осуществления или усиления доставки одного или нескольких антител по настоящему изобретению.

Антигенсвязывающий фрагмент.

Термин "антигенсвязывающий фрагмент" относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность к специфическому связыванию с антигеном. Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают следующее: Fab-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, Fd-фрагмент, Fv-фрагмент, dAb-фрагмент, а также scFv. Системная красная волчанка (SLE).

Системная красная волчанка (SLE) представляет собой хроническое полисистемное инвалидизирующее аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии. Системная красная волчанка преимущественно поражает женщин детородного возраста, при этом в недавнем обзоре сообщается, что соотношение женщин и мужчин в детородном возрасте составляет приблизительно 12:1. Точные данные о текущей заболеваемости и распространенности SLE в значительной степени отсутствуют, однако существуют многочисленные указания на то, что SLE чаще встречается в неевропеоидных популяциях; например, в Соединенных Штатах Америки (США) SLE чаще встречается у афроамериканцев, американоидов и азиатов, чем у европеоидов. Как результат, распространенность SLE в разных странах варьируется. Кроме того, вариабельность распространенности SLE в странах, по-видимому, зависит от расовых, генетических различий, сложных социально-экономических факторов и возраста; заболеваемость среди женщин обычно наиболее высока в возрасте 15-44 лет.

Клинические проявления SLE могут предусматривать конституциональные симптомы, алопецию и виды сыпи, серозит, воспалительный артрит, заболевание почек, системный васкулит, лимфаденопатию, спленомегалию, гемолитическую анемию, когнитивную дисфункцию и другие поражения центральной нервной системы (CNS). Эти проявления заболевания обуславливают значительное бремя болезни и могут вызывать снижение физического функционирования, потерю работы, снижение качества жизни (HRQoL), связанного со здоровьем, и сокращение продолжительности жизни на приблизительно 10 лет. Увеличение количества госпитализаций и проявлений побочных эффектов лекарственных препаратов, включая длительный прием кортикостероидов для перорального применения (OCS) и других иммуносупрессивных средств лечения, усугубляют бремя заболевания при SLE. На данный момент белимумаб является единственным новым средством лечения SLE, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) за приблизительно 50 лет, прошедших с тех пор, как гидроксихлорохин был одобрен для применения при дискоидной волчанке и SLE. Существующий стандарт оказания медицинской помощи при SLE (SOC SLE) в остальном состоит из лекарственных препаратов, применяемых не по показаниям при красной волчанке.

Были идентифицированы различные формы активности заболевания при SLE. В когортном исследовании, проведенном Petri и коллегами, были выявлены три формы активности SLE: хроническая активная, рецидивирующе-ремиттирующая и длительно покоящаяся. Хроническая активная форма была наиболее частой формой, составляющей приблизительно половину общего количества человеко-лет, наблюдаемого в данном когортном исследовании SLE. Средняя активность заболевания была умеренно тяжелой у пациентов с хроническим активным заболеванием, что свидетельствует о значительной morbidity в данной подгруппе. Кроме того, у большинства пациентов с хроническим активным заболеванием в ходе последующего наблюдения наблюдалось наложение умеренных или тяжелых ухудшений. Вторая, рецидивирующе-ремиттирующая форма заболевания наблюдалась чуть более чем у четверти пациентов, а средняя активность заболевания характеризовалась тенденцией к смягчению во время пе-

риодов ремиссии заболевания. Наименее распространенной формой была длительно покоящаяся, которая встречалась чуть менее чем у четверти пациентов.

Несмотря на то что терапия не по показаниям в последние годы была улучшена, долгосрочный прогноз остается неблагоприятным. По сравнению с общей популяцией общая смертность при SLE повышена со стандартизированным коэффициентом смертности (SMR; определяется как соотношение числа наблюдаемых смертей к ожидаемым), составляющим 2,4, в большой международной когорте из 9457 пациентов, которых наблюдали в течение более чем 70000 пациенто-лет. В данном исследовании смертность варьировалась в зависимости от географического региона и была выше у женщин, пациентов в возрасте до 40 лет (SMR равняется 10,7, 9,5-11,9, 95% доверительный интервал [CI]) и у пациентов с длительностью заболевания менее 1 года (SMR равняется 5,4, 4,7-6,3, 95% CI). Основными причинами смерти были заболевания системы кровообращения (SMR равняется 1,7, 1,5-1,9, 95% CI), инфекции (SMR равняется 5,0, 3,7-6,7, 95% CI) и причины, связанные с почками (SMR равняется 7,9, 5,5-11,0, 95% CI). В других проспективных исследованиях сообщалось о повышенных значениях частоты смертности среди пациентов с SLE с тяжелым и/или активным заболеванием.

Существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в средстве лечения SLE, особенно у пациентов с заболеванием от умеренной до тяжелой степени. Белимумаб является единственным новым средством лечения SLE, которое было одобрено FDA за приблизительно 50 лет, прошедших с тех пор, как гидроксихлорохин был одобрен для применения при дискоидной волчанке и SLE. Многие средства, применяемые в настоящее время для лечения SLE, такие как азатиоприн, циклофосфамид и мофетила микофенолат/микофеноловая кислота, не были одобрены для лечения данного заболевания. Другие доступные средства лечения предусматривают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID) и анальгетики при лихорадке, артралгии и артрите и солнцезащитные кремы для местного применения для минимизации светочувствительности. Противомаларийные средства (например, гидроксихлорохин) и кортикостероиды можно добавлять для контроля артралгии, артрита и видов сыпи. Часто пациентам с заболеванием умеренной или тяжелой степени бывает трудно при постепенном снижении дозы полностью отказаться от кортикостероидов, которые вызывают длительную морбидность и могут способствовать ранней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Даже низкая доза преднизона при применении в качестве длительного лечения несет повышенный риск побочных эффектов.

Клинические испытания.

2-я фаза/II фаза/базовые исследования.

В исследованиях II фазы осуществляется сбор предварительных данных об эффективности. В исследованиях 2-й фазы исследователи вводят лекарственное средство группе пациентов с заболеванием или состоянием, для которого разрабатывается лекарственное средство. Данные исследования, как правило, охватывающие несколько сотен пациентов, недостаточно велики для того, чтобы продемонстрировать, будет ли лекарственное средство обеспечивать благоприятный эффект. Вместо этого исследования 2-й фазы предоставляют исследователям дополнительные данные по безопасности. Исследователи используют эти данные для уточнения вопросов исследования, разработки способов исследования и разработки новых протоколов исследования 3-й фазы.

3-я фаза/III фаза/базовые исследования или испытания.

Исследователи разрабатывают исследования 3-й фазы для того, чтобы продемонстрировать, обеспечивает ли продукт благоприятный эффект при лечении конкретной популяции. Данные исследования, которые иногда называют базовыми, включают от 300 до 3000 участников. Исследования 3-й фазы предоставляют большую часть данных по безопасности. В предыдущих исследованиях возможно, что менее распространенные побочные эффекты могли остаться невыявленными. Поскольку данные исследования более масштабны и продолжительны, результаты с большей вероятностью продемонстрируют долгосрочные или редкие побочные эффекты. Регуляторные органы, такие как EMA и FDA, обычно требуют проведения клинического испытания III фазы, демонстрирующего, что продукт безопасен и по меньшей мере так же эффективен (если не лучше), как доступные лекарственные препараты, прежде чем одобрить новый лекарственный препарат. Клинические испытания III фазы обычно терпят неудачу, даже если они следуют за успешным клиническим испытанием II фазы.

CLASI (индекс распространенности и тяжести кожной красной волчанки).

CLASI представляет собой инструмент, используемый для измерения степени тяжести заболевания и ответа на лечение. Снижение показателя активности CLASI на 4 балла или 20% обычно рассматривается как пороговое значение для классификации субъектов как пациентов, отвечающих на лечение. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба приводит к по меньшей мере 50% снижению показателя CLASI у субъекта по сравнению показателем у субъекта на исходном уровне.

CLASI является утвержденным индексом, используемым для оценки очагов поражения кожи при SLE, и состоит из 2 отдельных показателей: первый обобщает воспалительную активность заболевания; второй представляет собой меру повреждения, нанесенного заболеванием. Показатель активности учитывает эритему, шелушение/гипертрофию, очаги поражения слизистых оболочек, недавнее выпадение волос и нерубцовую алопецию. Показатель повреждения представляет диспигментацию, рубцева-

ние/атрофию/панникулит и рубцевание кожи волосистой части головы. Субъектов спрашивают, длилась ли их диспигментация 12 месяцев или дольше, и в этом случае показатель диспигментации удваивается. Каждый из вышеперечисленных параметров измеряется в 13 различных анатомических областях, включенных специально потому, что они чаще всего поражаются при кожной красной волчанке (CLE). В каждой области измеряется наиболее тяжелый очаг поражения.

В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба снижает показатель CLASI у субъекта к по меньшей мере неделе 8, 12, 24, 36, 48 или неделе 52 лечения. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба снижает показатель CLASI у субъекта к по меньшей мере неделе 8. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба снижает показатель CLASI у субъекта к по меньшей мере неделе 12.

В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба, где лечение приводит к снижению показателя, представляющего собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI), по сравнению с пациентом, получающим плацебо.

Кортикостероиды для перорального применения.

Кортикостероиды для перорального применения предусматривают преднизон, кортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон и триамцинолон.

В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, где субъект подвергается лечению кортикостероидами для перорального применения, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба, где лечение приводит к снижению дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта до по меньшей мере 5,5 мг/сутки или меньше, 6,5 мг/сутки или меньше, 7,5 мг/сутки или меньше или 8,5 мг/сутки или меньше. В конкретных вариантах осуществления снижение дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта снижается до по меньшей мере 7,5 мг/сутки или меньше. В конкретных вариантах осуществления лечение приводит к снижению дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта с 10 мг/сутки или больше до 7,5 мг/сутки или меньше.

В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, где субъект подвергается лечению кортикостероидами для перорального применения, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба, где лечение приводит к снижению дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта до по меньшей мере 5,5 мг/сутки или меньше, дозы преднизона или эквивалента преднизона, составляющей 6,5 мг/сутки или меньше, дозы преднизона или эквивалента преднизона, составляющей 7,5 мг/сутки или меньше, или дозы преднизона или эквивалента преднизона, составляющей 8,5 мг/сутки или меньше. В конкретных вариантах осуществления снижение дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта снижается до по меньшей мере 7,5 мг/сутки или меньше. В конкретных вариантах осуществления лечение приводит к снижению дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта с дозы преднизона или эквивалента преднизона, составляющей 10 мг/сутки или больше, до 7,5 мг/сутки или меньше.

Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения показаны в табл. 2.

Таблица 2

Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения

Преднизон для перорального применения и эквиваленты	Эквивалентная доза				
	7,5 мг	10 мг	20 мг	30 мг	40 мг
Преднизон для перорального применения					
Кортизон	37,5 мг	50 мг	100 мг	150 мг	200 мг
Гидрокортизон	30 мг	40 мг	80 мг	120 мг	160 мг
Метилпреднизолон	6 мг	8 мг	16 мг	24 мг	32 мг
Преднизолон	7,5 мг	10 мг	20 мг	30 мг	40 мг
Триамцинолон	6 мг	8 мг	16 мг	24 мг	32 мг

Болезненные и припухшие суставы.

Количество припухших и болезненных суставов основано на подсчете левого и правого плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых (MCP) 1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, проксимальных межфаланговых (PIP) 1, PIP2, PIP3, PIP4, PIP5 суставов верхних конечностей, а также левого и правого колен нижних конечностей. Активный сустав для оценки количества суставов определяется как сустав с болезненностью и припухлостью. В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба, где лечение приводит к

улучшению по сравнению с исходным уровнем в отношении количества болезненных суставов и количества припухших суставов на по меньшей мере 50% по сравнению с пациентом, принимающим плацебо.

Схемы введения дозировок.

Доза анифролумаба, подлежащая введению субъекту, будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (веса тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) субъекта.

В конкретных вариантах осуществления субъекту вводится одна или несколько фиксированных доз анифролумаба, где доза составляет 150, 200, 250, 300 или 350 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводится одна или несколько фиксированных доз анифролумаба, где доза составляет 300 мг.

В конкретных вариантах осуществления анифролумаб вводится в течение двухнедельного периода лечения, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или более длительного периода лечения. В конкретных вариантах осуществления анифролумаб вводится в течение трехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение девятинедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего и более длительного периода лечения. В конкретных вариантах осуществления анифролумаб вводится в течение по меньшей мере 52 недель.

В конкретных вариантах осуществления анифролумаб вводится один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в четыре недели, один раз в шесть недель, один раз в восемь недель, один раз в десять недель или один раз в двенадцать недель.

Способы введения.

При применении для введения *in vivo* составы по настоящему изобретению должны быть стерильными. Составы по настоящему изобретению могут быть стерилизованы посредством различных способов стерилизации, включая, например, стерилизующую фильтрацию или облучение. В одном варианте осуществления состав подвергается стерилизации посредством фильтрации с применением предварительно стерилизованного фильтра с диаметром пор 0,22 микрона. Стерильные композиции для инъекций могут быть составлены согласно обычной фармацевтической практике, как описано в "Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IFN I типа может быть составлен для конкретных путей введения, таких как пероральное, назальное, легочное, местное (включая трансбуккальное и подъязычное), ректальное, вагинальное и/или парентеральное введение. Используемые в данном документе термины "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" относятся к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и предусматривают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию.

В некоторых вариантах осуществления анифролумаб может быть составлен для конкретных путей введения, таких как пероральное, назальное, легочное, местное (включая трансбуккальное и подъязычное), ректальное, вагинальное и/или парентеральное введение. Используемые в данном документе термины "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" относятся к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и предусматривают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию.

Составы.

Составы могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены посредством любого способа, известного в области фармации. Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в составе по настоящему изобретению можно изменять таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения требуемого терапевтического ответа у конкретного субъекта, композиции и способа введения без проявления токсичности в отношении субъекта (например, "терапевтически эффективное количество"). Дозировки также можно вводить посредством непрерывной инфузии (например, с помощью насоса). Вводимая доза также может зависеть от пути введения.

Фармацевтическая композиция может содержать приблизительно 150 мг/мл анифролумаба.

Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСI.

Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы.

Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80.

Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НСI.

Фармацевтическая композиция может характеризоваться значением рН, составляющим 5,9.

Тест в отношении уровня интерферона.

IFN I типа считается важным в патогенезе заболевания SLE, и анифролумаб нацеливается на подавление данного сигнального пути. Для понимания взаимосвязи между экспрессией IFN I типа и ответом на терапию антителом к IFN необходимо знать, вызвано ли заболевание субъекта активацией IFN I типа. Однако прямое измерение уровня белка-мишени остается проблематичным. По этой причине был разработан маркер на основе транскриптов для оценки влияния сверхэкспрессии белка-мишени на определенный набор мРНК-маркеров. Экспрессия этих маркеров легко выявляется в цельной крови и демонстрирует корреляцию с экспрессией в пораженной заболеванием ткани, такой как кожа, при SLE. Бимодальное распределение показателей, полученных с применением транскриптов, у субъектов с SLE подтверждает определение субпопуляции с высоким и низким уровнем IFN посредством теста в отношении IFN. Тест в отношении IFN I типа описан в WO 2011028933 A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Анифролумаб.

Анифролумаб представляет собой моноклональное антитело, нацеливающееся на IFNAR1 (рецептор интерферонов α , β и ω). Раскрытие, относящееся к анифролумабу, можно найти в патенте США № 7662381 и патенте США № 9988459, которые включены в данный документ посредством ссылки.

Анифролумаб представляет собой моноклональное антитело, которое с высокой аффинностью и специфичностью связывается с IFNAR. Данное антитело представляет собой IFNAR-блокирующее (антагонистическое) антитело и блокирует активность лигандов рецептора, а именно интерферонов I типа, таких как интерферон- α и интерферон- ρ . Таким образом, анифролумаб обеспечивает отрицательную регуляцию передачи сигнала IFNAR и, таким образом, супрессию IFN-индуцируемых генов.

Таблица 3

Последовательности анифролумаба

VH анифролумаба (SEQ ID NO: 1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT <u>NYWIA</u> WVRQMP GKGLESMG <u>IYPGDS</u> <u>DIRYSPSFQG</u> QVTISADKSITTA ^Y LQWS SLKASDTAMY ^C AR <u>HDIEGFDY</u> WGRGTLVTVSS
VL анифролумаба (SEQ ID NO: 2)	EIVLTQSPGTL ^S LSPGERATL ^S CRASQSVSS ^S FFA ^W YQQKPG QAPRLLIY <u>GASSRAT</u> GIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFA VYYC <u>QQYDSSAIT</u> FGQGRLEIK
HCDR1 (SEQ ID NO: 3)	NYWIA
HCDR2 (SEQ ID NO: 4)	IYPGDSDIRYSPSFQG
HCDR3 (SEQ ID NO: 5)	HDIEGFDY
LCDR1 (SEQ ID NO: 6)	RASQSVSSSFFA
LCDR2 (SEQ ID NO: 7)	GASSRAT
LCDR3 (SEQ ID NO: 8)	QQYDSSAIT

Таким образом, анифролумаб представляет собой антитело, содержащее HCDR1, HCDR2 и HCDR3 под SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5 соответственно (или их функциональный вариант), и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 соответственно (или их функциональный вариант). Более подробно, анифролумаб, упоминаемый в данном документе, представляет собой антитело, содержащее VH под SEQ ID NO: 1 и VL под SEQ ID NO: 2 (или их функциональный вариант).

Настоящее изобретение охватывает антитела, определенные в данном документе, содержащие перечисленные последовательности CDR или последовательности вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи (эталонные (анифролумаб) антитела), а также их функциональные варианты. "Функциональный вариант" связывается с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело. Функциональные варианты могут характеризоваться иной аффинностью в отношении антигена-мишени по сравнению с эталонным антителом, но в значительной степени та же аффинность является предпочтительной.

В одном варианте осуществления функциональные варианты эталонного (анифролумаб) антитела демонстрируют изменение последовательности в одной или нескольких CDR по сравнению с соответствующими эталонными последовательностями CDR. Так, функциональный вариант антитела может содержать функциональный вариант CDR. Если термин "функциональный вариант" используется в контексте последовательности CDR, то это означает, что данная CDR характеризуется не более чем 2, предпочтительно не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с соответствующей эталонной последовательностью CDR и в сочетании с оставшимися 5 CDR (или их вариантами) обеспечивает возможность связывания варианта антитела с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело, и предпочтительно проявляет такую же аффинность в отношении антигена-мишени, что и эта-

лонное (анифролумаб) антитело.

Без ограничения какой-либо теорией, поскольку анифролумаб нацеливается (например, блокирует или оказывает антагонистическое действие) на IFNAR, считается, что анифролумаб лечит заболевание (такое как SLE) посредством блокирования передачи сигнала, инициируемой интерферонами I типа (IFN). Известно, что интерфероны I типа являются важными факторами воспаления (например, посредством координации ответа интерферона I типа) и, таким образом, играют ключевую роль в иммунной системе. Однако нарушение регуляции передачи сигнала IFN I типа может привести к aberrантным (например, aberrантно высоким) уровням воспаления и аутоиммунной реакции. О таком нарушении регуляции интерферонов IFN I типа сообщалось при многочисленных аутоиммунных заболеваниях.

Например, вариант эталонного (анифролумаб) антитела может содержать:

CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 3;

CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 4;

CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 5;

CDR1 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 6;

CDR2 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 7; и

CDR3 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 8;

где вариант антитела связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR) и предпочтительно с такой же аффинностью.

Предпочтительно, вариант эталонного (анифролумаб) антитела может содержать:

CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 3;

CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 4;

CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 5;

CDR1 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 6;

CDR2 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 7; и

CDR3 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 8;

где вариант антитела связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR) и предпочтительно с такой же аффинностью.

В одном варианте осуществления вариант антитела может характеризоваться в общей сложности не более чем 5, 4 или 3 аминокислотными различиями в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 (предпочтительно не более 1) аминокислотных различий на CDR. Предпочтительно, вариант антитела характеризуется в общей сложности не более чем 2 (более предпочтительно не более чем 1) аминокислотными различиями в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 аминокислотных различий на CDR. Более предпочтительно, вариант антитела характеризуется в общей сложности не более чем 2 (более предпочтительно не более чем 1) аминокислотными различиями в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 1 аминокислотного различия на CDR.

Аминокислотное различие может представлять собой аминокислотную замену, вставку или делецию. В одном варианте осуществления аминокислотное различие представляет собой консервативную аминокислотную замену, описанную в данном документе.

В одном варианте осуществления вариант антитела может характеризоваться в общей сложности не более чем 5, 4 или 3 аминокислотными различиями в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 (предпочтительно не более 1) аминокислотных различий на каркасную область. Предпочтительно, вариант антитела характеризуется в общей сложности не более чем 2 (более предпочтительно не более чем 1) аминокислотными различиями в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 аминокислотных различий на каркасную область. Более предпочтительно, вариант антитела характеризуется в общей сложности не более чем 2 (более предпочтительно не более чем 1) аминокислотными различиями в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 1 аминокислотного различия на каркасную область.

различия на каркасную область.

Таким образом, вариант антитела может содержать вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе, где:

тяжелая цепь характеризуется не более чем 14 аминокислотными различиями (не более чем 2 аминокислотными различиями в каждой CDR и не более чем 2 аминокислотными различиями в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью тяжелой цепи в данном документе; и

легкая цепь характеризуется не более чем 14 аминокислотными различиями (не более чем 2 аминокислотными различиями в каждой CDR и не более чем 2 аминокислотными различиями в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью легкой цепи в данном документе;

где вариант антитела связывается с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело (например, IFNAR), и предпочтительно с такой же аффинностью.

Варианты тяжелых или легких цепей могут называться "функциональными эквивалентами" эталонных тяжелых или легких цепей.

В одном варианте осуществления вариант антитела может содержать вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе, где:

тяжелая цепь характеризуется не более чем 7 аминокислотными различиями (не более чем 1 аминокислотным различием в каждой CDR и не более чем 1 аминокислотным различием в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью тяжелой цепи в данном документе; и

легкая цепь характеризуется не более чем 7 аминокислотными различиями (не более чем 1 аминокислотным различием в каждой CDR и не более чем 1 аминокислотным различием в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью легкой цепи в данном документе;

где вариант антитела связывается с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело (например, IFNAR), и предпочтительно с такой же аффинностью.

Таким образом, в одном варианте осуществления ингибитор рецептора интерферона I типа представляет собой анифролумаб или его функциональный вариант.

SRI (индекс ответа пациента с системной красной волчанкой на лечение, составляющий 4 или больше).

Субъект достигает SRI(4), если выполняются все следующие критерии:

снижение SLEDAI-2K на 4 балла или больше по сравнению с исходным уровнем;

никакая новая система органов не поражена, что определяется по 1 или более пунктам А согласно BILAG-2004 или 2 или более пунктам В согласно BILAG-2004 по сравнению с исходным уровнем с применением BILAG-2004;

отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности такого заболевания, как волчанка, у субъектов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS.

SRI(X) (X равняется 5, 6, 7 или 8) определяется по доле субъектов, отвечающих следующим критериям:

снижение SLEDAI-2K на X баллов или больше по сравнению с исходным уровнем;

никакие новые системы органов не поражены, что определяется по 1 или более пунктам А согласно BILAG-2004 или 2 или более пунктам В согласно BILAG-2004 по сравнению с исходным уровнем с применением BILAG-2004;

отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности такого заболевания, как волчанка, у субъектов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS.

BILAG-2004: британская группа по оценке волчанки 2004.

BILAG-2004 представляет собой трансляционный индекс с оценкой 9 систем органов (общая, кожно-слизистая, нейропсихиатрическая, скелетно-мышечная, кардиореспираторная, желудочно-кишечная, офтальмологическая, почечная и гематологическая), который позволяет фиксировать изменение степени тяжести клинических проявлений. Он имеет ранговые шкалы по своей структуре и не характеризуется общим показателем; скорее он позволяет получить визуальное представление об активности заболевания в различных системах органов посредством сравнения последних 4 недель с 4 неделями, немедленно предшествующими им. Он основан на принципе намерения врачей лечить и позволяет осуществлять категоризацию активности заболевания по 5 различным уровням от А до Е:

степень А представляет собой очень активное заболевание, при котором требуются иммуносупрессивные лекарственные средства и/или доза преднизона или эквивалента, составляющая 20 мг/день или больше;

степень В представляет собой умеренную активность заболевания, при которой требуется более низкая доза кортикостероидов, стероидов для местного применения, иммуносупрессантов, противомаларийных средств или NSAID;

степень С указывает на легкое стабильное заболевание;

степень D означает отсутствие активности заболевания, но система ранее была поражена;

степень Е указывает на отсутствие текущей или предыдущей активности заболевания.

Хотя BILAG-2004 был разработан на основе принципа намерения лечить, лечение не оказывает влияния на индекс оценки. На оценку влияет только наличие активных проявлений.

BICLA: комплексная оценка волчанки на основе BILAG (BICLA).

BICLA представляет собой комплексный индекс, который первоначально был получен на основе экспертного консенсуса в отношении индексов активности заболевания. Ответ согласно BICLA определяется как (1) по меньшей мере одна градация улучшения показателей согласно BILAG на исходном уровне во всех системах организма с активностью заболевания умеренной или тяжелой степени на начальном этапе (например, все показатели А (тяжелое заболевание) падают до В (умеренное заболевание), С (легкое заболевание) или D (отсутствие активности), и все показатели В падают до С или D); (2) ни одного нового показателя А BILAG или более чем один новый показатель В BILAG; (3) отсутствие ухудшения общего показателя SLEDAI по сравнению с исходным уровнем; (4) отсутствие значительного ухудшения (на 10% или меньше) согласно общей оценке врачей и (5) отсутствие неэффективности лечения (начало непротокольного лечения).

В частности, субъект является пациентом, отвечающим на лечение согласно BICLA, если выполняются следующие критерии:

снижение всех показателей А согласно BILAG-2004 на исходном уровне до В/С/D и показателей В согласно BILAG-2004 на исходном уровне до С/D и отсутствие ухудшения согласно BILAG-2004 в других системах органов, как определено по 1 новому пункту А согласно BILAG-2004 или более чем 1 новому пункту В согласно BILAG-2004;

отсутствие ухудшения согласно SLEDAI-2K по сравнению с исходным уровнем, как определено по повышению SLEDAI-2K относительно исходного уровня на более чем 0 баллов;

отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности такого заболевания, как волчанка, у субъектов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS;

отсутствие прекращения приема исследуемого продукта или применения лекарственных препаратов для ограниченного применения за пределами разрешенного протоколом порога до оценки.

В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба улучшает частоту ответа субъекта согласно BICLA к по меньшей мере неделе 8, 12, 24, 36, 48 или неделе 52 лечения. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба улучшает частоту ответа субъекта согласно BICLA к по меньшей мере неделе 8.

В конкретных вариантах осуществления, хотя субъект демонстрирует улучшение ответа согласно BICLA, субъект не демонстрирует улучшение показателя (SRI)⁴, представляющего собой индекс ответа пациента с системной красной волчанкой на лечение.

В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба, где лечение приводит к улучшению в отношении частоты ответа на лечение согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) по сравнению с пациентом, получающим плацебо. Улучшение в отношении частоты ответа согласно BILAG может быть статистически значимым. Улучшение в отношении частоты ответа согласно BILAG может быть статистически значимым после учета множественности сравнений. Улучшение в отношении частоты ответа согласно BILAG может быть статистически значимым, где статистическая значимость определяется как p меньше 0,05 или p меньше 0,005.

Исходы, сообщаемые пациентами (PRO).

В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба приводит к MCR. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба приводит к PCR.

SF-36-v2 (для острой формы) представляет собой многоцелевой опросник из 36 пунктов, который позволяет измерить состояние здоровья по 8 категориям: физическому функционированию, ограничениям ролевого функционирования, связанным с физическим здоровьем, физической боли, общему восприятию здоровья, жизнеспособности, социальному функционированию, ограничениям ролевого функционирования, связанным с эмоциональными проблемами, и психическому здоровью. Он позволяет получить оценки по шкале для каждой из этих 8 категорий состояния здоровья, а также общие характеристики физического и психического здоровья: индекс физического здоровья и индекс психического здоровья.

FACIT-F представляет собой заполняемый субъектом опросник из 13 пунктов для оценки влияния утомляемости за предыдущие 7 дней. Диапазон ответов варьируется от 0 (нисколько) до 4 (очень сильно). Окончательные показатели представляют собой сумму ответов и находятся в диапазоне от 0 до 52; более высокие показатели указывают на лучшее QoL (Yellen et al, 1997). Изменения показателей на более чем 3 балла считаются клинически значимыми.

PtGA представляет собой вопрос, состоящий из одного пункта, который учитывает все пути, посредством которых болезни и состояния здоровья способны влиять на пациента в данный момент времени. При ответе на данный вопрос пациент должен учитывать предыдущую неделю. Ответы находятся в диапазоне от "очень хорошо" до "очень плохо" на 100-миллиметровой шкале VAS. Врач и субъект должны пройти PGA и PtGA соответственно независимо друг от друга.

Хороший клинический ответ (MCR) предусматривает показатели С или лучше согласно BICLA на неделе 24, сохраняющиеся без новых показателей А или В за период времени с недели 24 по неделю 52. Частичный клинический ответ (PCR) предусматривает максимально 1 показатель согласно BICLA на неделе 24, сохраняющийся без нового показателя по категории А или более чем 1 нового показателя по категории В до недели 52.

Общая оценка активности заболевания врачом (PGA) относится к оценке, где врач оценивает статус псориатического артрита (PsA) у субъекта с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS). Субъект оценивается согласно его текущей степени артрита. VAS привязана к вербальным описаниям от "очень хорошо" до "очень плохо".

Способ может включать измерение PRO у субъекта до и после введения анифролумаба. PRO могут предусматривать оценку с применением опросника "функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость" (FACIT-F) у субъекта, версии 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья (SF-36-v2), индекса психического здоровья (MCS) и/или показателя, представляющего собой индекс физического здоровья (PCS), согласно SF-36.

Примеры

Следующие примеры являются иллюстративными для конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и различных путей их применения. Они изложены исключительно в пояснительных целях и не должны истолковываться как каким-либо образом ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1. Подавление интерферона I типа при активной системной красной волчанке.

В TULIP-1 (NCT02446912), двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 3-й фазы на взрослых с SLE от умеренной до тяжелой степени, независимо от лечения при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи (SOC) пациенты получали (2:1:2) плацебо или анифролумаб (150 мг или 300 мг) внутривенно один раз в 4 недели в течение 48 недель. Стабильное SOC продолжали, за исключением обязательных попыток постепенного снижения дозы кортикостероидов для перорального применения (OCS) для пациентов, получающих преднизон/эквивалент при 10 мг/сутки или больше на исходном уровне. Первичной конечной точкой была разница между частотой ответа согласно индексу ответа пациентов с SLE на лечение (SRI[4]) в случае 300 мг анифролумаба и плацебо на неделе 52. Также оценивали безопасность.

Возраст пациентов составлял 18-70 лет, и пациенты соответствовали критериям классификации SLE согласно Американской коллегии ревматологов (Hochberg MC. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725; Tan EM, et al. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11): 1271-7). Требования включали значение индекса активности заболевания SLE 2000 (SLEDAI-2K) (Gladman DD, et al. *J Rheumatol* 2002; 29(2): 288-91), составляющее 6 или больше (за исключением баллов по лихорадке, головной боли при волчанке или органическому мозговому синдрому), значение клинического индекса SLEDAI-2K, составляющее 4 или больше (за исключением баллов по результатам лабораторных исследований); 1 показатель по категории А для оценки повреждения органов согласно Британской группе по оценке волчанки (BILAG)-2004 (Isenberg DA, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(7): 902-6) или больше и/или 2 показателя по категории В или больше (Yee CS, Cresswell L, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(9): 1665-9), значение показателя активности заболевания согласно общей оценке врача (PGA) (Petri M, et al. *N Engl J Med* 2005; 353(24): 2550-8), составляющее 1 или больше (по шкале 0-3). Пациенты были сероположительными в отношении антинуклеарных антител, или антител к двухцепочечной ДНК (антител к dsDNA), или антител к антигену Смита и получали стабильное лечение по меньшей мере одним из следующего: преднизона или эквивалента, противомаларийного средства, азатиоприна, мизорибина, мофетила микофенолата/микофеноловой кислоты или метотрексата.

Для обеспечения исследуемому продукту достаточного времени для получения клинической пользы авторам настоящего изобретения было разрешено вводить 1 ударную дозу кортикостероидов с постепенным снижением дозы с недели 0 (дня 1) до недели 12 при повышенной активности заболевания SLE/активности, не связанной с SLE. Пациенты, получавшие более 1 ударной дозы стероида и с постепенным снижением дозы с недели 0 (дня 1) до недели 12 или нарушившие любой из вышеперечисленных критериев, могли продолжать участие в исследовании, но их считали пациентами, не отвечающими на лечение, в ходе последующих оценок активности заболевания, независимо от того, была ли введена ударная доза OCS по причине повышенной активности SLE или по причинам, не связанным с SLE. С недели 12 до недели 40 не было разрешено повышение дозы кортикостероида при повышенной активности SLE. Пациент, получающий дозу стероида, превышающую его или ее дозу на неделе 0 (день 1), мог продолжать участие в исследовании, но считался пациентом, не отвечающим на лечение, при последующих оценках активности заболевания. После недели 40 повышение дозы OCS не допускалось (за исключением контроля нежелательных явлений (AE) или в качестве профилактики надпочечниковой недостаточности). Пациенты, которые получали повышенную дозу OCS после недели 40, считались пациентами, не отвечающими на лечение, при последующих оценках активности заболевания.

Начиная с недели 8 и вплоть до недели 40 были необходимы попытки постепенного снижения дозы стероида до дозы OCS, составляющей 7,5 мг/сутки или меньше, у всех пациентов с дозой OCS, состав-

ляющей 10,0 мг/сутки или больше на исходном уровне, если имело место соответствие по меньшей мере 1 из следующих критериев:

активность согласно SLEDAI-2K, которая ухудшалась по сравнению с исходным уровнем в основных системах органов (почечная, центральная нервная система, сердечно-легочная, васкулит, лихорадка, тромбоцитопения, или гемолитическая анемия, или желудочно-кишечная активность).

Недавно пораженная(пораженные) система(системы) органов, исходя из индекса активности заболевания системной красной волчанки 2000 (SLEDAI-2K), за исключением серологических отклонений (антитела к двухцепочечной ДНК [dsDNA], гипокомплементемия).

Заболевание кожи от умеренной до тяжелой степени, что отражалось значением показателя активности, представляющего собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки, составляющим 10 или больше.

Артрит от умеренной до тяжелой степени, что отражалось количеством активных суставов, составляющим 8 или больше болезненных и/или припухших суставов.

Классификация IFNGS I типа при скрининге была определена центральной лабораторией посредством теста на основе количественной полимеразной цепной реакции с ДНК, выделенной из цельной крови, с аналитически валидированными 4 генами (IFI27, IFI44, IFI44L, RSAD2) (Furie R, Arthritis Rheum 2017; 69(2): 376-86; Yao Y, et al. Arthritis Res Ther 2010; 12 Suppl 1: S6). На основе результатов фармакокинетического/фармакодинамического моделирования 2-й фазы и профиля соотношения пользы и риска в качестве терапевтической дозировки была выбрана дозировка 300 мг анифролумаба; дозировка 150 мг была включена для выяснения зависимости ответа от дозы. Инфузии осуществляли один раз в 4 недели до недели 48 с окончательными оценками на неделе 52.

Первичной оценкой эффективности была разница в процентах пациентов, получающих 300 мг анифролумаба или плацебо, у которых к неделе 52 были достигнуты ответы согласно индексу ответа пациента с SLE на лечение (SRI)(4)³⁰. Ответ согласно SRI(4) представляет собой ориентировочную оценку, определяемую как снижение SLEDAI-2K на 4 балла или больше, меньше 1 нового показателя по категории А согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или меньше 2 новых показателей по категории В согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов, повышение PGA на менее чем 0 3 балла по сравнению с исходным уровнем, отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений и отсутствие прекращения лечения исследуемым продуктом.

Основные вторичные конечные точки были подвергнуты коррекции с учетом множественности сравнений и предусматривали проценты пациентов с ответами согласно SRI(4) на неделе 52 в подгруппе с высокими результатами теста в отношении IFNGS; устойчивое снижение дозировки OCS до 7,5 мг/сутки или меньше с недели 40 до недели 52 среди пациентов с дозировкой 10 мг/сутки или больше на исходном уровне; снижение активности согласно индексу распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI)³¹ на 50% или больше к неделе 12 у пациентов с CLASI 10 или больше на исходном уровне и ответы согласно SRI(4) на неделе 24; а также значения годовой частоты обострений до недели 52 (1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или больше или 2 новых показателя по категории В согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или больше по сравнению с предыдущим визитом³²).

Предварительно определенные вторичные конечные точки, не подвергнутые коррекции с учетом множественности сравнений, предусматривали следующее: ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) на неделе 52, более высокие пороги SRI на неделе 52 (5-9), изменение общей оценки врача (PGA) по сравнению с исходным уровнем до недели 52, изменение SLEDAI-2K по сравнению с исходным уровнем до недели 52, изменение общего показателя согласно BILAG, снижение показателя активности CLASI на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем до недели 52 и снижение значений количества активных суставов (снижение на 50% или больше или изменение количества суставов по сравнению с исходным уровнем до недели 52). Кроме того, на неделе 52 оценивали ответы согласно SRI(4) в группе 150 мг анифролумаба.

Оценки безопасности предусматривали нежелательные явления, лабораторные оценки и показатели жизненно важных функций. Посредством анализа 21 гена оценивали фармакодинамическую нейтрализацию IFNGS I типа. Измеряли уровни антител к dsDNA, C3, C4, CH50 и антител к лекарственным средствам (ADA).

Анализы эффективности предусматривали пациентов, которые были рандомизированы и получали 1 дозу исследуемого средства лечения или больше; пациентов анализировали согласно рандомизированному лечению (модифицированная группа пациентов, начавших лечение). В ходе запланированных анализов эффективности сравнивали 300 мг анифролумаба с плацебо. В качестве первичной конечной точки сравнивали ответы согласно SRI(4) на 300 мг анифролумаба и плацебо на неделе 52 с применением стратифицированного теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (CMH) с теми же факторами стратификации, которые использовали при рандомизации. Для коррекции по факторам стратификации в способе CMH используется средневзвешенное значение по стратам специфических для страт различий в пропорциях, где страты определяются на основе 8 возможных комбинаций 3 факторов. Основные вторичные конечные точки

анализировали сходным образом, за исключением частоты обострений, которую анализировали с применением модели отрицательной биномиальной регрессии. Для контроля на уровне 0,05 частоты ошибок I типа с поправкой на эффект множественных сравнений по первичным и основным вторичным конечным точкам использовали взвешенную процедуру Холма с предопределенными весовыми коэффициентами. Данная процедура позволяла разделить альфу 0,05 согласно предопределенным значениям веса и после отклонений от первоначальной нулевой гипотезы повторно использовать соответствующую альфу пропорционально данным значениям веса.

Значения частоты ответа согласно SRI(4) сравнивали для 150 мг анифролумаба относительно плацебо с применением описанной ранее стратегии анализа согласно CMH. Исходы, которые представляли собой непрерывные переменные, моделировали с применением повторных измерений и поправки на значение на исходном уровне, группы лечения, визита, взаимодействия с эффектом фактора лечения в зависимости от визита и факторов стратификации.

Правила, определяющие лекарственные препараты для ограниченного применения, определяли проспективно и включали в конечные точки эффективности. Первоначальные правила, использованные для классификации пациентов, отвечающих на лечение, основанные на применении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), не соответствовали цели по протоколу и не позволяли надлежащим образом классифицировать пациентов, которые принимали новое NSAID или получали повышенную дозировку NSAID, как пациентов, не отвечающих на лечение по всем бинарным конечным точкам ответа, даже если применение NSAID было временным или имело место в начале испытания, длившегося 1 год. Данные правила не оказывали никакого влияния на проведение исследования (т.е. не влияли на медицинские решения, лечение пациентов или сбор данных; они влияли только на анализ данных). После раскрытия данных группа экспертов по SLE и спонсор оценивали клиническую целесообразность всех правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения и пересматривали их. Основные анализы повторяли (апостериорный анализ) с применением измененных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения и сопоставляли с результатами первоначальных анализов. Проводили дополнительный апостериорный анализ для изучения времени до первого ответа согласно BICLA, сохраняющегося до недели 52, с применением модели пропорциональных рисков Кокса.

Первоначальные правила применения лекарственных препаратов для ограниченного применения указывали на то, что начало нового введения или повышения доз противомаларийных средств и/или иммуносупрессантов через 1 день приводило к классификации всех участников как пациентов, не отвечающих на лечение (NR), в ходе всех последующих оценок эффективности. В случае кортикостероидов применяли следующие критерии:

дозировки, превышающие определенный протоколом максимум в любой момент времени, всегда приводили к классификации участников как NR после получения в ходе всех последующих оценок эффективности.

Пациентов, получающих более одной ударной дозы стероида в течение первых 12 недель лечения или нарушивших любой из критериев, определяющих введение ударной дозы и постепенное снижение дозы, классифицировали как NR при последующих оценках эффективности, независимо от причины приема ударной дозы (связанная с SLE активность или не связанная с SLE активность).

С недели 12 до недели 40 для лечения симптомов, не связанных с SLE, было разрешено введение только одной ударной дозы стероида. Пациентов, нарушающих данный критерий, классифицировали как NR при последующих оценках эффективности.

Повышения доз после недели 40 приводили к классификации как NR при последующих оценках эффективности.

Пациентов классифицировали как NR при всех последующих оценках эффективности в случае приема NSAIDS.

Общее назначение пересмотренных правил применения лекарственных препаратов, использованных в апостериорном анализе, заключалось в том, чтобы согласовать правила применения лекарственных препаратов с клинически целесообразным применением в начале испытания с более строгой интерпретацией ближе к первичной конечной точке. Данный пересмотр позволял предотвратить в случае клинически целесообразного применения лекарственного препарата в начале испытания классификацию участника как пациента, не отвечающего на лечение (NR), на неделе 52, при этом обеспечивая, что если пациенты принимали лекарственные препараты, которые могут исказить оценку эффективности на неделе 52, их бы классифицировали как NR на неделе 52. В случае противомаларийных средств и/или иммуносупрессантов повышение дозы (или начало нового введения) в любой момент времени приводило к оценочному статусу NR на всем протяжении испытания. В случае кортикостероидов для перорального применения применяли следующие критерии:

дозировки, превышающие определенную протоколом максимальную дозировку в любой момент времени, всегда приводили к классификации участника как NR после получения.

До недели 12 были разрешены прием одной ударной дозы стероида и постепенное снижение дозы; несоблюдение данного условия приводило к классификации участника как NR в течение последующих

12 недель.

Как правило, дозировки, превышающие дозировки на исходном уровне, не были разрешены с недели 12 до недели 40; превышение дозировки на исходном уровне приводило к классификации участника как NR в ходе оставшейся части испытания.

После недели 40 дозировки, превышающие дозировку на неделе 40, или применение кортикостероидов для местного применения, характеризующихся степенью активности от умеренной до высокой, приводили к классификации участника как NR.

В случае NSAID начало приема нового NSAID в пределах 14 дней от недели 52 и задокументированное применение за день до оценки на неделе 52 приводили к классификации участника как NR при визите на неделе 52. Применение NSAID до недели 50 не приводило к классификации участника как NR.

Рандомизации подвергали 457 пациентов (300 мг анифролумаба, n равняется 180; 150 мг, n равняется 93; плацебо, n равняется 184). Достижение ответа согласно SRI(4) на неделе 52 было сходным для 300 мг анифролумаба (36,2%, 65/180) и плацебо (40,4%, 74/184; P равняется 0,41) (фиг. 1A; табл. 1). Сходным образом, в случае SRI(4) на неделе 24 и SRI(4) у пациентов с высоким IFNGS группы анифролумаба и плацебо не различались. У пациентов с дозировкой OCS на исходном уровне, составляющей 10 мг/сутки или больше, устойчивое снижение дозировки до 7,5 мг/сутки или меньше было достигнуто у 41,0% (42/103) в случае 300 мг анифролумаба и у 32,1% (33/102) в случае плацебо (разница 8,9 [95% CI: -4,1, 21,9]). У пациентов с активностью согласно CLASI, составляющей 10 или больше на исходном уровне, снижение CLASI на 50% или больше на неделе 12 было достигнуто у 41,9% (24/58) пациентов, принимающих 300 мг анифролумаба, и у 24,9% (14/54) пациентов, принимающих плацебо (разница 17,0 [95% CI: (-0,3, 34,3)]). Значения годовой частоты обострений составляли 0,60 в случае анифролумаба и 0,72 в случае плацебо (соотношение частот 0,83 [95% CI: (0,60, 1,14)]). Ответ согласно комплексной оценке волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки был достигнут у 37,1% (67/180) пациентов, получающих 300 мг анифролумаба, по сравнению с 27,0% (49/184) в случае плацебо (разница 10,1 [95% доверительный интервал (CI): 0,6, 19,7]).

Таблица 1

Первичные, основные вторичные и дополнительные вторичные исходы эффективности, в том числе исходы, проанализированные с помощью измененных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения для определения отсутствия ответа

Конечная точка	Предварительно заданный анализ				Анализ с измененными правилами применения лекарственных препаратов для ограниченного применения			
	Плацебо (n равняется 184)	300 мг анифролумаба (n равняется 180)	Разница (95% CI) ^a	Номинальное значение Р-значение	Плацебо (n равняется 184)	300 мг анифролумаба (n равняется 180)	Разница (95% CI) ^a	Номинальное значение Р-значение
	Первичные и основные вторичные исходы							
SRI(4) на нед. 52, n/N (%) [†]	74/184 (40,4)	65/180 (36,2)	-4,2 (-14,2, 5,8) P=0,41 [‡]	0,41	79/184 (43,0)	84/180 (46,9)	3,9 (-6,3, 14,1)	0,455
SRI(4) на нед. 52 у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS, n/N (%) [§]	59/151 (39,3)	53/148 (35,9)	-3,4 (-14,4, 7,6)	0,55	63/151 (41,8)	71/148 (48,2)	6,4 (-4,8, 17,7)	0,261

SRI(4) на нед. 24, n/N (%) [§]	75/184 (40,9)	74/180 (41,5)	0,6 (-9,4, 10,6)	0,905	79/184 (43,1)	83/180 (46,4)	3,3 (- 6,7, 13,4)	0,515
Устойчивое снижение дозы OCS до целевого значения на нед. 52, n/N (%) ^{§,†}	33/102 (32,1)	42/103 (41,0)	8,9 (-4,1, 21,9)	0,180	33/102 (32,1)	50/103 (48,8)	16,7 (3,5, 29,8)	0,013
Снижение показателя активности CLASI на 50% или больше с BL до нед. 12, n/N (%) ^{§,†}	14/54 (24,9)	24/58 (41,9)	17,0 (- 0,3, 34,3)	0,054	14/54 (24,9)	25/58 (43,6)	18,7 (1,4, 36,0)	0,034
Годовая частота обострений до нед. 52 ^{§,††, †††}	0,72	0,60	0,83 (0,60, 1,14)	0,258	0,72	0,60	0,83 (0,60, 1,14)	0,258
Дополнительные исходы заболевания								
Ответ согласно BICLA на нед. 52, n/N (%)	49/184 (27,0)	67/180 (37,1)	10,1 (0,6, 19,7)	N/A	54/184 (29,6)	83/180 (46,1)	16,4 (6,7, 26,2)	N/A
SRI(5) на нед. 52, n/N (%)	55/184 (30,2)	54/179 (30,2)	0 (-9,5, 9,6)	N/A	58/184 (31,7)	72/179 (40,4)	8,6 (- 1,2, 18,5)	N/A
SRI(6) на нед. 52, n/N (%)	55/184 (30,2)	51/179 (28,6)	-1,6 (- 11,1, 7,8)	N/A	58/184 (31,7)	69/179 (38,7)	7,0 (- 2,8, 16,8)	N/A
SRI(7) на нед. 52, n/N (%)	29/176 (16,5)	37/173 (21,6)	5,1 (-3,7, 13,8)	N/A	31/176 (17,6)	50/173 (29,0)	11,5 (2,4, 20,6)	N/A
SRI(8) на нед. 52, n/N (%)	26/174 (14,9)	36/173 (21,0)	6,1 (-2,5, 14,7)	N/A	29/174 (16,5)	49/173 (28,5)	11,9 (2,9, 21,0)	N/A
Изменение PGA с BL до нед. 52, среднее значение, определенное методом LS (SE) ^{§§}	n=149 -0,89 (0,052)	n=143 -1,11 (0,053)	-0,22 (- 0,36, - 0,08)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Изменение SLEDAI-2K с BL до нед. 52, среднее значение, определенное методом LS	n=149 -5,3 (0,33)	n=143 -6,0 (0,34)	-0,7 (- 1,6, 0,2)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

(SE) ^{§§}									
Изменение общего показателя согласно BILAG с BL до нед. 52, среднее значение	-10,7								
(SD) ^{§§}	(7,72)	-13,0 (8,01)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Снижение показателя активности CLASI на 50% или больше с BL до нед. 52, n/N (%) [†]	23/54 (43,1)	33/58 (57,3)	14,2 - (- 3,7, 3,7, 32,2)	N/A	24/54 (44,6)	38/58 (66,0)	21,4 (3,7, 39,1)	N/A	
Снижение количества активных (припухших и болезненных) суставов на 50% или больше на нед. 52, n/N (%) ^{**}	22/68 (32,3)	33/70 (47,0)	14,7 (- 1,4, 30,8)	N/A	22/68 (32,3)	37/70 (53,0)	20,7 (4,7, 36,7)	N/A	
Изменение количества активных суставов (припухших и болезненных) с BL до нед. 52, среднее значение, определенное методом LS (SE) ^{§§}	n=150 -4,8 (0,24)	n=142 -5,2 (0,24)	-0,4 (- 1,0, 0,2)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

* Что касается значений количества пациентов, отвечающих на лечение, разница в значениях частоты ответа и ассоциированных с ними 95% CI была средневзвешенной и рассчитывалась с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля.

[†] Первичная конечная точка. Ответ согласно SRI(4) определяли как снижение показателя SLEDAI-2K на 4 балла или больше, меньше 1 нового показателя по категории А согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или меньше 2 новых показателей по категории В согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов, повышение показателя PGA на менее чем 0 3 балла (10%) по сравнению с исходным уровнем, а также отсутствие прекращения лечения исследуемым продуктом и отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенного протоколом порогового значения.

[‡] Поскольку первичная конечная точка не была статистически значимой, согласно плану предварительно заданного анализа все остальные сравнения были незначимыми.

[§] Основная вторичная конечная точка.

[†] У пациентов с дозой OCS, составляющей 10 мг/сутки или больше на исходном уровне (преднизон или эквивалент).

[‡] У пациентов с показателем активности CLASI, составляющим 10 или больше на исходном уровне.

^{**} У пациентов с 8 или более припухшими и 8 или более болезненными суставами на исходном уровне.

^{††} Обострение определяли как 1 новый пункт А согласно BILAG-2004 или больше или 2 новых пункта В согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с предыдущим визитом (т.е. ухудшение с показателя Е, D или С до показателя В в по меньшей мере в двух системах органов или ухудшение с показателя Е, D, С или В до показателя А в любой одной системе органов по сравнению с предыдущим визитом).

^{‡‡} Расчет частоты обострения не предусматривал лекарственные препараты для ограниченного при-

менения; следовательно, значения для предварительно заданного и апостериорного анализов являются одинаковыми.

§§ Моделировали с применением повторных измерений и поправки на значение на исходном уровне, группы лечения, визита, взаимодействия с эффектом фактора лечения в зависимости от визита и факторов стратификации.

Сокращения: BICLA означает комплексную оценку волчанки на основе BILAG; BILAG означает Британскую группу по оценке волчанки; BL означает исходный уровень; CI означает доверительный интервал; CLASI означает индекс распространенности и тяжести кожной красной волчанки; IFNGS означает профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; LS означает метод наименьших квадратов; N/A означает отсутствие данных; OCS означает кортикостероиды для перорального применения; PGA означает общую оценку врача; SD означает стандартное отклонение; SE означает стандартную ошибку; SLEDAI-2K означает индекс активности заболевания системной красной волчанкой 2000; SRI означает индекс ответа пациента с системной красной волчанкой на лечение; нед. означает неделю.

В субпопуляции с высокими результатами теста в отношении IFNGS (375/457, 82,1% исследуемой популяции) ответы согласно SRI(4) на неделе 52 были сходными у пациентов, получающих 300 мг анифролумаба (35,9%, 53/148) и плацебо (39,3%, 59/151; разница -3,4 [95% CI: -14,4, 7,6]).

Среди пациентов, получающих преднизон или эквивалент при 10 мг/сутки или больше при рандомизации, у численно большего процента пациентов в группе 300 мг анифролумаба (41,0%, 42/103) по сравнению с группой плацебо (32,1%, 33/102), было достигнуто снижение дозировки OCS до целевого значения (7,5 мг/сутки или меньше), которое сохранялось с недели 40 по неделю 52 (разница 8,9 [95% CI: -4,1, 21,9]) (фиг. 3А и 3В). Среди пациентов с показателями активности CLASI, составляющими 10 или больше на исходном уровне, снижение на 50% или больше на неделе 12 было достигнуто у 41,9% (24/58) в группе 300 мг анифролумаба по сравнению с 24,9% (14/54) в группе плацебо (разница 17,0 [95% CI: -0,3, 34,3]) (фиг. 1С, табл. 1). Результаты определения SRI(4) на неделе 24 были сходными с результатами на неделе 52. Годовая частота обострений при определении на основе BILAG была численно ниже в случае анифролумаба, чем в случае плацебо (0,60 по сравнению с 0,72 соответственно; соотношение частот 0,83 [95% CI: 0,60, 1,14]).

Дополнительные вторичные измерения улучшения в отношении заболевания показаны в нижней части табл. 1. Ответ согласно BICLA, строгому параметру комплексной общей оценки заболевания, был достигнут у численно большего количества пациентов на неделе 52 в группе 300 мг анифролумаба (37,1%, 67/180), чем в группе плацебо (27,0%, 49/184; разница 10,1 [95% CI: 0,6, 19,7]; фиг. 1Е, табл. 1). Хотя ответы согласно SRI(4) казались сходными среди групп лечения, более высокие пороговые значения SRI немного чаще свидетельствовали в пользу анифролумаба (табл. 1). Общие показатели как согласно SLEDAI-2K, так и согласно BILAG характеризовались большим численным изменением по сравнению с исходным уровнем до недели 52 в группе анифролумаба, чем в группе плацебо (табл. 1). Аналогичным образом, численно большее улучшение показателей PGA имело место в группе анифролумаба по сравнению с группой плацебо (изменение среднего значения, определенного методом LS, по сравнению с исходным уровнем составляет -1,11 [SE равняется 0,053] и -0,89 [SE равняется 0,052] соответственно, разница -0,22 [95% CI: -0,36, -0,08]). Численные различия в пользу анифролумаба также наблюдали в случае дополнительных показателей CLASI и 2 других измерений количества суставов (табл. 1).

В группе 150 мг анифролумаба ответы согласно SRI(4) на неделе 52 были сходны с таковыми в группе плацебо (37,6% [35/93] и 40,4% [74/184] соответственно; разница -2,6 [95% CI: -14,7, 9,6]). Дополнительные исходы эффективности для группы 150 мг анифролумаба представлены в табл. 2.

Таблица 2

Группа 150 мг анифролумаба: исходы эффективности, в том числе исходы, определенные с применением предварительно заданных и измененных правил определения отсутствия ответа по причине применения лекарственных препаратов для ограниченного применения

Конечная точка*	Предварительно заданный анализ	Анализ с измененными правилами применения лекарственных препаратов для ограниченного применения
	150 мг анифролумаба (n равняется 93)	150 мг анифролумаба (n равняется 93)
SRI(4) на нед. 52, n/N (%)†	35/93 (37,6)	45/93 (48,4)
SRI(4) на нед. 52 у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS, n/N (%)	30/76 (39,5)	40/76 (52,6)
SRI(4) на нед. 24, n/N (%)	34/93 (36,6)	40/93 (43,1)
Устойчивое снижение дозы OCS до целевого значения на нед. 52, n/N (%)‡	17/48 (35,2)	24/48 (49,6)
Снижение показателя активности CLASI на 50% или больше с BL до нед. 12, n/N (%)§	15/30 (50)	16/30 (53,3)
Годовая частота обострений до нед. 52 (95% CI)¶	0,62 (0,44, 0,87)	0,62 (0,44, 0,87)
Ответ согласно BICLA на нед. 52, n/N (%)	27/93 (29,0)	35/93 (37,7)
SRI(5) на нед. 52, n/N (%)	29/93 (31,2)	39/93 (42,0)
SRI(6) на нед. 52, n/N (%)	28/93 (30,1)	36/93 (38,7)
SRI(7) на нед. 52, n/N (%)	23/85 (27,0)	29/85 (34,0)
SRI(8) на нед. 52, n/N (%)	21/85 (24,6)	27/85 (31,6)
Изменение PGA с BL до нед. 52, среднее значение, определенное методом LS (SE)†	n=77 -1,07 (0,072)	N/A
Изменение SLEDAI-2K с BL до нед. 52, среднее значение, определенное методом LS (SE)§§	n=78 -5,5 (0,46)	N/A
Изменение общего показателя согласно BILAG с BL до нед. 52, среднее значение (SD)§§	n=78 -11,0 (8,43)	N/A
Снижение показателя активности CLASI на 50% или больше с BL до нед. 52 у пациентов с показателем CLASI, составляющим 10 или больше на BL, n/N (%)§	12/30 (40,0)	N/A
Снижение количества активных (припухших и болезненных) суставов на 50% или больше на нед. 52, n/N (%)**	17/36 (47,6)	21/36 (59,1)
Изменение количества активных суставов с BL до нед. 52, среднее значение, определенное методом LS (SE)†	n=78 -5,3 (0,32)	N/A

* Что касается значений количества пациентов, отвечающих на лечение, разница в значениях частоты ответа и ассоциированных с ними 95% CI была средневзвешенной и рассчитывалась с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля.

† Ответ согласно SRI(4) определяли как снижение показателя SLEDAI-2K на 4 балла или больше, меньше 1 нового показателя по категории А согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или меньше 2 новых показателей по категории В согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов, повышение показателя PGA на менее чем 0 3 балла (10%) по сравнению с исходным уровнем, а также отсутствие прекращения лечения исследуемым продуктом и отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенного протоколом порогового значения.

‡ У пациентов с дозой OCS, составляющей 10 мг/сутки или больше на исходном уровне (преднизон или эквивалент).

§ У пациентов с показателем активности CLASI, составляющим 10 или больше на исходном уровне.

¶ Обострение определяли как 1 новый пункт А согласно BILAG-2004 или больше или 2 новых пункта В согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с предыдущим визитом (т.е. ухудшение с показателя Е, D или С до показателя В в по меньшей мере в двух системах органов или ухудшение с показателя Е, D, С или В до показателя А в любой одной системе органов по сравнению с предыдущим визитом).

** Расчет частоты обострения не предусматривал лекарственные препараты для ограниченного применения; следовательно, значения для предварительно заданного и апостериорного анализов являются

одинаковыми.

** У пациентов с 8 или более припухшими и 8 или более болезненными суставами на исходном уровне.

Сокращения: BICLA означает комплексную оценку волчанки на основе BILAG; BILAG означает Британскую группу по оценке волчанки; BL означает исходный уровень; CI означает доверительный интервал; CLASI означает индекс распространенности и тяжести кожной красной волчанки; IFNGS означает профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; OCS означает кортикостероиды для перорального применения; PGA означает общую оценку врача; SLEDAI-2K означает индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000; SRI означает индекс ответа пациента с системной красной волчанкой на лечение; нед. означает неделю.

В предварительно заданном анализе SRI(4) первоначальные правила применения лекарственных препаратов для ограниченного применения позволяли классифицировать примерно 8% исследуемой популяции как пациентов, не отвечающих на лечение, по причине введения новой или повышенной дозы NSAID. Применение апостериорно измененных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения снижало количество пациентов, классифицированных как пациенты, не отвечающие на лечение, на данной основе (табл. 1, правая панель). Достижение первичной конечной точки, SRI(4), было численно выше при данных правилах, но разница в значениях частоты ответа между анифролумабом и плацебо оставалась сходной (300 мг анифролумаба: 46,9%; плацебо: 43,0%; разница 3,9 [95% CI: -6,3, 14,1]; фиг. 1B, табл. 1). Схожие паттерны наблюдали в случае ответа согласно SRI(4) на неделе 24 и согласно SRI(4) на неделе 52 в подгруппе с высоким IFNGS.

У пациентов, получающих преднизон или эквивалент при 10 мг/сутки или больше при рандомизации, устойчивое снижение дозы OCS до 7,5 мг/сутки или меньше было достигнуто у большего количества пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом (48,8%, 50/103), по сравнению с плацебо (32,1%, 33/102; разница 16,7 [95% CI: 3,5, 29,8]; табл. 1; фиг. 3). Ответы согласно CLASI в предварительно определенной подгруппе пациентов были более частыми у пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом (43,6%, 25/58), чем у пациентов, получающих плацебо (24,9%, 14/54; разница 18,7 [95% CI: 1,4, 36,0]; фиг. 1D, табл. 1).

Хотя ответы согласно SRI(4) были сходными в группах лечения, большие различия наблюдали между анифролумабом и плацебо при применении модифицированных SRI, которые включали более высокие пороговые значения ответа согласно SLEDAI-2K (табл. 1). Например, ответ согласно SRI(7) был достигнут у 29,0% пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, по сравнению с 17,6% пациентов, получающих плацебо (разница 11,5 [95% CI: 2,4, 20,6]). Ответы согласно BICLA были достигнуты у численно большего количества пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом (46,1%), по сравнению с плацебо (29,6%; разница 16,4 [95% CI: 6,7, 26,2]; фиг. 1F, табл. 1). Различия во времени до достижения устойчивых ответов согласно BICLA позволяли предположить, что у пациентов, получающих анифролумаб, вероятность достижения ответа, который был устойчивым до недели 52, была на 93% выше, чем у пациентов, получающих плацебо (соотношение рисков 1,93; 95% CI: 1,38, 2,73; фиг. 2A). Дополнительные конечные точки для ответов со стороны кожи и суставов также характеризовались численно большими улучшениями в группе анифролумаба (табл. 1). Например, улучшения в отношении количества суставов на 50% или больше в предварительно определенной подгруппе пациентов чаще встречались при применении анифролумаба (53,0%, 37/70), чем при применении плацебо (32,3%, 22/68; разница 20,7 [95% CI: 4,7, 36,7]).

У пациентов с высокими фармакодинамическими профилями IFN I типа на исходном уровне (кратность изменения больше 2), которые получали 300 мг анифролумаба, нейтрализация IFNGS наблюдалась на ранних стадиях лечения (медианный процент профиля на исходном уровне на неделе 12, 12,6% [медианное абсолютное отклонение равняется 6,5], т.е. супрессия IFNGS на 87,4%) и сохранялась до недели 52 (фиг. 2B). Нейтрализацию IFNGS не наблюдали при применении плацебо и минимальную супрессию наблюдали при применении 150 мг анифролумаба. Уровни антител к dsDNA и уровни C3 характеризовались тенденцией к нормализации при лечении с применением 300 мг анифролумаба (табл. 3; фиг. 4A-4B). Проценты пациентов, которые были ADA-отрицательными на исходном уровне и ADA-положительными в любой момент времени после исходного уровня, были небольшими и сходными среди групп лечения (300 мг анифролумаба, 5/164 пациентов [3,0%]; плацебо, 7/171 пациентов [4,1%]). Количество пациентов, которые были постоянно ADA-положительными (определенными как ADA-отрицательные на исходном уровне и ADA-положительные по 2 оценкам или больше с 16 неделями или больше между первым и последним положительным тестом), составляли 3/164 (1,8%) в группе 300 мг анифролумаба и 4/171 (2,3%) в группе плацебо.

У большего процента пациентов было выявлено по меньшей мере одно нежелательное явление в группах 300 мг и 150 мг анифролумаба (161/180, 89,4% и 79/93, 84,9% соответственно) по сравнению с группой плацебо (144/184, 78,3%). Значения частоты серьезных нежелательных явлений были сходными во всех группах лечения, при этом ни одно из явлений не было преобладающим.

Таблица 3
 Супрессия профиля экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона,
 иммунные биомаркеры и результаты определения иммуногенности

Биомаркер*	Плацебо (n равняется 184)	150 мг анифролумаба (n равняется 93)	150 мг анифролумаба (n равняется 180)
Процент фармакодинамического профиля 21 гена, находящегося под контролем IFN, на исходном уровне у пациентов с повышенным PD профилем 21 гена на исходном уровне	n=114	n=56	n=97
Среднее значение (SD)	115.343 (136.4202)	122.841 (349.6918)	30.322 (55.6731)
Медианное значение (минимум, максимум)	89.178 (3.80, 1304.72)	63.216 (4.82, 2656.28)	11.771 (0.99, 324.75)
Изменение уровня антител к dsDNA по сравнению с BL у пациентов с повышенным уровнем антител к dsDNA на исходном уровне, ед./мл	n=62	n=35	n=62
Среднее значение (SD)	-6.6 (-1090.17, 2299.00)	-101.4 (525.87)	-63.8 (158.28)
Медианное значение (минимум, максимум)		-21.0 (-2026.52, 1702.60)	-19.6 (-1101.07, 72.10)
Изменение концентрации комплемента по сравнению с BL у пациентов с аномальными уровнями комплемента на исходном уровне	n=49	n=29	n=48
C3, г/л	0.0381 (0.16987)	0.1099 (0.21515)	0.1505 (0.16111)
Среднее значение (SD)	0.0410 (-0.311, 0.392)	0.0760 (-0.195, 0.604)	0.1305 (-0.176, 0.796)
Медианное значение (минимум, максимум)	n=30	n=15	n=28
C4, г/л	0.0255 (0.04803)	0.0173 (0.03976)	0.0236 (0.02889)
Среднее значение (SD)	0.0125 (-0.013, 0.229)	0.0030 (-0.027, 0.120)	0.0190 (-0.015, 0.118)
Медианное значение (минимум, максимум)	n=8	n=12	n=12
CH50, единиц CH50	104.9 (84.50)	114.6 (102.81)	130.3 (114.48)
Среднее значение (SD)	89.0 (20, 235)	93.5 (-43, 348)	112.5 (-23, 380)
Медианное значение (минимум, максимум)			
ADA-положительный в любой визит, n/N (%)	15/184 (8,2)	7/93 (7,5)	17/179 (9,5)
ADA-положительный только после исходного уровня, n/N (%)	7/171 (4,1)	2/85 (2,4)	5/164 (3,0)
Постоянно ADA-положительный,† n/N (%)	4/171 (2,3)	0/85	3/164 (1,8)

* Измерено на нед. 52, если не указано иное.

† Индуцированные лечением ADA, выявленные при двух или более оценках (с 16 неделями или больше между первым и последним положительным результатом), или выявленные при последней оценке (у пациентов, которые являются ADA-отрицательными на исходном уровне).

Сокращения: ADA означает антитело к лекарственному средству; BL означает исходный уровень; C3 означает третий компонент системы комплемента; C4 означает четвертый компонент системы комплемента; CH50 означает общие уровни гемолитической активности комплемента; dsDNA означает двухцепочечную ДНК; IFNGS означает профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; SD означает стандартное отклонение, нед. означает неделю.

SRI(4) был выбран в качестве первичной конечной точки в TULIP-1 по причине его широкого применения и положительного исхода в испытании MUSE 2-й фазы по изучению анифролумаба. В TULIP-1 значения частоты ответа согласно SRI(4) не отличались между группами плацебо и анифролумаба; тем не менее, результаты в других конечных точках, в том числе в другой комплексной конечной точке, BICLA, свидетельствуют о клинической пользе анифролумаба. Хотя SRI(4) и BICLA включают одни и те же компоненты, каждая из этих комплексных конечных точек может быть оптимальной в различных ситуациях³³. SRI(4) основан на SLEDAI-2K, для которого требуется полное разрешение проявления, прежде чем изменится показатель пункта. Следовательно, SRI(4) не позволяет зафиксировать частичное разрешение в пределах категории для оценки органов, даже если такое улучшение является клинически значимым³⁴. Напротив, BICLA основан на улучшениях согласно BILAG-2004, посредством которых регистрируются постепенные изменения в категории для оценки органов, и, следовательно, он более чувствителен к выявлению улучшения. Например, сыпь в категории SLEDAI-2K для оценки кожи и слизистых оболочек характеризуется "весом" в 2 балла, что делает невозможным достижение ответа согласно SRI(4) на основе только данного проявления, даже если пациент демонстрирует полное разрешение в отношении сыпи; BICLA, напротив, позволяет фиксировать частичное или полное разрешение в отношении сыпи как ответ, как и в случае CLASI. Еще одно различие между BICLA и SRI заключается в том, что BICLA отражает только клинические улучшения, тогда как ответ согласно SRI(4) может быть дос-

тигнут лишь с серологическими улучшениями. Влияние на серологические результаты с большей вероятностью должно наблюдаться при применении средств терапии, которые более прямо нацеливаются на клетки, продуцирующие антитела.

Потенциал снижения дозы OCS в ходе лечения анифролумабом является особенно важным исходом в TULIP-1. Обычно для лечения SLE используются OCS, несмотря на ряд серьезных неблагоприятных эффектов, ассоциированных с их применением, которые усиливаются при более длительной продолжительности и более высоких дозировках³⁵. В текущем исследовании 48,8% пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, которые принимали высокие дозировки OCS (преднизона или эквивалента при 10 мг/сутки или больше) на исходном уровне, были способны к достижению устойчивого снижения дозировки до целевого значения 7,5 мг/сутки или меньше по сравнению с 32,1% пациентов, получающих плацебо (с применением измененных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения). Заболевания кожи и суставов являются одними из наиболее частых проявлений SLE, как это отражено в популяции из TULIP-1 на исходном уровне, и данные позволяют предположить, что лечение анифролумабом может обеспечить улучшения в отношении обоих данных проявлений. Среди пациентов с более высокой активностью заболевания кожи на исходном уровне (CLASI 10 или больше) у большего количества пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, было достигнуто снижение показателей активности согласно CLASI на 50% или больше, чем у пациентов, подвергавшихся лечению с применением плацебо (44% против 25% соответственно с применением измененных правил применения лекарственных препаратов). Аналогичным образом, среди пациентов с более высокой активностью заболевания суставов на исходном уровне (8 или больше припухших и 8 или больше болезненных суставов) у большего числа пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, было достигнуто снижение количеств припухших и болезненных суставов на 50% или больше, чем у пациентов, подвергавшихся лечению с применением плацебо (53% против 33% соответственно с применением измененных правил применения лекарственных препаратов).

Несмотря на то что в испытании не достигнута его первичная конечная точка, SRI(4), применение 300 мг анифролумаба приводило к численным улучшениям по сравнению с плацебо в достижении нескольких других глобальных и органоспецифических конечных точек, включая BICLA, индекс распространенности и тяжести кожной красной волчанки (CLASI), количество суставов и постепенное снижение дозы кортикостероида.

Пример 2. Эффективность и безопасность анифролумаба при активной системной красной волчанке.

В TULIP-2, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании 3-й фазы, оценивали эффективность и безопасность внутривенного введения 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо (1:1) один раз в 4 недели в течение 48 недель у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени независимо от лечения при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи (SOC). Первичной конечной точкой был ответ согласно BICLA на неделе 52. SOC было стабильным, за исключением обязательных попыток постепенного снижения дозы кортикостероида для перорального применения (OCS) до 7,5 мг/сутки эквивалента преднизона или меньше для пациентов, получающих 10 мг/сутки в начале исследования.

Возраст пациентов составлял 18-70 лет, и пациенты соответствовали критериям классификации SLE согласно Американской коллегии ревматологов³⁶. Пациенты страдали SLE от умеренной до тяжелой степени по результатам измерения согласно SLEDAI 2000 (показатель SLEDAI-2K³⁷ составляет 6 или больше (с исключением баллов, связанных с лихорадкой, головной болью при волчанке или органическим мозговым синдромом) и клиническому показателю SLEDAI-2K, составляющему 4 или больше (с исключением баллов по результатам лабораторных исследований). Они также характеризовались тяжелой активностью заболевания в 1 органе или больше или умеренной активностью в 2 органах или больше (по результатам измерений согласно BILAG-2004³⁸), 1 пунктом А согласно показателям для оценки органов или больше или 2 пунктами В согласно показателям для оценки органов или больше³⁹ и общей активностью заболевания, составляющей 1 или больше, согласно общей оценке врача (PGA) с применением аналоговой шкалы от 0 (отсутствие заболевания) до 3 (тяжелое заболевание). При скрининге пациенты были сероположительными в отношении антинуклеарных антител, антител к двухцепочечной ДНК (антител к dsDNA) или антител к антигену Смита и получали стабильное лечение при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи (SOC) при SLE с применением по меньшей мере 1 из следующего: преднизона или эквивалента, противомаларийного средства, азатиоприна, мизорибина, мофетила микрофенолата/микрофеноловой кислоты или метотрексата. Классификация профилей экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа (IFNGS), при скрининге была определена центральной лабораторией посредством теста на основе количественной полимеразной цепной реакции с ДНК, выделенной из цельной крови, с аналитически валидированными 4 генами (IFI27, IFI44, IFI44L, RSAD2)⁴⁰. Исключали пациентов с активным волчаночным нефритом тяжелой степени или нейропсихиатрической SLE.

Для обеспечения исследуемому продукту достаточного времени для получения клинической пользы авторам настоящего изобретения было разрешено вводить 1 ударную дозу кортикостероидов с постепенным снижением дозы с недели 0 (дня 1) до недели 12 при повышенной активности заболевания

SLE/активности, не связанной с SLE. Пациенты, получавшие более 1 ударной дозы стероида и с постепенным снижением дозы с недели 0 (дня 1) до недели 12 или нарушившие любой из вышеперечисленных критериев, могли продолжать участие в исследовании, но их считали пациентами, не отвечающими на лечение, в ходе последующих оценок активности заболевания, независимо от того, была ли введена ударная доза OCS по причине повышенной активности SLE или по причинам, не связанным с SLE. С недели 12 до недели 40 не было разрешено повышение дозы кортикостероида при повышенной активности SLE. Пациент, получающий дозу стероида, превышающую его или ее дозу на неделе 0 (день 1), мог продолжать участие в исследовании, но считался пациентом, не отвечающим на лечение, при последующих оценках активности заболевания. После недели 40 повышение дозы OCS не допускалось (за исключением контроля АЕ или в качестве профилактики надпочечниковой недостаточности). Пациенты, которые получали повышенную дозу OCS после недели 40, считались пациентами, не отвечающими на лечение, при последующих оценках активности заболевания.

Начиная с недели 8 и вплоть до недели 40 были необходимы попытки постепенного снижения дозы стероида до дозы OCS, составляющей 7,5 мг/сутки или меньше, у всех пациентов с дозой OCS, составляющей 10,0 мг/сутки или больше на исходном уровне, если имело место соответствие по меньшей мере 1 из следующих критериев: активность согласно SLEDAI-2K, которая ухудшалась по сравнению с исходным уровнем в основных системах органов (почечная, центральная нервная система, сердечно-легочная, васкулит, лихорадка, тромбоцитопения, или гемолитическая анемия, или желудочно-кишечная активность).

Недавно пораженная (пораженные) система (системы) органов, исходя из индекса активности заболевания системной красной волчанки 2000 (SLEDAI-2K), за исключением серологических отклонений (антитела к двухцепочечной ДНК [dsDNA], гипокомплементемия).

Заболевание кожи от умеренной до тяжелой степени, что отражалось значением показателя активности, представляющего собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки, составляющим 10 или больше.

Артрит от умеренной до тяжелой степени, что отражалось количеством активных суставов, составляющим 8 или больше болезненных и/или припухших суставов.

Первичной оценкой эффективности была разница между процентами пациентов, достигших ответа согласно BICLA на неделе 52 в группах 300 мг анифролумаба и плацебо. Ответ согласно BICLA определяется как все из (i) снижения всей активности заболевания от умеренной до тяжелой степени на исходном уровне (А или В согласно BILAG-2004) до более низких уровней (В/С/Д или С/Д соответственно) и отсутствие ухудшения в других системах органов (определяемое как ≥ 1 новый пункт А согласно BILAG-2004 или ≥ 2 новых пункта В согласно BILAG-2004); (ii) подтверждения отсутствия ухудшения активности заболевания, измеренного с помощью SLEDAI-2K (отсутствие повышения по сравнению с исходным уровнем); (iii) повышения PGA на 0,3 балла или больше по сравнению с исходным уровнем; (iv) отсутствия применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений и (v) отсутствия прекращения приема исследуемого продукта. В качестве первичной конечной точки при изменении протокола до раскрытия данных был выбран ответ согласно BICLA, а не ответ согласно SRI(4), по причине его метрических свойств и соответствующей различительной способности среди групп лечения в предыдущих испытаниях анифролумаба.

Основные вторичные конечные точки были подвергнуты коррекции с учетом множественности сравнений и включали проценты пациентов, достигающих а) ответа согласно BICLA на неделе 52 среди пациентов, которые характеризовались высокими результатами теста в отношении IFNGS на исходном уровне; б) снижения дозировки OCS до 7,5 мг/сутки или меньше, поддерживаемой с недели 40 до недели 52, среди пациентов с дозировкой 10 мг/сутки или больше на исходном уровне; в) снижения индекса распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI)³¹ на 50% или больше на неделе 12 среди пациентов с кожной активностью от умеренной до тяжелой степени (CLASI составляет 10 или больше) на исходном уровне и д) \geq снижения количеств как припухших, так и болезненных суставов на 50% или больше на неделе 52 среди пациентов с 6 или более опухшими и 6 или более болезненными суставами на исходном уровне. Основной вторичной конечной точкой также была годовая частота обострений за 52 недели (1 новый показатель А согласно BILAG-2004 или больше или 2 новых показателя В согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с предыдущим визитом)³².

Конечные точки исследования, которые не были подвергнуты коррекции с учетом множественности сравнений, предусматривали ответы согласно SRI(4)-SRI(8), время до первого обострения и время до начала устойчивого ответа согласно BICLA.

Анализы эффективности включали всех пациентов, которые были рандомизированы и получали 1 дозу исследуемого средства лечения или больше. Первичная конечная точка позволяла сравнить значения частоты ответа согласно BICLA на неделе 52 для групп анифролумаба и плацебо с применением стратифицированного теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН) с теми же факторами стратификации, что и в случае рандомизации (SLEDAI-2K, дозировка OCS на исходном уровне и IFNGS I типа). Необработанные количества пациентов, отвечающих на лечение, регистрировали вместе с процентами ответов и

CI, которые подвергали коррекции с применением подхода СМН. Основные вторичные конечные точки и другие конечные точки ответа анализировали сходным образом, за исключением частоты обострений, которую анализировали с применением модели отрицательной биномиальной регрессии. Для контроля на уровне 0,05 частоты ошибок I типа с поправкой на эффект множественных сравнений по первичным и основным вторичным конечным точкам использовали взвешенную процедуру Холма с предопределенными весовыми коэффициентами. Весовые коэффициенты выбирали, исходя из расчетной статистической мощности и относительной клинической важности: BICLA у пациентов с высоким IFNGS на исходном уровне (0,8), снижение дозы OCS (0,06), ответ согласно CLASI (0,06), снижение количества суставов (0,06) и частоты обострений (0,02). Остальные предварительно заданные исходы исследования не контролировали в отношении множественности сравнений. Время до начала ответа согласно BICLA, сохраняющегося до недели 52, и время до обострения оценивали с применением модели пропорциональных рисков Кокса.

Ответ согласно BICLA на неделе 52 был достигнут у большего количества пациентов при 300 мг анифролумаба (47,8%, 86/180), чем при приеме плацебо (31,5%, 57/182; разница 16,3 [95% доверительный интервал [CI]: 6,3, 26,3; P равняется 0,001]) (табл. 4). При изучении ответа согласно BICLA с течением времени было выявлено, что в численно большей доле пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, был достигнут ответ согласно BICLA во всех оцениваемых моментах времени (фиг. 5A), и пациенты, подвергавшиеся лечению анифролумабом, раньше достигли устойчивого ответа согласно BICLA (фиг. 5A).

Таблица 4
Первичные, основные вторичные и другие вторичные исходы эффективности

Конечная точка	150 мг		Разница Скорректированное/нескорректированное CI)*	P-значение P-значение [‡]	Значимая разница после коррекции с учетом множественности сравнений
	Плацебо (n равняется 182) n/N (%)*	анифролумаба (n равняется 180) n/N (%)*			
Первичная конечная точка:			16,3		
ответ согласно BICLA на нед. 52 [†]	57/182 (31,5)	86/180 (47,8)	(6,3, 26,3)	0,001/ 0,001	NA
Основные вторичные конечные точки:					
ответ согласно BICLA на нед. 52 у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS I типа	46/151 (30,7)	72/150 (48,0)	17,3 (6,5, 28,2)	0,002/ 0,002	Да
Снижение дозировки OCS до целевого уровня, сохраняющееся с нед. 40 до нед. 52 ¹	25/83 (30,2)	45/87 (51,5)	21,2 (6,8, 35,7)	0,014/ 0,004	Да

Снижение активности согласно CLASI на 50% или больше с BL до нед. 12 [†]	10/40 (25,0)	24/49 (49,0)	24,0 (4,3, 43,6)	0,039/ 0,017	Да
Снижение количества как припухших, так и болезненных суставов на 50% или больше с BL до нед. 52 ^{**}	34/90 (37,5)	30/71 (42,2)	4,7 (-10,6, 20,0)	0,547/ 0,547	Нет
Годовая частота обострений до нед. 52 ^{††}	0,64	0,43	0,67 (0,48, 0,94)	0,081/ 0,020	Нет
Другие вторичные конечные точки:					
			18,2 (8,1, 28,3)		
SRI(4) на нед. 52 ^{‡‡}	68/182 (37,3)	100/180 (55,5)	15,9 (6,1, 25,8)	NA	NA
SRI(5) на нед. 52 ^{‡‡}	51/181 (28,1)	79/180 (44,0)	17,6 (7,8, 27,3)	NA	NA
SRI(6) на нед. 52 ^{‡‡}	48/181 (26,4)	79/180 (44,0)	13,6 (4,0, 23,2)	NA	NA
SRI(7) на нед. 52 ^{‡‡}	34/169 (20,0)	56/167 (33,6)	10,7 (1,2, 20,2)	NA	NA
SRI(8) на нед. 52 ^{‡‡}	33/167 (19,6)	50/166 (30,2)		NA	NA

* Ответ в процентах, разница в оценках ответа и соответствующие 95% CI являются средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации (показатель согласно SLEDAI-2K при скрининге [меньше 10 баллов по сравнению с 10 баллами или больше], дозой OCS на неделе 0 [меньше 10 мг/сутки по сравнению с 10 мг/сутки или больше преднизона или эквивалента] и результатом теста в отношении профиля генов, находящихся под контролем IFN I типа, при скрининге [высокий по сравнению с низким]).

[†] Ответ согласно BICLA определяется как снижение всех показателей A согласно BILAG-2004 на исходном уровне до B/C/D, показателя B согласно BILAG-2004 на исходном уровне до C/D и отсутствие ухудшения согласно BILAG-2004 в других системах органов (≥ 1 новый пункт A согласно BILAG-2004 или более 2 новых пунктов B согласно BILAG-2004); отсутствие ухудшения (повышение на более чем 0 баллов) согласно SLEDAI-2K на исходном уровне, повышение PGA на менее чем 0,3 балла по сравнению с исходным уровнем, отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений и отсутствие прекращения приема исследуемого продукта.

[‡] Скорректированное P-значение для сравнения групп лечения с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля/номинальное P-значение для сравнения лечения.

[†] У пациентов с дозой OCS, составляющей 10 мг/сутки или больше на исходном уровне (преднизон или эквивалент).

^{||} У пациентов с показателем активности CLASI, составляющим 10 или больше на исходном уровне.

^{**} У пациентов с 6 или более припухшими и 6 или более болезненными суставами на исходном уровне.

^{††} Значения представляют собой значения годовой частоты обострений, а не проценты пациентов, отвечающих на лечение. Обострение определяли как 1 новый пункт A согласно BILAG-2004 или больше или 2 новых пункта B согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с предыдущим визитом (т.е. ухудшение с показателя E, D или C до показателя B в по меньшей мере в 2 системах органов или ухудшение с показателя E, D, C или B до показателя A в любой 1 системе органов по сравнению с предыдущим визитом).

^{‡‡} Ответ согласно SRI(4) определяли как снижение показателя SLEDAI-2K на 4 балла или больше, меньше 1 нового показателя по категории A согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или меньше 2 новых показателей по категории B согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов, повышение показателя PGA на менее чем 0,3 балла (10%) по сравнению с исходным уровнем, а также

отсутствие прекращения лечения исследуемым продуктом и отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенного протоколом порогового значения. Ответы согласно SRI(5), SRI(6), SRI(7) и SRI(8) определяются аналогично ответу согласно SRI(4), за исключением того, что снижение балла по показателю SLEDAI-2K составляет ≥ 5 , ≥ 6 , ≥ 7 или ≥ 8 для SRI(5), (6), (7) и (8) соответственно.

^{II} Рассчитано как соотношение частот (анифролумаб/плацебо).

В субпопуляции с высокими результатами теста в отношении IFNGS (301/362, в общей сложности 83,1% пациентов) частота ответа согласно BICLA на неделе 52 была выше в группе анифролумаба, чем в группе плацебо (разница 17,3 [95% CI: 6,5, 28,2], скорректированное P равняется 0,002] (табл. 4). Среди пациентов, получающих преднизон или эквивалент при 10 мг/сутки или больше при рандомизации (47,0%, 170/362), наблюдали разницу в доле пациентов, достигших устойчивого снижения до 7,5 мг/сутки или меньше (анифролумаб: 51,5%, 45/87; плацебо: 30,2%, 25/83, разница: 21,2 [95% CI: 6,8, 35,7], скорректированное P равняется 0,014) (табл. 4; фиг. 5B). Среди пациентов с активным заболеванием кожи по меньшей мере умеренной степени (CLASI составляет 10 или больше) на исходном уровне снижение CLASI на 50% или больше на неделе 12 было достигнуто у большего количества пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом (49,0%, 24/49), по сравнению с пациентами, подвергавшимися лечению с применением плацебо (25,0%, 10/40, разница 24,0 [95% CI: 4,3, 43,6], скорректированное P равняется 0,039) (фиг. 5C). Проценты пациентов с 6 или более припухшими и 6 или более болезненными суставами на исходном уровне, которые достигли снижения количеств как припухших, так и болезненных суставов на 50% или больше через 52 недели, были одинаковыми для групп анифролумаба (42,2%, 30/71) и плацебо (37,5%, 34/90) (разница 4,7 [95% CI: -10,6, 20,0], скорректированное P равняется 0,55). Годовая частота обострений при определении на основе BILAG была численно ниже в случае анифролумаба, чем в случае плацебо (0,43 по сравнению с 0,64 соответственно; соотношение частот 0,67 [95% CI: 0,48, 0,94]) (скорректированное P равняется 0,081), и анализ времени до первого обострения в ходе исследования свидетельствовал в пользу анифролумаба (соотношение рисков 0,65; 95% CI: 0,46, 0,91) (фиг. 6B).

Ответ согласно SRI(4) на неделе 52 был численно выше в группе анифролумаба (55,5%, 100/180), чем в группе плацебо (37,3%, 68/182; разница 18,2 [95% CI: 8,1, 28,3]) (табл. 4). В случае каждого из более высоких пороговых значений SRI (5-8) наблюдали числовые различия в пользу анифролумаба.

У пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS I типа на исходном уровне, получавших анифролумаб (150/180, 83,3%), нейтрализация IFNGS была достигнута на ранней стадии лечения (медианный процент нейтрализации на неделе 12 равняется 88,0%) и сохранялась до недели 52 (табл. 5; фиг. 7). Не наблюдали нейтрализации IFNGS при лечении с применением плацебо. Среди пациентов с аномальным уровнем антител к dsDNA на исходном уровне при лечении анифролумабом уровни характеризовались тенденцией к нормализации. Среди пациентов с аномальными (низкими) уровнями компонента на исходном уровне численно большее повышение наблюдали в случае анифролумаба. Среди пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, которые были ADA-отрицательными на исходном уровне, некоторые были ADA-положительными в любой момент времени после исходного уровня (1/170 пациентов [0,6%]).

Нежелательные явления были зарегистрированы у 159/180 (88,3%) пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, и у 153/182 (84,1%) пациентов, подвергавшихся лечению с применением плацебо.

Таблица 5

Супрессия профиля экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, иммунные биомаркеры и результаты определения иммуногенности

Биомаркер*	Плацебо (n равняется 182)	300 мг анифролумаба (n равняется 180)
Процент фармакодинамического профиля 21 гена, находящегося под контролем IFN, на исходном уровне у пациентов с повышенным PD профилем 21 гена на исходном уровне	n=111	n=121
Среднее значение (SD)	153,64	25,66
Медианное значение	99,93	9,94
Изменение уровня антител к dsDNA по сравнению с BL у пациентов с повышенным уровнем антител к dsDNA на исходном уровне, ед./мл	n=49	n=71
Среднее значение (SD)	-17,60	8,89
Медианное значение	-4,65	-12,56
Изменение концентрации комплемента по сравнению с BL у пациентов с аномальными уровнями комплемента на исходном уровне		
C3, г/л	n=58	n=64
Среднее значение (SD)	0,0448 (0,16194)	0,1132 (0,19471)
Медианное значение	0,0475	0,0890
C4, г/л	n=33	n=43
Среднее значение (SD)	0,0071 (0,01854)	0,0225 (0,03761)
Медианное значение	0,0060	0,0100
CH50, единиц CH50	n=13	n=14
Среднее значение (SD)	87,6 (67,1)	95,1 (79,7)
Медианное значение	75,0	106,0
ADA-положительный в любой визит, n/N (%)	20/182 (11,0)	8/180 (4,4)
ADA-положительный только после исходного уровня, n/N (%)	9/167 (5,4)	1/170 (0,6)
Постоянно ADA-положительный,† n/N (%)	3/167 (1,8)	1/170 (0,6)

* Измерено на нед. 52, если не указано иное.

† Индуцированные лечением ADA, выявленные при 2 или более оценках (с 16 неделями или больше между первым и последним положительным результатом), или выявленные при последней оценке (у пациентов, которые являются ADA-отрицательными на исходном уровне).

Сокращения: ADA означает антитело к лекарственному средству; BL означает исходный уровень; C3 означает третий компонент системы комплемента; C4 означает четвертый компонент системы комплемента; CH50 означает общие уровни гемолитической активности комплемента; dsDNA означает двухцепочечную ДНК; IFNGS означает профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; SD означает стандартное отклонение, нед. означает неделю.

Пример 2. Ранний устойчивый ответ.

Ранние и устойчивые ответы при лечении анифролумабом у пациентов с активной системной красной волчанкой (SLE) в 2 испытаниях 3-й фазы.

Теоретическое обоснование.

В испытаниях TULIP-2 и TULIP-1 3-й фазы при SLE лечение анифролумабом, представляющим собой антитело к рецептору интерферона I типа, приводило к более высоким процентам пациентов с ответами согласно BICLA по сравнению с плацебо на неделе 52 со значениями разницы, составляющими 16,3% (первичная конечная точка; P равняется 0,001, 95% CI 6,3-26,3) и 16,4% (вторичная конечная точка; 95% CI 6,7-26,2) соответственно.

Цель.

Для лучшего понимания временной динамики ответов согласно BICLA на анифролумаб авторами

настоящего изобретения были изучены ответы с течением времени по сравнению с плацебо в TULIP-2 и TULIP-1, включая ответы, которые оставались устойчивыми с момента достижения до недели 52. В качестве альтернативных показателей исходов также оценивали хороший клинический ответ (MCR) и частичный клинический ответ (PCR). В частности, для сравнения ответов согласно BICLA на анифролумаб по сравнению с плацебо с течением времени в TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP в ранние временные точки использовали время до начала ответа, который оставался устойчивым до недели 52, а также хороший и частичный клинический ответ. Хороший клинический ответ определяется как все показатели С согласно BILAG-2004 или лучше на неделе 24, сохраняющиеся до недели 52, без новых показателей А или В между неделями 24-52. Частичный клинический ответ определяется как максимально 1 показатель В согласно BILAG-2004 на неделе 24, сохраняющийся до недели 52, без новых показателей по категории А или более чем 1 нового показателя по категории В до недели 52.

Способы.

В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях TULIP-2 и TULIP-1 оценивали эффективность и безопасность анифролумаба (300 мг Q4W) в течение 52 недель у пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, получающих лечение с соблюдением стандарта оказания медицинской помощи. Время до начала ответа согласно BICLA, который был устойчивым с достижения до недели 52, оценивали с применением модели пропорциональных рисков Кокса. MCR определяли как все показатели С согласно BILAG-2004 или лучше на неделе 24, сохраняющиеся без новых показателей А или В между неделями 24-52. PCR определяли как 1 показатель В согласно BILAG-2004 или меньше на неделе 24, который сохранялся без новых показателей по категории А или более чем 1 нового показателя по категории В до недели 52. В случае TULIP-1 частоту ответа согласно BICLA и время до начала ответа согласно BICLA анализировали с применением измененных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения; MCR и PCR анализировали с применением плана предварительно заданного анализа.

Результаты.

В ранние временные точки было больше пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, в случае анифролумаба по сравнению с плацебо (фиг. 9, 11, 12). Время до начала устойчивого ответа согласно BICLA свидетельствовало в пользу анифролумаба (фиг. 11, 12). Имели место численные различия в пользу анифролумаба в проценте пациентов с устойчивыми ответами согласно BICLA и в проценте пациентов с PCR и MCR (фиг. 13). В целом, в каждом из испытаний TULIP-2 и TULIP-1 по 180 пациентов получали анифролумаб по сравнению со 182 и 184 пациентами в группах плацебо соответственно. При первых 3 оценках в TULIP-2 (недели 4, 8 и 12) численно большие проценты пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом (26,8, 35,3 и 42,9% соответственно), были классифицированы как достигшие ответа согласно BICLA по сравнению с плацебо (21,3, 21,6 и 31,8%). Схожую тенденцию наблюдали в испытании TULIP-1 с анифролумабом (23,3, 34,2 и 36,5%) по сравнению с плацебо (18,3, 23,2 и 27,5%). Время до начала ответа согласно BICLA, остающегося устойчивым с начала до недели 52, свидетельствовало в пользу анифролумаба как в TULIP-2 (HR 1,55, 95% CI 1,11-2,18), так и в TULIP-1 (HR 1,93, 95% CI 1,38-2,73). В TULIP-2 у 86 (47,8%) пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, были достигнуты ответы согласно BICLA, которые были устойчивыми с времени начала до недели 52, по сравнению с 57 (31,3%) пациентами в группе плацебо. В TULIP-1 у 85 (47,2%) пациентов в группе лечения анифролумабом были достигнуты ответы согласно BICLA, которые были устойчивыми с времени начала до недели 52, по сравнению с 55 (29,9%) пациентами в группе плацебо. В TULIP-2 и TULIP-1 MCR наблюдали у 20,8% и 22,1% пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, соответственно, по сравнению с 10,9% и 15,8% пациентов, получавших плацебо. PCR наблюдали у 46,8% и 45,4% пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, по сравнению с 38,4% и 40,2% в группах плацебо соответственно.

Вывод.

Быстрые и длительные ответы согласно BICLA подтверждают клиническую пользу анифролумаба для пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени. В 2 исследованиях 3-й фазы большая доля пациентов достигала ответов согласно BICLA, устойчивых с начала до недели 52, при лечении анифролумабом по сравнению с плацебо. Анифролумаб приводил к численно благоприятным различиям по времени до начала ответов согласно BICLA, сохранявшихся до недели 52 в исследованиях TULIP. MCR и PCR также свидетельствовали в пользу анифролумаба. Эти данные подтверждают устойчивость клинической пользы, получаемой от лечения анифролумабом пациентов с активной SLE.

Пример 3. Эффективность в подгруппах пациентов.

Цель.

Сравнить ответы согласно BICLA на анифролумаб по сравнению с плацебо до недели 52 в определенных протоколом подгруппах пациентов в TULIP-1 и TULIP-2, а также в объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2. Характеристики на исходном уровне показаны в табл. 6 и 7.

Результаты.

В TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP на неделе 52 наблюдали устойчивые значения частоты ответа согласно BICLA в случае анифролумаба в предварительно заданных подгруппах. Не

было существенного влияния демографических данных (фиг. 14-16), активности заболевания на исходном уровне (фиг. 17), дозировки OCS на исходном уровне (фиг. 18), статуса теста в отношении IFNGS I типа (фиг. 19) на величину эффекта. Частота ответа на анифролумаб была сходной у пациентов с высокими и низкими результатами теста в отношении IFNGS (фиг. 19).

Таблица 6

Демографические данные пациентов на исходном уровне

Демографические данные пациентов на исходном уровне		Объединенные данные из TULIP ^a	
		Плацебо (n равняется 366)	300 мг анифролумаба (n равняется 360)
Возраст, среднее значение (SD), лет		41,0 (11,9)	42,6 (12,0)
Женщины, n (%)		341 (93,2)	333 (92,5)
BMI, n (%)	28 кг/м ² или меньше	223 (60,9)	205 (56,9)
	более 28 кг/м ²	143 (39,1)	155 (43,1)
Раса, ^b n (%)	Европеоидная	244 (66,7)	235 (65,3)
	Негроидная/афроамериканская	48 (13,1)	46 (12,8)
	Монголоидная	35 (9,6)	41 (11,4)
	Другая	31 (8,5)	30 (8,3)
Географический регион, ^c n (%)	Азиатско-Тихоокеанский регион	32 (8,7)	38 (10,6)
	Европа	122 (33,3)	115 (31,9)
	Латинская Америка	57 (15,6)	59 (16,4)
	США/Канада	140 (38,3)	139 (38,6)
	Остальная часть мира	15 (4,1)	9 (2,5)

BMI: индекс массы тела; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа; OCS: кортикостероид для перорального применения; SD: стандартное отклонение; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000; qPCR: количественная полимеразная цепная реакция.

Таблица 7

Характеристики заболевания на исходном уровне

Характеристики заболевания на исходном уровне		Объединенные данные из TULIP ^a	
		Плацебо (n равняется 366)	300 мг анифролумаба (n равняется 360)
SLEDAI-2K (скрининг)	Среднее значение (SD)	11,3 (3,6)	11,4 (3,9)
	10 или больше, n (%)	260 (71,0)	251 (69,7)
Дозировка OCS, n (%)	меньше 10 мг/сутки	181 (49,5)	170 (47,2)
	10 мг/сутки или больше	185 (50,5)	190 (52,8)
Статус IFNGS I типа, ^d n (%)	Высокий	302 (82,5)	298 (82,8)
	Низкий	64 (17,5)	62 (17,2)

Пример 4. Оценки обострений.

Теоретическое обоснование.

Лечение анифролумабом приводило к улучшению значений частоты ответа согласно комплексной оценке волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BILAG) (BICLA) у пациентов с системной красной волчанкой (SLE) в испытаниях TULIP-2 и TULIP-1 3-й фазы. Кроме того, значения годовой частоты обострений были ниже в группах, подвергавшихся лечению анифролумабом, по сравнению с плацебо.

Цель.

Данные из TULIP-2 и TULIP-1 анализировали для оценки эффектов анифролумаба на количество обострений SLE и время до первого обострения в течение 52 недель лечения.

Способы.

В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях TULIP-2 и TULIP-1 оценивали эффективность и безопасность внутривенного введения 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо один раз в 4 недели в течение 48 недель, при этом первичные конечные точки оценивали на неделе 52 у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени, несмотря на лечение при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи. Обострения определяли как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или больше или как 2 новых (ухудшение) показателя по категории В согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с визитом в предыдущем месяце. Время до первого обострения оценивали с применением модели пропорциональных рисков Кокса. Годовую частоту обострений анализировали с применением модели отрицательной биномиальной регрессии.

Результаты.

В TULIP-2 (анифролумаб: n равняется 180; плацебо: n равняется 182) и TULIP-1 (анифролумаб: n равняется 180; плацебо: n равняется 184) у меньшего числа пациентов наблюдали 1 обострение или больше согласно BILAG-2004 в группах анифролумаба (TULIP-2: 31,1%, n равняется 56; TULIP-1: 36,1%, n равняется 65) по сравнению с группами плацебо (TULIP-2: 42,3%, n равняется 77; TULIP-1: 43,5%, n равняется 80; фиг. 20). Результаты, свидетельствующие в пользу анифролумаба, наблюдали в случае времени до первого обострения (TULIP-2: соотношение рисков [HR] 0,65, 95% доверительный интервал [CI] 0,46-0,91, и TULIP-1: HR 0,76, 95% CI 0,55-1,06; фиг. 21) и значений годовой частоты обострений на основе BILAG (TULIP-2: скорректированное отношение частот 0,67, 95% CI 0,48-0,94, и TULIP-1: соотношение частот 0,83, 95% CI 0,60-1,14) в обоих испытаниях. Значения годовой частоты обострений согласно BILAG (по сравнению с предыдущим визитом) были значительно ниже в группе анифролумаба по сравнению с группой плацебо в TULIP-2 (фиг. 22). У меньшего количества пациентов наблюдали 1 обострение или больше согласно BILAG по сравнению с предыдущим визитом в группе анифролумаба в TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP (36,1%, 31,1% и 33,6% соответственно) по сравнению с группой плацебо (43,5, 42,3 и 42,9% соответственно; фиг. 23).

Выводы.

В 2 испытаниях 3-й фазы авторы настоящего изобретения наблюдали снижение общего количества обострений и значений годовой частоты обострений, а также увеличение времени до первого обострения при лечении анифролумабом по сравнению с плацебо. Данные результаты подтверждают потенциал анифролумаба снижать активность заболевания и уменьшать количество обострений, что приносит пользу пациентам с SLE. Результаты испытаний TULIP подтверждают способность анифролумаба не только снижать активность заболевания, но и уменьшать количество обострений при наличии постепенного снижения дозы OCS, что имеет жизненно важное значение для долгосрочного контроля пациентов с SLE.

Пример 5. Интерпретация BICLA.

Теоретическое обоснование.

Комплексная оценка волчанки на основе BILAG (BICLA) представляет собой утвержденное комплексное общее измерение активности заболевания SLE, которое позволяет регистрировать как частичное, так и полное улучшение в системах органов. BICLA использовали в качестве конечной точки в испытаниях 3-й фазы TULIP-1 и TULIP-2 для изучения анифролумаба. В данном исследовании изучали взаимосвязь между ответом согласно BICLA и клиническими/лабораторными оценками SLE в TULIP-1 и TULIP-2, независимо от лечения.

Способы.

Это был апостериорный анализ рандомизированных двойных слепых испытаний TULIP-1 и TULIP-2. Пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, несмотря на лечение при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи, рандомизировали для получения анифролумаба (150 мг или 300 мг IV Q4W) или плацебо в течение 48 недель, при этом первичную конечную точку оценивали на неделе 52. Ответы согласно BICLA определяли по всему из следующего: снижения показателей по категориям А и В согласно BILAG-2004 до В/С/Д и С/Д соответственно и отсутствия ухудшения в какой-либо системе органов; отсутствия ухудшения показателя, представляющего собой индекс активности заболевания SLE 2000 (SLEDAI-2K); отсутствия ухудшения на 0,3 балла или больше при общей оценке врача (PGA; диапазон 0-3). Сохраняющееся снижение дозировки кортикостероида для перорального применения (OCS) определяли как дозировку OCS, составляющую 7,5 мг/сутки или меньше, достигнутую к неделе 40 и сохраняющуюся до недели 52. Ответ согласно показателю активности, представляющему собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI-A), определяли как снижение показателя CLASI-A на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем для пациентов с CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне.

Результаты.

Характеристики на исходном уровне в целом были сопоставимы у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA (N равняется 318), и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (N равняется 501). В целом, улучшенные исходы наблюдали у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, в том числе численно большие улучшения в SLEDAI-2K (-7,4 [SD: 3,64] по сравнению с -4,2 [4,28]) по сравнению с исходным

уровнем до недели 52. Больше снижение средней суточной дозы OCS наблюдали у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (-5,4 [SD: 6,84] по сравнению с -1,7 [8,08]), по сравнению с исходным уровнем до недели 52, и сохраняющееся снижение дозировки OCS было достигнуто у большего количества пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (79,2% по сравнению с 19,1%), на неделе 52. Снижение показателя CLASI-A было достигнуто у большего количества пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (92,0% по сравнению с 23,2%), на неделе 52. Больше снижение средних уровней антител к dsDNA наблюдали у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (-46,1 [SD: 335,69] по сравнению с 15,8 [450,92]), по сравнению с исходным уровнем до недели 52; численные улучшения также наблюдали в случае белков C3 и C4 системы комплемента.

Выводы.

Ответ согласно BICLA ассоциирован с улучшениями многих клинических и лабораторных измерений SLE, что повышает его ценность как клинически значимой первичной конечной точки в испытаниях по SLE. Лечение субъектов с SLE анифролумабом, представляющим собой ингибитор IFN I типа, в двух клинических испытаниях III фазы привело к достижению ответа согласно BICLA у пациентов, ассоциированного с другими улучшениями по многим клиническим и лабораторным измерениям SLE.

Пример 5. Раннее и устойчивое снижение степени тяжести заболевания кожи согласно измерениям с помощью CLASI.

Теоретическое обоснование.

Кожа является вторым наиболее часто поражаемым органом при SLE, при этом заболеванием кожи страдают до 85% пациентов. Индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI) представляет собой утвержденный индекс для измерения степени тяжести заболевания кожи, при этом показатели активности (CLASI-A) находятся в диапазоне от 0 (легкая) до 70 (тяжелая). CLASI-A предусматривает измерения в отношении эритемы, шелушения/гипертрофии, очагов поражения слизистых оболочек, недавнего выпадения волос и нерубцовой алопеции. В испытаниях TULIP-1 и -2 3-й фазы у пациентов с SLE большая доля пациентов с CLASI-A на исходном уровне, составляющим 10 или больше, достигала снижения CLASI-A на 50% или больше на неделе 12 при лечении анифролумабом по сравнению с плацебо. Авторы настоящего изобретения дополнительно оценивали эффект анифролумаба на активность заболевания SLE в отношении кожи с применением объединенных данных из TULIP-1 и -2.

Способы.

TULIP-1 и -2 представляли собой 52-недельные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые испытания, в которых оценивали эффективность и безопасность анифролумаба (300 мг IV один раз в 4 недели в течение 48 недель) у пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, несмотря на лечение с соблюдением стандарта оказания медицинской помощи. Результаты TULIP-1 и -2 анализировали отдельно с применением правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения по протоколу TULIP-2 и данные из обоих испытаний объединяли. Авторы настоящего изобретения сравнивали ответы со стороны кожи с течением времени у пациентов, получающих анифролумаб по сравнению с плацебо. Ответ согласно CLASI-A определяли как снижение показателя CLASI-A на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем у пациентов с CLASI-A, составляющим 10 или больше. Время до ответа согласно CLASI-A оценивали с применением модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты.

В общей сложности 360 пациентов получали анифролумаб и 366 получали плацебо. На исходном уровне среднее значение (SD) показателя CLASI-A составляло 8,1 (7,41); 95,9% (696/726) пациентов на исходном уровне характеризовались CLASI-A больше 0, и 27,7% (201/726) характеризовались CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне. В подгруппе пациентов с CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне, ответ согласно CLASI-A (снижение на 50% или больше) был достигнут к неделе 8 у 36,0% (38/107) пациентов, получающих анифролумаб, по сравнению с 21,7% (21/94) пациентами, получающими плацебо (разница 14,3; 95% CI 1,8%, 26,9%) (фиг. 24). Результаты в пользу анифролумаба наблюдали в отношении времени до ответа согласно CLASI-A, сохранявшегося до недели 52, в TULIP-1 (соотношение рисков [HR] 1,91; 95% CI 1,14, 3,27) и TULIP-2 (HR 1,55; 95% CI 0,87, 2,85) (фиг. 25). В подгруппе пациентов с CLASI-A больше 0 на исходном уровне большее количество пациентов достигли ответа согласно CLASI-A (снижение на 50% или больше) к неделе 12 в группах анифролумаба по сравнению с группами плацебо как в TULIP-1, так и в TULIP-2 (номинальное P меньше 0,05) (фиг. 26); сходный эффект наблюдали в подгруппе пациентов с CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне, как в TULIP-1, так и в TULIP-2 (номинальное P меньше 0,05) (фиг. 26). Пример одного пациента после лечения анифролумабом (300 мг) показан на фиг. 27.

Выводы.

Лечение анифролумабом было ассоциировано с быстрыми и длительными улучшениями в отноше-

нии активности заболевания SLE, специфической в отношении кожи, по результатам оценки с помощью CLASI в подгруппе пациентов с активностью в отношении кожи от легкой до тяжелой на исходном уровне. Данные результаты демонстрируют способность анифролумаба снижать активность заболевания в отношении кожи у пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени.

Пример 6. Клиническая значимость BILCA.

Теоретическое обоснование.

Комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BICLA) представляет собой утвержденное общее измерение ответа на лечение в клинических испытаниях в отношении системной красной волчанки (SLE). Для понимания значимости BICLA для клинической практики была исследована взаимосвязь между ответом согласно BICLA и стандартными оценками SLE, а также исходами, сообщаемыми пациентами (PRO).

BICLA была разработана после обзора группой экспертов индексов активности заболевания, используемых в клинических испытаниях в отношении SLE. Ответ согласно BICLA требует улучшения во всех категориях, затронутых на исходном уровне, по результатам оценки согласно BILAG-2004, отсутствия ухудшения других категорий согласно BILAG-2004, отсутствия ухудшения по сравнению с исходным уровнем как согласно SLEDAI-2K, так и согласно PGA, отсутствия начала непротокольного лечения или применения пороговых значений, превышающих значения, разрешенные согласно протоколу, и отсутствия прекращения приема исследуемого продукта. Таким образом, в отличие от SRI, определяющим фактором эффективности в BICLA является BILAG-2004, тогда как ухудшение оценивается с помощью SLEDAI-2K и PGA в дополнение к BILAG. BICLA на основе BILAG-2004 позволяет одинаково оценивать системы органов и различия между неактивным заболеванием, частичным и полным улучшением и ухудшением активности заболевания, тогда как SRI на основе SLEDAI-2K позволяет по-разному оценивать системы органов и требует полного разрешения активности заболевания в пораженной системе органов для определения улучшения.

Комплексные оценки SLE обычно не используются в клинической практике. Значимость ответа на лечение, оцениваемого таким образом, по этой причине может не приниматься клиницистами. Поэтому авторами настоящего изобретения была исследована взаимосвязь между ответом согласно BICLA и другими измерениями заболевания SLE, которые имеют значение в реальной мировой клинической практике, включая обострения, суточную дозировку глюкокортикоида для перорального применения и устойчивое постепенное снижение дозы глюкокортикоида для перорального применения, PRO, использование медицинских ресурсов и клинические и лабораторные измерения общего и заболевания и заболевания, специфического в отношении органов. Данные взаимосвязи оценивали между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, с применением объединенных данных из испытаний 3-й фазы TULIP-1 и TULIP-2 анифролумаба, независимо от распределения по группам лечения.

Способы.

Пациенты и схема исследования.

Это был апостериорный анализ объединенных данных из рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых 52-недельных испытаний 3-й фазы TULIP-1 и TULIP-2. Вкратце, возраст подходящих пациентов составлял от 18 до 70 лет, они соответствовали пересмотренным критериям классификации SLE согласно Американской коллегии ревматологов (13) и страдали сероположительной SLE от умеренной до тяжелой степени, несмотря на лечение при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи. Исключали пациентов с активным волчаночным нефритом тяжелой степени или нейрорепсихиатрической SLE. Пациентов рандомизировали для получения внутривенных инфузий плацебо или анифролумаба один раз в 4 недели в течение 48 недель в дополнение к лечению при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи (TULIP-1: плацебо, 150 мг анифролумаба или 300 мг анифролумаба [2:1:2]; TULIP-2: плацебо или 300 мг анифролумаба [1:1]). Первичные конечные точки оценивали на неделе 52. Другие виды лечения оставались стабильными на протяжении всего испытания, за исключением тех, которые были связаны с определенным по протоколу намерением к постепенному снижению дозы глюкокортикоидов для перорального применения. В случае пациентов, получающих глюкокортикоид для перорального применения при 10 мг/сутки или больше на исходном уровне, была необходима попытка постепенного снижения дозы глюкокортикоида для перорального применения до 7,5 мг/сутки или меньше с недели 8 до недели 40; постепенное снижение дозы также было разрешено для пациентов, получающих глюкокортикоид для перорального применения при менее 10 мг/сутки на исходном уровне. С недели 40 до недели 52 требовалась стабильная дозировка глюкокортикоида для перорального применения.

Конечные точки исследования и оценки.

Ответ согласно BICLA определяли как все из следующего: снижения показателей по категориям A и B согласно BILAG-2004 на исходном уровне до B/C/D и C/D соответственно и отсутствия ухудшения в других системах органов согласно BILAG-2004, которое определяли как 1 новый показатель по категории A согласно BILAG-2004 или больше или 2 показателя по категории B согласно BILAG-2004 или больше; отсутствия повышения показателя SLEDAI-2K (по сравнению с исходным уровнем); отсутствия

повышения показателя PGA (на 0,3 балла или больше по сравнению с исходным уровнем); отсутствия прекращения приема исследуемого продукта и отсутствия применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений. Объединенные данные анализировали согласно правилам анализа лекарственных препаратов для ограниченного применения из TULIP-2 для классификации пациентов, отвечающих на лечение/пациентов, не отвечающих на лечение.

Измерения клинических исходов сравнивали между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, на неделе 52, независимо от распределения по группам лечения, и результаты представлены в иерархическом порядке по клинической значимости, который был согласован авторами. Измерения исходов предусматривали процент пациентов с обострениями (определяемыми как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или больше или как 2 новых показателя по категории В согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с предыдущим визитом) до недели 52, значения годовой частоты обострений, процент пациентов, достигающих устойчивого постепенного снижения дозировки глюкокортикоида для перорального применения (определяемого как снижение дозировки глюкокортикоида для перорального применения до 7,5 мг/сутки преднизона или эквивалента или меньше, достигнутое к неделе 40 и сохраняющееся до недели 52, у пациентов, получающих 10 мг/сутки или больше на исходном уровне), и изменение суточной дозировки глюкокортикоида для перорального применения от исходного уровня до недели 52. Изменения в PRO оценивали по сравнению с исходным уровнем до недели 52, включая ответы согласно опроснику "функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость" [FACIT-F] (определяемые как улучшение на более чем 3 балла), ответы согласно индексу физического здоровья [PCS] и индексу психического здоровья [MCS] согласно версии 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья [S-36-v2] [для острой формы] (определяемые как улучшение на более чем 3,4 согласно PCS и более чем 4,6 согласно MCS), а также изменения общей оценки пациента [PtGA] по сравнению с исходным уровнем). Также оценивали применение медицинских ресурсов (визиты для контроля состояния здоровья, применение отделения неотложной медицинской помощи [ED] и визиты в больницу). Другие индексы, сравниваемые между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, предусматривали изменения по сравнению с исходным уровнем до недели 52 SLEDAI-2K, PGA, количество суставов (активных, припухших, болезненных) и ответов согласно показателю активности, представляющему собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI-A) (определяемых как снижение показателя CLASI-A на 50% или больше среди пациентов с показателем CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне). Оценивали серологические показатели (уровень антител к двухцепочечной ДНК [антител к dsDNA] и C3 и C4 системы комплемента); уровни антител к dsDNA классифицировали как "положительные" (больше 15 ед./мл) или "отрицательные" (15 ед./мл или меньше), а уровни комплемента классифицировали как "отклоняющиеся от нормы" (уровень C3 меньше 0,9 г/л; уровень C4 меньше 0,1 г/л) или "нормальные" (уровень C3 0,9 г/л или больше; уровень C4 0,1 г/л или больше). Также оценивали нежелательные явления (AE).

Статистические анализы.

Сходные схемы исследований TULIP-1 и TULIP-2 позволяли объединить результаты. Размеры выборки подбирали для TULIP-1 и TULIP-2 для получения баз данных надлежащего размера по безопасности и оценки основных вторичных конечных точек. В TULIP-1 и TULIP-2 180 субъектов/группа обеспечивали статистическую мощность более 99% и 88% соответственно для непринятия гипотезы (отсутствия разницы в первичной конечной точке) с применением 2-стороннего альфа 0,05. Значения частоты ответа рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля, который включал факторы стратификации для показателя SLEDAI-2K при скрининге (меньше 10 или 10 или больше), дозировку глюкокортикоида для перорального применения на исходном уровне (меньше 10 мг/сутки или 10 мг/сутки или больше) и статус теста в отношении IFNGS I типа при скрининге (низкие или высокие результаты теста). Исследование также было включено в модель. В ходе всех анализов пациентов, отвечающих на лечение, пациенты считались пациентами, не отвечающими на лечение, если они использовали лекарственные препараты для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений или прекращали прием исследуемого продукта до проведения оценки. Сравнение оцениваемого изменения от исходного уровня до недели 52 между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, оценивали с применением модели смешанных повторных измерений с фиксированными эффектами для значения на исходном уровне, группы, визита, исследования и факторов стратификации, использованных при скрининге; использовали термин "взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита", и в данной модели визит представлял собой повторяющуюся переменную. Отсутствующие данные были условно введены с применением результатов последнего наблюдения, перенесенных на первый визит с отсутствующими данными; последующие визиты с отсутствующими данными не включали посредством условного введения. В ходе анализов пациентов, отвечающих на лечение, если какой-либо компонент переменной не мог быть получен по причине отсутствия данных, пациента для данного визита классифицировали как пациента, не отвечающего на лечение.

Результаты.

Популяции, участвующие в испытании.

Данные объединяли для 457 пациентов в TULIP-1 и 362 пациентов в TULIP-2 (N равняется 819). В ходе обоих испытаний 360 пациентов получали 300 мг анифролумаба, 93 пациента получали 150 мг анифролумаба и 366 пациентов получали плацебо. Независимо от распределения по группам лечения на неделе 52 было 318 пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и 501 пациент, не отвечающий на лечение согласно BICLA. Демографические данные и клинические характеристики пациентов на исходном уровне, как правило, были сбалансированы среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (табл. 8 и табл. 9). Большинство пациентов были женщинами (92,5%, пациенты, отвечающие на лечение; 93,0%, пациенты, не отвечающие на лечение), и среднее значение возраста (стандартное отклонение [SD]) составляло 41,5 (11,67) лет в случае пациентов, отвечающих на лечение, и 41,7 (12,13) лет в случае пациентов, не отвечающих на лечение. Сходные доли пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, были европеоидами (67,0% по сравнению с 65,9%), негроидами/афроамериканцами (14,2% по сравнению с 12,6%) или азиатами (9,1% по сравнению с 11,0%).

В целом, лучшие исходы наблюдали у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA.

Таблица 8

Демографические данные и клинические характеристики пациентов на исходном уровне

Характеристика на исходном уровне	Пациенты, отвечающие	Пациенты, не
	на лечение согласно BICLA на неделе 52 (n равняется 318)	отвечающие на лечение согласно BICLA на неделе 52 (n равняется 501)
Возраст, среднее значение (SD), лет	41,5 (11,67)	41,7 (12,13)
Женщины, n (%)	294 (92,5)	466 (93,0)
Время от постановки диагноза SLE до рандомизации, медианное значение (диапазон), месяцев	85,5 (0–555)	84,0 (4–503)

Высокие результаты теста в отношении IFNGS при скрининге, n (%)	261 (82,1)	415 (82,8)
Показатель BILAG-2004, среднее значение (SD)	18,9 (5,20)	19,2 (5,59)
1 пункт А или больше, n (%)	171 (53,8)	222 (44,3)
Отсутствие пунктов А и 2 пунктов В или больше, n (%)	126 (39,6)	254 (50,7)
Отсутствие пунктов А и 2 пунктов В или меньше, n (%)	21 (6,6)	25 (5,0)
Показатель SLEDAI-2К, среднее значение (SD)	10,8 (3,19)	11,7 (4,01)
10 или меньше, n (%)	104 (32,7)	127 (25,3)
10 или больше, n (%)	214 (67,3)	374 (74,7)
Показатель PGA, среднее значение (SD)	1,76 (0,425)	1,81 (0,396)
Применение глюкокортикоида для перорального применения, ^a n (%)	263 (82,7)	410 (81,8)
меньше 10 мг/сутки	98 (30,8)	152 (30,3)
10 мг/сутки или больше	165 (51,9)	258 (51,5)
Противомалярийные средства	225 (70,8)	361 (72,1)
Иммуносупрессанты	158 (49,7)	230 (45,9)
Показатель активности CLASI, среднее значение (SD)	8,5 (7,56)	7,8 (7,18)
10 или меньше, n (%)	215 (67,6)	373 (74,5)
10 или больше, n (%)	103 (32,4)	128 (25,5)
0, n (%)	13 (4,1)	20 (4,0)
Больше 0, n (%)	305 (95,9)	481 (96,0)
Общий показатель SDI, среднее значение (SD)	0,6 (1,08)	0,5 (0,89)
Количество припухших суставов, среднее значение (SD)	6,5 (5,27)	7,4 (6,08)

Количество болезненных суставов, среднее значение (SD)	9,8 (6,94)	11,1 (7,85)
Количество активных суставов ^b , среднее значение (SD)	6,1 (5,22)	6,9 (5,97)
Положительные в отношении антител к dsDNA ^c , n (%)	142 (44,7)	224 (44,7)
Медианное значение (мин., макс.) ^d , ед./мл	48,2 (15, 3790)	57,0 (15, 4404)
Среднее значение (SD) ^e , ед./мл	142,5 (401,84)	220,4 (526,38)
Уровень С3, отклоняющийся от нормы ^f , n (%)	123 (38,7)	178 (35,5)
Медианное значение (мин., макс.) ^e , г/л	0,729 (0,36, 0,90)	0,715 (0,18, 0,90)
Среднее значение (SD) ^e , г/л	0,711 (0,1279)	0,685 (0,1603)
Уровень С4, отклоняющийся от нормы ^f , n (%)	72 (22,6)	118 (23,6)
Медианное значение (мин., макс.) ^e , г/л	0,080 (0,05, 0,10)	0,072 (0,05, 0,10)
Среднее значение (SD) ^e , г/л	0,075 (0,0168)	0,071 (0,0145)

BICLA: комплексная оценка волчанки на основе BILAG; BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки 2004; CLASI: индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки; dsDNA: двухцепочечная ДНК; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; макс: максимум; мин.: минимум; PGA: общая оценка врача; SD: стандартное отклонение; SDI: индекс повреждения согласно Международной организации сотрудничества клиник по системной волчанке/Американской коллегии ревматологов; SLE: системная красная волчанка; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания SLE 2000.

^a Глюкокортикоиды для перорального применения предусматривают преднизон или эквивалент; ^b активный сустав определяется как сустав с припухлостью и болезненностью; ^c "положительный в отношении антител к dsDNA" определен как результат больше 15 ед./мл. ^d В суммарную статистику для соответствующих переменных включены только пациенты с антителами к dsDNA и уровнями комплемента, отклоняющимися от нормы, на исходном уровне. ^e Уровни С3 системы комплемента, "отклоняющиеся от нормы", определены как результат меньше 0,9 г/л. ^f Уровни С4 системы комплемента, "отклоняющиеся от нормы", определены как результат меньше 0,1 г/л.

Таблица 9

Демографические данные пациентов и лекарственные препараты для лечения SLE на исходном уровне у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

Демографические данные и лекарственный препарат для лечения SLE на исходном уровне	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA на неделе 52 (n равняется 501)
Раса, ^a n (%)		
Европеоидная	213 (67,0)	330 (65,9)
Негроидная/афроамериканская	45 (14,2)	63 (12,6)
Монголоидная	29 (9,1)	55 (11,0)
Другая	23 (7,2)	45 (9,0)
Американоидная или латиноамериканская этническая группа, n (%)	80 (25,2)	115 (23,0)
Географический регион, n (%)		
Соединенные Штаты/Канада	92 (28,9)	226 (45,1)
Европа	126 (39,6)	144 (28,7)
Латинская Америка	66 (20,8)	63 (12,6)
Азиатско-Тихоокеанский регион	28 (8,8)	49 (9,8)
Остальная часть мира	6 (1,9)	19 (3,8)
Средство лечения SLE на исходном уровне, n (%)		
Глюкокортикоид для перорального применения ^b	263 (82,7)	410 (81,8)
Противомалярийное средство	225 (70,8)	361 (72,1)
Иммуносупрессант ^c	158 (49,7)	230 (45,9)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; SD: стандартное отклонение; SLE: системная красная волчанка.

^a Данные по расе отсутствовали у 16 пациентов (8 из каждой из групп пациентов, отвечающих на лечение, и пациентов, не отвечающих на лечение); ^b глюкокортикоид для перорального применения предусматривал преднизон или эквивалент; ^c иммуносупрессивные средства предусматривали азатиоприн, метотрексат, мофетила микофенолат, микофеноловую кислоту и мизорибин.

Обострения.

Среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, было меньше случаев обострения, чем среди пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, в течение 52-недельного периода времени (76,1% по сравнению с 52,2%), что означает, что меньше пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, испытывали 1 обострение или больше в течение 52-недельного периода времени (23,9% по сравнению с 47,8%; разница -23,9%; 95% доверительный интервал [CI] находится в диапазоне от -30,4 до -17,5; номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 28A). Меньшее количество пациентов испытывали 1, 2 или 3 обострения или больше, и годовая частота обострений была ниже у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (соотношение частот [RR] 0,36, 95% CI 0,29-0,47; номинальное P-значение меньше 0,001) (табл. 10).

Таблица 10
Обострения SLE у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 501)
Количество обострений на пациента до недели 52		
Пациенты с 0 обострений, n (%) ^a	242 (76,1)	263 (52,2)
Пациенты с 1 обострением или больше, n (%)	76 (23,9)	238 (47,8)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное P-значение ^a	-23,9 (-30,4 до -17,5), < 0,001	
1	52 (16,4)	132 (26,3)
2	18 (5,7)	69 (13,8)
3 или больше	6 (1,9)	37 (7,4)
Частота обострений до недели 52^b		
Общее количество обострений	107	401
Общее время последующего наблюдения, лет	318,8	440,6
Годовая частота (95% CI)	0,30 (0,24 до 0,38)	0,83 (0,70 до 0,98)
Сравнение между группами, соотношение частот (95% CI), номинальное P-значение	0,36 (0,29 до 0,47), < 0,0001	

BICLA: комплексная оценка волчанки на основе BILAG; BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки 2004; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля; PGA: общая оценка врача; SD: стандартное отклонение; SLE: системная красная волчанка; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания SLE 2000.

Обострения согласно BILAG-2004 определяли как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или больше или как 2 новых показателя по категории В согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с предыдущим визитом.

^a Проценты, разницу, CI и номинальные P-значения являются средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

^b Значения частоты обострений рассчитывали с применением модели отрицательной биномиальной регрессии, которая предусматривала ковариаты, представляющие собой групповые факторы и факторы стратификации. Логарифм времени последующего наблюдения (по основанию e) используется в качестве компенсирующей переменной в модели для корректировки в отношении разных значений времени воздействия.

Применение глюкокортикоида для перорального применения и воздержание от применения стероида.

На исходном уровне глюкокортикоид для перорального применения в любой дозировке и при 10 мг/сутки или больше принимали сходные проценты пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA. Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, характеризовались большим снижением суточной дозировки глюкокортикоида для перорального применения от исходного уровня до недели 52 (средняя разница, определенная методом наименьших квадратов [LS], составляет -4,29 мг/сутки, 95% CI от -5,37 до -3,20, номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 28B). Вторичная конечная точка, представляющая собой устойчивое снижение дозировки глюкокортикоида для перорального применения до 7,5 мг/сутки или меньше среди пациентов, которые получали глюкокортикоид для перорального применения при 10 мг/сутки или больше на исходном уровне, была достигнута большим количеством пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (79,2% по сравнению с 19,1%; разница 60,1%, 95% CI от 52,1% до 68,1%, номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 28C). Средняя (SD) кумулятивная доза глюкокорти-

когда для перорального применения до недели 52 была на 31,3% ниже у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (2159,20 [1661,39] мг по сравнению с 3140,81 [3081,19] мг) (фиг. 28D).

PRO.

На исходном уровне показатели согласно FACIT-F, SF-36 MCS и SF-36 PCS были сходными у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (табл. 11). Улучшение согласно FACIT-F было зарегистрировано у большего количества пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (55,6% по сравнению с 15,7%; разница 40,0%, 95% CI от 33,6% до 46,3%, номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 29A). Сходным образом, большее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, характеризовались улучшением выше предварительно заданного порогового значения согласно SF-36 PCS (57,9% по сравнению с 12,8%; разница 45,1%, 95% CI от 38,9% до 51,3%, номинальное P-значение меньше 0,001) и SF-36 MCS (42,6% по сравнению с 12,3%; разница 30,3%, 95% CI от 24,1% до 36,5%, номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 29A-C).

Таблица 11

Показатели PRO на исходном уровне у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

PRO	Пациенты, отвечающие на	Пациенты, не отвечающие
	лечение согласно BICLA (n равняется 318)	на лечение согласно BICLA (n равняется 501)
FACIT-F		
n	311	467
Среднее значение (SD)	26,3 (12,63)	25,3 (11,99)
SF-36 PCS		
n	312	469
Среднее значение (SD)	38,3 (9,20)	37,0 (9,25)
SF-36 MCS		
n	312	469
Среднее значение (SD)	43,8 (11,35)	44,0 (11,24)
PtGA		
n	311	467
Среднее значение (SD)	54,7 (23,36)	55,8 (21,44)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; FACIT-F: опросник "функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость"; MCS: индекс психического здоровья; PCS: индекс физического здоровья; PRO: сообщаемый пациентом исход; PtGA: общая оценка пациента; SD: стандартное отклонение; SF-36-v2: версия 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья (острый рецидив).

PtGA.

На исходном уровне показатели PtGA были сходными у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA. Больше улучшений показателей PtGA от исходного уровня до недели 52 было зарегистрировано у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем у пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (средняя разница, определенная методом LS, составляет -11,1, 95% CI от -14,9 до -7,3, номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 29D).

Использование медицинских ресурсов.

В ходе 52-недельных испытаний меньшее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, совершали визиты для контроля состояния здоровья (62,5% по сравнению с 70,7%; разница -8,3%, 95% CI от -14,9% до -1,6%, номинальное P-значение равняется 0,015) (табл. 12). Меньшее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, совершали визиты в отделение неотложной медицинской помощи (ED) по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение (11,9% по сравнению с 21,8%; разница -9,9%, 95% CI от -15,2% до -4,5%, номинальное P-значение равняется 0,001), и меньшее количество визитов в ED было связано с повышенной активностью SLE (2,6% по сравнению с 24,0%; разница -21,4%, 95% CI от -35,3% до -7,5%, номинальное P-значение равняется 0,003). Сходным образом, меньшее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, совершали визиты в больницу (4,5% по сравнению с 14,4%; разница -10,0%, 95% CI от -14,3% до -5,7%, номинальное P-значение меньше 0,001), и ни один из визитов больницу не был связан с повышенной активностью

SLE среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с 38,5% среди пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (разница -38,5%, 95% CI от -58,8% до -18,2%, номинальное *P*-значение меньше 0,001).

Таблица 12

Использование медицинских ресурсов пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA

	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 501)
Использование медицинских ресурсов		
Визиты для контроля состояния здоровья (к специалисту и за первичной медицинской помощью)		
Пациенты с 1 визитом для контроля состояния здоровья или больше ^a , n (%)	198 (62,5)	348 (70,7)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	-8,3 (-14,9 до -1,6), 0,015	
Визиты в отделение неотложной медицинской помощи		
Пациенты с 1 визитом в ED или больше ^a , n (%)	38 (11,9)	107 (21,8)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	-9,9 (-15,2 до -4,5), < 0,001	
Визит, связанный с повышением активности SLE ^a , n (%)	1 (2,6)	25 (24,0)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	-21,4 (-35,3 до -7,5), 0,003	
Количество визитов в ED на пациента ^b , среднее значение (SD)	1,4 (0,86)	1,7 (1,48)
Госпитализации		
Пациенты с 1 визитом в больницу или больше ^a , n (%)	14 (4,5)	71 (14,4)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	-10,0 (-14,3 до -5,7), < 0,001	
Визит, связанный с повышением активности SLE ^a , n (%)	0	25 (38,5)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	-38,5 (-58,8 до -18,2), < 0,001	
Количество визитов в больницу на пациента ^b , среднее значение (SD)	1,6 (2,13)	1,4 (0,72)
Длительность пребывания в больнице ^b , среднее значение (SD), дней	5,7 (2,64)	7,4 (8,02)
Всего дней в ICU ^b , n	0	5
Количество дней в ICU, среднее значение (SD)	-	1,8 (0,45)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; ED: отделение неотложной медицинской помощи; ICU: отделение интенсивной терапии; SD: стандартное отклонение; SLE: системная красная волчанка.

^a Проценты, значения разницы, значения CI и номинальные *P*-значения рассчитывали с применением стратифицированного подхода СМН. ^b Данные по визитам в больницу и визитам в отделение неотложной медицинской помощи отсутствовали у 8 пациентов в группе пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA.

SLEDAI-2K и PGA.

Средние (SD) показатели SLEDAI-2K и PGA были сходными у пациентов, отвечающих на лечение, и пациентов, не отвечающих на лечение, на исходном уровне (табл. 1). От исходного уровня до недели 52 большее количество улучшений наблюдали у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем у пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, в соответствии с общим показателем SLEDAI-2K (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -3,5, 95% CI от -4,1 до -3,0, номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 30A) и показателем PGA (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -0,59, 95% CI от -0,67 до -0,51, номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 30B).

Активность согласно CLASI.

В общей сложности 32,4% пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и 25,5% пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, на исходном уровне характеризовались значением CLASI-A, составляющим 10 или больше (табл. 1). Среди данных пациентов больше пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, достигли снижения CLASI-A на 50% или больше на неделе 52 (92,0% по сравнению с 23,2%; разница 68,8%, 95% CI от 59,2% до 78,3%, номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 31A).

Количества суставов.

Средние (SD) количества активных суставов (определенные как суставы с припухлостью и болезненностью) на исходном уровне составляли 6,1 (5,22) и 6,9 (5,97) у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, соответственно. Средние (SD) количества припухших суставов составляли 6,5 (5,27) и 7,4 (6,08) соответственно, и количества болезненных суставов составляли 9,8 (6,94) и 11,1 (7,85) соответственно. От исходного уровня до недели 52 улучшение в отношении количества суставов наблюдалось в большей степени у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, по количеству активных (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -1,9, 95% CI от -2,4 до -1,4, номинальное P-значение меньше 0,001), болезненных (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -3,6, 95% CI от -4,4 до -2,8, номинальное P-значение меньше 0,001) и припухших (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -2,1, 95% CI от -2,7 до -1,6, номинальное P-значение меньше 0,001) суставов (фиг. 31B).

Серологические показатели.

Равные проценты пациентов были положительными в отношении антител к dsDNA на исходном уровне между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA. Улучшение статуса по антителам к dsDNA с положительного на отрицательный \наблюдали у сходных процентов пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (5,0% по сравнению с 4,4%) (табл. 13).

Таблица 13

Изменения серологических показателей от исходного уровня до недели 52 у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

Изменение от исходного уровня до недели 52	Пациенты, отвечающие	Пациенты, не
	на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 318)	отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 501)
Антитела к dsDNA^a		
n	132	147
Сдвиг от положительного к отрицательному, n (%)	16 (5,0)	22 (4,4)
Сдвиг от отрицательного к положительному, n (%)	8 (2,5)	16 (3,2)
Остался отрицательным, n (%)	114 (35,8)	142 (28,3)
Остался положительным, n (%)	116 (36,5)	125 (25,0)
С3 системы комплемента^b		
n	121	127
Сдвиг от отклоняющегося от нормы к нормальному, n (%)	33 (10,4)	35 (7,0)
Сдвиг от нормального к нормальному к отклоняющемуся от нормы, n (%)	14 (4,4)	30 (6,0)

Остался нормальным, n (%)	167 (52,5)	193 (38,5)
Остался отклоняющимся от нормы, n (%)	88 (27,7)	92 (18,4)
Среднее изменение, определенное по методу LS, % (95% CI)	15,7 (9,489 до 21,926)	12,9 (6,852 до 18,929)
Средняя разница, определенная по методу LS, % (95% CI), номинальное P-значение	2,8 (-4,19 до 9,82), 0,429	
C4 системы комплемента^c		
n	70	79
Сдвиг от отклоняющегося от нормы к нормальному, n (%)	24 (7,5)	24 (4,8)
Сдвиг от нормального к нормальному к отклоняющемуся от нормы, n (%)	9 (2,8)	20 (4,0)
Остался нормальным, n (%)	222 (69,8)	251 (50,1)
Остался отклоняющимся от нормы, n (%)	46 (14,5)	55 (11,0)
Среднее изменение, определенное по методу LS, % (95% CI), г/л	19,5 (5,664 до 33,336)	29,1 (16,066 до 42,198)
Средняя разница, определенная по методу LS, % (95% CI), номинальное P-значение	-9,6 (-25,17 до 5,91), 0,223	

ВІСІА: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; СІ: доверительный интервал; dsDNA: двухцепочечная ДНК; макс: максимум; мин.: минимум; SD: стандартное отклонение.

^a "Положительный" или "отрицательный" в отношении антител к dsDNA определяли как результат больше 15 ед./мл или 15 ед./мл или меньше соответственно.

^b "Отклоняющиеся от нормы" или "нормальные" уровни С3 системы комплемента определяли как результат меньше 0,9 г/л или уровень С3 меньше 0,9 г/л соответственно.

^c "Отклоняющиеся от нормы" или "нормальные" уровни С4 системы комплемента определяли как результат меньше 0,1 г/л или уровень С4 меньше 0,1 г/л соответственно.

В анализ включали только пациентов с положительным статусом по антителам к dsDNA или отклоняющимся от нормы уровнями С3 или С4 системы комплемента на исходном уровне. Процентное изменение, разница, СІ и номинальные Р-значения, рассчитанные с применением модели повторных измерений с фиксированными эффектами для значения на исходном уровне, группы, визита, исследования и факторов стратификации. Термин "взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита" использовали для учета различных взаимосвязей между группами, и визит в модели представлял собой повторяющуюся переменную. Проценты не были равны 100% по причине отсутствия данных.

Сходные доли пациентов, отвечающих на лечение согласно ВІСІА, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно ВІСІА, характеризовались отклоняющимися от нормы уровнями С3 и С4 на исходном уровне. Процентные изменения уровней молекул системы комплемента от исходного уровня до недели 52 не отличались между пациентами, отвечающими на лечение согласно ВІСІА, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно ВІСІА, в случае С3 (средняя разница, определенная по методу LS, составляет 2,82, 95% СІ от -4,185 до 9,819, номинальное Р-значение равняется 0,429) или С4 (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -9,63, 95% СІ от -25,174 до 5,910, номинальное Р-значение равняется 0,223) (табл. 13). Больше количество пациентов, отвечающих на лечение согласно ВІСІА, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно ВІСІА, характеризовались улучшениями отклоняющихся от нормы уровней С3 (10,4% по сравнению с 7,0%) и С4 (7,5% по сравнению с 4,8%) до нормальных.

Безопасность.

Значения частоты возникновения АЕ были сходными у пациентов, отвечающих на лечение согласно ВІСІА, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно ВІСІА (83,6% и 85,2%) (табл. 14). АЕ легкой и умеренной степени регистрировали со сходными процентами у пациентов, отвечающих на лечение согласно ВІСІА, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно ВІСІА, тогда как меньше пациентов, отвечающих на лечение согласно ВІСІА, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно ВІСІА, испытывали АЕ тяжелой степени (3,8% по сравнению с 9,4%). Не было АЕ, приводящих к прекращению

лечения (DAE), у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с 8,2% DAE у пациентов, не отвечающих на лечение. Меньшее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, испытывали серьезные АЕ (5,0% по сравнению с 19,0%). Меньшее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, страдали серьезными неоппортунистическими инфекциями (2,2% по сравнению с 6,8%). Процент пациентов с опоясывающим герпесом был сходным среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (4,7% по сравнению с 3,6%), как и процент пациентов с гриппом (1,9% по сравнению с 2,0%) или злокачественным новообразованием (0,6% по сравнению с 1,0%).

Таблица 14

АЕ в ходе лечения у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

АЕ, n (%)	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 501)
Пациенты с любым АЕ	266 (83,6)	427 (85,2)
Любое АЕ с исходом, представляющим собой смерть	0	2 (0,4)
Любое SAE (в том числе явления с исходом, представляющим собой смерть)	16 (5,0)	95 (19,0)
SAE, связанные с волчанкой	1 (0,3)	15 (0,3)
Волчаночный нефрит	0	1 (0,2)
SLE	1 (0,3)	14 (2,8)
Любое DAE	0	41 (8,2)
Любое АЕ, связанное с исследуемым продуктом	101 (31,8)	160 (31,9)
Любое АЕ по максимальной зарегистрированной интенсивности		
Легкой степени	126 (39,6)	183 (36,5)
Умеренной степени	128 (40,3)	197 (39,3)
Тяжелой степени	12 (3,8)	47 (9,4)
Любое AESI	27 (8,5)	67 (13,4)
Серьезная неоппортунистическая инфекция	7 (2,2)	34 (6,8)
Оппортунистические инфекции	0	1 (0,2)
Анафилаксия	0	1 (0,2)
Злокачественное новообразование	2 (0,6)	5 (1,0)
Опоясывающий герпес	15 (4,7)	18 (3,6)
Туберкулез (в том числе латентный TB)	2 (0,6)	1 (0,2)
Грипп	6 (1,9)	10 (2,0)
Васкулит, не связанный с SLE	0	0
Тяжелое сердечно-сосудистое нежелательное явление	1 (0,3)	1 (0,2)

АЕ: нежелательное явление; AESI: нежелательное явление, представляющее особый интерес; DAE: нежелательное явление, приводящее к прекращению лечения; SAE: серьезное нежелательное явление; SLE: системная красная волчанка; TB: туберкулез.

Выводы.

BICLA является дихотомическим измерением исхода лечения SLE, которое позволяет классифицировать пациента как пациента, отвечающего на лечение, или пациента, не отвечающего на лечение, на основе изменений активности согласно категории для оценки органов. Поскольку BICLA главным образом используется в условиях клинических испытаний, целью данного исследования была оценка значимости ответа согласно BICLA с точки зрения исходов, которые являются релевантными для пациентов и

врачей. В данном апостериорном анализе объединенных данных, полученных от 819 пациентов, включенных в испытания TULIP-1 и TULIP-2, ответ согласно BICLA был в значительной степени ассоциирован с улучшением клинических исходов по ряду оценок SLE, основных PRO и по измерениям использования медицинских ресурсов.

Обострения с повышением дозы глюкокортикоида или без него представляют значительные риски для пациентов с SLE. В долгосрочной перспективе как обострения заболевания, так и применение глюкокортикоида для перорального применения были связаны с повреждением органов, что само по себе повышает риск смертности. Обострения также ассоциированы со снижением качества жизни, связанного с состоянием здоровья, и степень тяжести обострения и применение глюкокортикоида для перорального применения коррелируют с расходами на здравоохранение. Следовательно, основной целью лечения SLE является предупреждение обострений при минимизации воздействия глюкокортикоидов для перорального применения, что в свою очередь по ожиданиям снижает использование медицинских ресурсов. Авторы настоящего изобретения наблюдали, что у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, было меньше обострений заболевания вместе с более низкой суточной дозой глюкокортикоида для перорального применения. У большего процента пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, было достигнуто устойчивое снижение дозы глюкокортикоида для перорального применения до целевой дозы. У них также было меньше госпитализаций и визитов в ED, чем у пациентов, не отвечающих на лечение, в том числе связанных с повышенной активностью SLE. Большие улучшения общей и тканеспецифической активности заболевания также наблюдали у пациентов, отвечающих на лечение, по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение, как измерено по PGA, SLEDAI-2K, CLASI-A и количеству суставов. Поскольку было показано, что улучшение исходов у пациентов в отношении активности заболевания и воздействия глюкокортикоидов для перорального применения ассоциировано со снижением затрат на здравоохранение, пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, могут нести более низкие расходы на здравоохранение, чем пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA.

Авторы настоящего изобретения также оценивали нежелательные явления у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA. Сопоставимо с более низкими значениями частоты обострений, снижением использования медицинских ресурсов и меньшим количеством связанных с SLE визитов в ED и госпитализаций, связанных с ответом согласно BICLA, у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, было меньше SAE. Хотя прекращение лечения исследуемым продуктом по любой причине приводило к тому, что пациент был по определению классифицирован как пациент, не отвечающий на лечение согласно BICLA, следует отметить, что пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA, характеризовались большей склонностью к прекращению лечения по причине АЕ, чем пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA.

PRO были включены почти во все клинические испытания в отношении SLE. Тем не менее, анализы часто приводили к несоответствию между клиническими исходами и PRO, поскольку восприятие пациентом активности заболевания и болезни сильно зависит от утомляемости и качества жизни и не отражается результатами формальных измерений активности заболевания. В испытаниях TULIP пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, характеризовались улучшениями по утвержденным PRO, включая индексы физического и психического здоровья согласно SF-36 опросника о состоянии здоровья и оценку утомляемости согласно FACIT. Утомляемость, распространенный симптом у пациентов с SLE, мешает повседневной жизни, и более чем у половины пациентов с ответами на лечение согласно BICLA в испытаниях TULIP наблюдалось улучшение в отношении утомляемости. Показатели PtGA и PGA демонстрировали согласованность в улучшении и в большей степени улучшения среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA. Результаты, полученные авторами настоящего изобретения, демонстрируют, что ответ согласно BICLA передает общие улучшения физического и психического состояния пациентов с SLE.

Исследование корреляций ответа согласно SRI(4) с клиническими исходами в объединенных данных из 2 испытаний фазы 2b (сифалимуаб и анифролумаб), а также 2 испытаний 3-й фазы белилумаба также продемонстрировало улучшение клинических исходов у пациентов, отвечающих на лечение согласно SRI(4), по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно SRI(4). В то время как изменения в серологических исходах существенно не отличались у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, в испытаниях TULIP, ответ согласно SRI(4) был ассоциирован со значительными улучшениями в отношении уровней антител к dsDNA и уровней C3 системы комплемента (но не уровней C4) в испытаниях 3-й фазы белилумаба. Это несоответствие может быть отражением различных механизмов действия 2 оцениваемых лекарственных средств и/или отражением того, что BILAG-2004, с помощью которого измеряется улучшение согласно BICLA, не предусматривает серологический анализ в своей системе оценки.

Данные подтверждают ценность BICLA в качестве конечной точки клинического испытания и то, что ответ согласно BICLA коррелирует с улучшениями ряда других исходов, которые соответствуют приоритетам как клиницистов, так и пациентов, в повседневной практике.

Таблица 8

Показатели PRO на исходном уровне у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

PRO	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA (n равняется 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA (n равняется 501)
	FACIT-F	
n	311	467
Среднее значение (SD)	26,3 (12,63)	25,3 (11,99)
SF-36 PCS		
n	312	469
Среднее значение (SD)	38,3 (9,20)	37,0 (9,25)
SF-36 MCS		
n	312	469
Среднее значение (SD)	43,8 (11,35)	44,0 (11,24)
PtGA		
n	311	467
Среднее значение (SD)	54,7 (23,36)	55,8 (21,44)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; FACIT-F: опросник "функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость"; MCS: индекс психического здоровья; PCS: индекс физического здоровья; PRO: сообщаемый пациентом исход; PtGA: общая оценка пациента; SD: стандартное отклонение; SF-36-v2: версия 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья (острый рецидив).

Перечень литературных источников

- (1) Bruce, I. N.; O'Keefe, A. G.; Farewell, V.; Hanly, J. G.; Manzi, S.; Su, L.; Gladman, D. D.; Bae, S.-C.; Sanchez-Guerrero, J.; Romero-Diaz, J.; Gordon, C.; Wallace, D. J.; Clarke, A. E.; Bernatsky, S.; Ginzler, E. M.; Isenberg, D. A.; Rahman, A.; Merrill, J. T.; Alarcón, G. S.; Fessler, B. J.; Fortin, P. R.; Petri, M.; Steinsson, K.; Dooley, M. A.; Khamashta, M. A.; Ramsey-Goldman, R.; Zoma, A. A.; Sturfelt, G. K.; Nived, O.; Aranow, C.; Mackay, M.; Ramos-Casals, M.; van Vollenhoven, R. F.; Kalunian, K. C.; Ruiz-Irastorza, G.; Lim, S.; Kamen, D. L.; Peschken, C. A.; Inanc, M.; Urowitz, M. B. Factors Associated with Damage Accrual in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74* (9), 1706–1713. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205171>.
- (2) Petri, M. Long-Term Outcomes in Lupus. *Am. J. Manag. Care* **2001**, *7* (16 Suppl), S480–485.
- (3) Patel, D. D.; Antoni, C.; Freedman, S. J.; Levesque, M. C.; Sundry, J. S. Phase 2 to Phase 3 Clinical Trial Transitions: Reasons for Success and Failure in Immunologic Diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *140* (3), 685–687. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.029>.
- (4) Dowden, H.; Munro, J. Trends in Clinical Success Rates and Therapeutic Focus. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2019**, *18* (7), 495–496. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>.

- (5) Eisenberg, R. WHY CAN'T WE FIND A NEW TREATMENT FOR SLE? *J. Autoimmun.* **2009**, *32* (3–4), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.006>.
- (6) Hahn, B. H. Targeted Therapies in Systemic Lupus Erythematosus: Successes, Failures and Future. *Ann. Rheum. Dis.* **2011**, *70 Suppl 1*, i64–i66. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.142208>.
- (7) Isenberg, D. A.; Petri, M.; Kalunian, K.; Tanaka, Y.; Urowitz, M. B.; Hoffman, R. W.; Morgan-Cox, M.; Iikuni, N.; Silk, M.; Wallace, D. J. Efficacy and Safety of Subcutaneous Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from ILLUMINATE-1, a 52-Week, Phase III, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75* (2), 323–331. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207653>.
- (8) Isenberg, D.; Merrill, J.; Hoffman, R.; Linnik, M.; Morgan-Cox, M.; Veenhuizen, M.; Iikuni, N.; Dickson, C.; Silk, M.; Wallace, D.; Dörner, T. OP0184 Efficacy and Safety of Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from 2 Phase 3, 52-Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74* (Suppl 2), 141–141. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1195>.
- (9) Furie, R. A.; Leon, G.; Thomas, M.; Petri, M. A.; Chu, A. D.; Hislop, C.; Martin, R. S.; Scheinberg, M. A.; PEARL-SC Study. A Phase 2, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial of Blisibimod, an Inhibitor of B Cell Activating Factor, in Patients with Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus, the PEARL-SC Study. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74* (9), 1667–1675. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205144>.
- (10) Merrill, J. T.; Shanahan, W. R.; Scheinberg, M.; Kalunian, K. C.; Wofsy, D.; Martin, R. S. Phase III Trial Results with Blisibimod, a Selective Inhibitor of B-Cell Activating Factor, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann. Rheum. Dis.* **2018**, *77* (6), 883–889. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213032>.
- (11) Isenberg, D.; Gordon, C.; Licu, D.; Copt, S.; Rossi, C. P.; Wofsy, D. Efficacy and Safety of Atacicept for Prevention of Flares in Patients with Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE): 52-Week Data (APRIL-SLE Randomised Trial). *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74* (11), 2006–2015. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205067>.
- (12) Alarcón-Segovia, D.; Tumlin, J. A.; Furie, R. A.; McKay, J. D.; Cardiel, M. H.; Strand, V.; Bagin, R. G.; Linnik, M. D.; Hepburn, B.; LJP 394 Investigator Consortium. LJP 394 for the Prevention of Renal Flare in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheum.* **2003**, *48* (2), 442–454. <https://doi.org/10.1002/art.10763>.
- (13) Mahieu, M. A.; Strand, V.; Simon, L. S.; Lipsky, P. E.; Ramsey-Goldman, R. A Critical Review of Clinical Trials in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* **2016**, *25* (10), 1122–1140. <https://doi.org/10.1177/0961203316652492>.
- (14) Rovin, B. H.; Furie, R.; Latinis, K.; Looney, R. J.; Fervenza, F. C.; Sanchez-Guerrero, J.; Maciucia, R.; Zhang, D.; Garg, J. P.; Brunetta, P.; Appel, G.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients with Active Proliferative Lupus Nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab Study. *Arthritis Rheum.* **2012**, *64* (4), 1215–1226. <https://doi.org/10.1002/art.34359>.
- (15) Merrill, J. T.; Neuwelt, C. M.; Wallace, D. J.; Shanahan, J. C.; Latinis, K. M.; Oates, J. C.; Utset, T. O.; Gordon, C.; Isenberg, D. A.; Hsieh, H.-J.; Zhang, D.; Brunetta, P. G. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis Rheum.* **2010**, *62* (1), 222–233. <https://doi.org/10.1002/art.27233>.

- (16) Daikh, D. I.; Wofsy, D. Cutting Edge: Reversal of Murine Lupus Nephritis with CTLA4Ig and Cyclophosphamide. *J. Immunol.* **2001**, *166* (5), 2913–2916. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.2913>.
- (17) Merrill, J. T.; Burgos-Vargas, R.; Westhovens, R.; Chalmers, A.; D'Cruz, D.; Wallace, D. J.; Bae, S. C.; Sigal, L.; Becker, J.-C.; Kelly, S.; Raghupathi, K.; Li, T.; Peng, Y.; Kinaszczuk, M.; Nash, P. The Efficacy and Safety of Abatacept in Patients with Non-Life-Threatening Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twelve-Month, Multicenter, Exploratory, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* **2010**, *62* (10), 3077–3087. <https://doi.org/10.1002/art.27601>.
- (18) Strand, V.; Petri, M.; Kalunian, K.; Gordon, C.; Wallace, D. J.; Hobbs, K.; Kelley, L.; Kilgallen, B.; Wegener, W. A.; Goldenberg, D. M. Epratuzumab for Patients with Moderate to Severe Flaring SLE: Health-Related Quality of Life Outcomes and Corticosteroid Use in the Randomized Controlled ALLEVIATE Trials and Extension Study SL0006. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2014**, *53* (3), 502–511. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket378>.
- (19) Wallace, D. J.; Kalunian, K.; Petri, M. A.; Strand, V.; Houssiau, F. A.; Pike, M.; Kilgallen, B.; Bongardt, S.; Barry, A.; Kelley, L.; Gordon, C. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Patients with Moderate/Severe Active Systemic Lupus Erythematosus: Results from EMBLEM, a Phase IIb, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study. *Ann. Rheum. Dis.* **2014**, *73* (1), 183–190. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202760>.
- (20) Wallace, D. J.; Strand, V.; Merrill, J. T.; Popa, S.; Spindler, A. J.; Eimon, A.; Petri, M.; Smolen, J. S.; Wajdula, J.; Christensen, J.; Li, C.; Diehl, A.; Vincent, M. S.; Beebe, J.; Healey, P.; Sridharan, S. Efficacy and Safety of an Interleukin 6 Monoclonal Antibody for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II Dose-Ranging Randomised Controlled Trial. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76* (3), 534–542. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209668>.
- (21) Psarras, A.; Emery, P.; Vital, E. M. Type I Interferon-Mediated Autoimmune Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Targeted Therapy. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2017**, *56* (10), 1662–1675. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew431>.
- (22) Kalunian, K. C.; Merrill, J. T.; Maciuga, R.; McBride, J. M.; Townsend, M. J.; Wei, X.; Davis, J. C.; Kennedy, W. P. A Phase II Study of the Efficacy and Safety of Rontalizumab (RhuMab Interferon- α) in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (ROSE). *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75* (1), 196–202. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206090>.
- (23) Furie, R.; Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Kalunian, K.; Brohawn, P.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Yoo, S.; Investigators, for the C. S. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol. Hoboken Nj* **2017**, *69* (2), 376. <https://doi.org/10.1002/art.39962>.
- (24) Update on TULIP 1 Phase III trial for anifrolumab in systemic lupus erythematosus <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/update-on-tulip-1-phase-iii-trial-for-anifrolumab-in-systemic-lupus-erythematosus-31082018.html> (accessed Nov 10, 2020).
- (25) Felten, R.; Scher, F.; Sagez, F.; Chasset, F.; Arnaud, L. Spotlight on Anifrolumab and Its Potential for the Treatment of Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus: Evidence to Date. *Drug Des. Devel. Ther.* **2019**, *13*, 1535–1543. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S170969>.
- (26) Isenberg, D. A.; Merrill, J. T. Why, Why, Why de-Lupus (Does so Badly in Clinical Trials). *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2016**, *12* (2), 95–98. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1112270>.

- (27) Wallace, D. J. The Evolution of Drug Discovery in Systemic Lupus Erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2015**, *11* (10), 616–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.86>.
- (28) Felten, R.; Sagez, F.; Gavand, P.-E.; Martin, T.; Korganow, A.-S.; Sordet, C.; Javier, R.-M.; Soulas-Sprauel, P.; Rivière, M.; Scher, F.; Poindron, V.; Guffroy, A.; Arnaud, L. 10 Most Important Contemporary Challenges in the Management of SLE. *Lupus Sci. Med.* **2019**, *6* (1), e000303. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000303>.
- (29) Hui-Yuen, J. S.; Reddy, A.; Taylor, J.; Li, X.; Eichenfield, A. H.; Bermudez, L. M.; Starr, A. J.; Imundo, L. F.; Buyon, J.; Furie, R. A.; Kamen, D. L.; Manzi, S.; Petri, M.; Ramsey-Goldman, R.; van Vollenhoven, R. F.; Wallace, D. J.; Askanase, A. Safety and Efficacy of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus Academic Clinical Practices. *J. Rheumatol.* **2015**, *42* (12), 2288–2295. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150470>.
- (30) Furie, R. A.; Petri, M. A.; Wallace, D. J.; Ginzler, E. M.; Merrill, J. T.; Stohl, W.; Chatham, W. W.; Strand, V.; Weinstein, A.; Chevrier, M. R.; Zhong, Z. J.; Freimuth, W. W. Novel Evidence-Based Systemic Lupus Erythematosus Responder Index. *Arthritis Rheum.* **2009**, *61* (9), 1143–1151. <https://doi.org/10.1002/art.24698>.
- (31) Albrecht, J.; Taylor, L.; Berlin, J. A.; Dulay, S.; Ang, G.; Fakhrazadeh, S.; Kantor, J.; Kim, E.; Militello, G.; McGinnis, K.; Richardson, S.; Treat, J.; Vittorio, C.; Van Voorhees, A.; Werth, V. P. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* **2005**, *125* (5), 889–894. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x>.
- (32) Gordon, C.; Sutcliffe, N.; Skan, J.; Stoll, T.; Isenberg, D. A. Definition and Treatment of Lupus Flares Measured by the BILAG Index. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2003**, *42* (11), 1372–1379. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg382>.
- (33) Thanou, A.; Chakravarty, E.; James, J. A.; Merrill, J. T. Which Outcome Measures in SLE Clinical Trials Best Reflect Medical Judgment? *Lupus Sci. Med.* **2014**, *1* (1), e000005. <https://doi.org/10.1136/lupus-2013-000005>.
- (34) Mikdashi, J.; Nived, O. Measuring Disease Activity in Adults with Systemic Lupus Erythematosus: The Challenges of Administrative Burden and Responsiveness to Patient Concerns in Clinical Research. *Arthritis Res. Ther.* **2015**, *17* (1), 183. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0702-6>.
- (35) Rice, J. B.; White, A. G.; Scarpati, L. M.; Wan, G.; Nelson, W. W. Long-Term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin. Ther.* **2017**, *39* (11), 2216–2229. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>.
- (36) Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* **1997**, *40* (9), 1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>.
- (37) Gladman, D. D.; Ibañez, D.; Urowitz, M. B. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J. Rheumatol.* **2002**, *29* (2), 288–291.
- (38) Isenberg, D. A.; Rahman, A.; Allen, E.; Farewell, V.; Akil, M.; Bruce, I. N.; D'Cruz, D.; Griffiths, B.; Khamashta, M.; Maddison, P.; McHugh, N.; Snaith, M.; Teh, L. S.; Yee, C. S.; Zoma, A.; Gordon, C. BILAG 2004. Development and Initial Validation of an Updated Version of the British Isles Lupus Assessment Group's Disease Activity Index for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2005**, *44* (7), 902–906. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh624>.
- (39) Yee, C.-S.; Cresswell, L.; Farewell, V.; Rahman, A.; Teh, L.-S.; Griffiths, B.; Bruce, I. N.; Ahmad, Y.; Prabu, A.; Akil, M.; McHugh, N.; D'Cruz, D.; Khamashta, M. A.; Isenberg, D. A.; Gordon, C. Numerical Scoring for the BILAG-2004 Index. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2010**, *49* (9), 1665–1669. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq026>.
- (40) Yao, Y.; Higgs, B. W.; Richman, L.; White, B.; Jallal, B. Use of Type I Interferon-Inducible MRNAs as Pharmacodynamic Markers and Potential Diagnostic Markers in Trials with Sifalimumab, an Anti-IFN α Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* **2010**, *12* (Suppl 1), S6. <https://doi.org/10.1186/ar2887>.

Перечень последовательностей

<110> AstraZeneca AB

<120> ПОДАВЛЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА I ТИПА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

<130> IFNAR-720-WO-PCIT

<160> 8

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 117

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> VH

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Cys Leu Glu Ser Met
 35 40 45
 Gly Leu Leu Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 2

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> VL

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala
 85 90 95
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 3

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> HCDR1

<400> 3

Asn Tyr Trp Ile Ala
 1 5

<210> 4

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> HCDR2

<400> 4

Leu Leu Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 5

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> HCDR3

<400> 5

His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 6

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> LCDR1

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Phe Ala
 1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> LCDR2

<400> 7

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 8

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> LCDR3

<400> 8

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala Ile Thr
 1 5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения системной красной волчанки (SLE) у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора интерферона I типа (IFN) (IFNR), где на исходном уровне субъект имеет низкий профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа (IFNGS), по сравнению со здоровым субъектом, где ингибитор IFNR снижает активность заболевания SLE у субъекта и где ингибитор IFNR представляет собой антитело, содержащее:

а) участок, определяющий комплементарность, вариабельной области тяжелой цепи 1 (HCDR1), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3;

б) участок, определяющий комплементарность, вариабельной области тяжелой цепи 2 (HCDR2), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4;

в) участок, определяющий комплементарность, вариабельной области тяжелой цепи 3 (HCDR3), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5;

д) участок, определяющий комплементарность, вариабельной области легкой цепи 1 (LCDR1), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6;

е) участок, определяющий комплементарность, вариабельной области легкой цепи 2 (LCDR2), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и

участок, определяющий комплементарность, вариабельной области легкой цепи 3 (LCDR3), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8; и

где IFNGS субъекта на исходном уровне является измеряемым посредством теста на основе количественной полимеразной цепной реакции с ДНК, где в тесте измеряют экспрессию IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови субъекта.

2. Способ по п.1, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) у субъекта.

3. Способ по п.1 или 2, где субъект имеет SLE от умеренной до тяжелой степени.

4. Способ по любому из пп.1-3, где антитело содержит:

а) вариабельную область тяжелой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1; и

б) вариабельную область легкой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

5. Способ по любому из пп.1-4, где антитело представляет собой анифролумаб или его функциональный вариант.

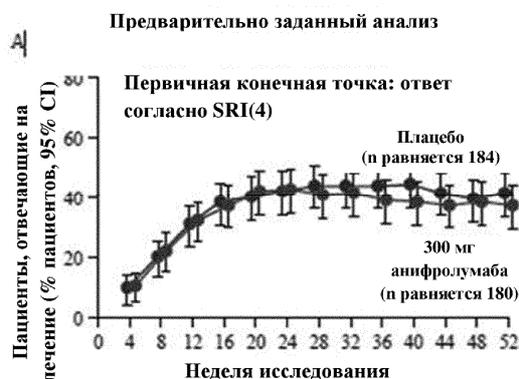
6. Способ по п.5, где способ включает введение субъекту дозы ингибитора IFNR 300 мг.

7. Способ по п.5 или 6, включающий введение субъекту дозы ингибитора IFNR один раз в четыре недели.

8. Способ по любому из пп.1-7, где ингибитор IFNR вводят субъекту внутривенно.

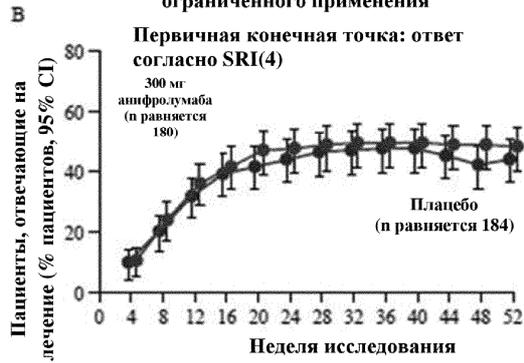
9. Способ по любому из пп.1-5, где ингибитор IFNR вводят субъекту подкожно.

10. Способ по любому из пп.1-9, где субъект является положительным в отношении антител к двухцепочечной ДНК (антител к dsDNA), антинуклеарных антител или антител к антигену Смита на исходном уровне.

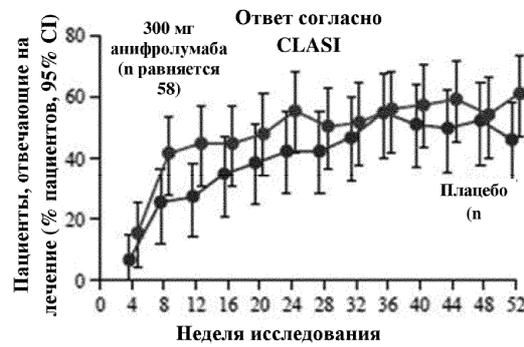


Фиг. 1А

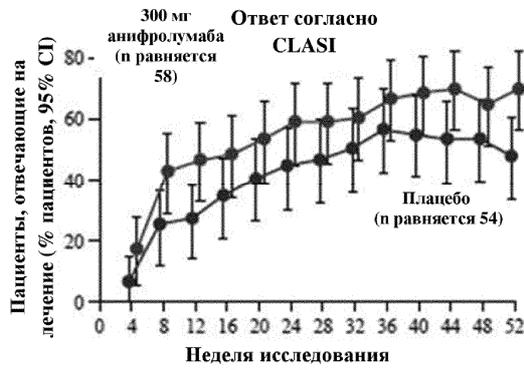
Анализ с измененными
правилами применения
лекарственного препарата для
ограниченного применения



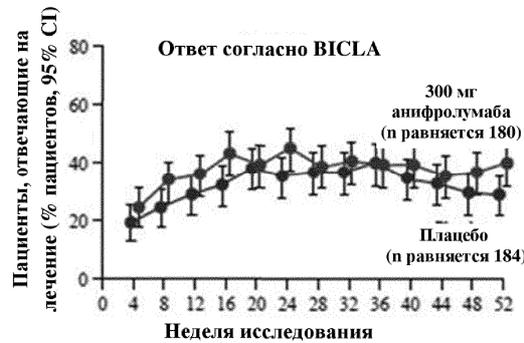
Фиг. 1B



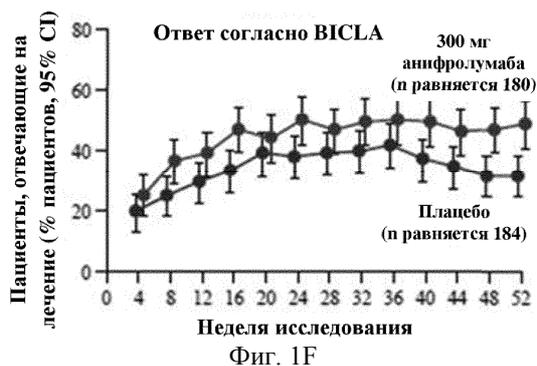
Фиг. 1C



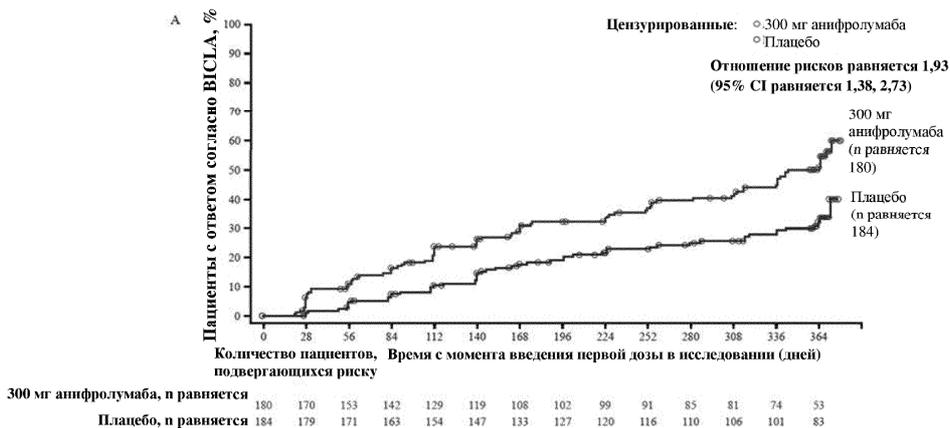
Фиг. 1D



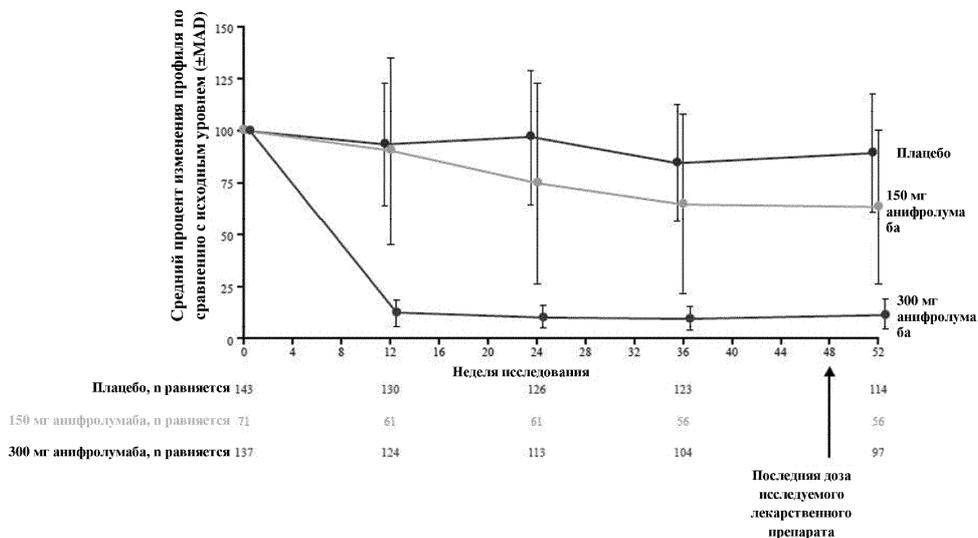
Фиг. 1E



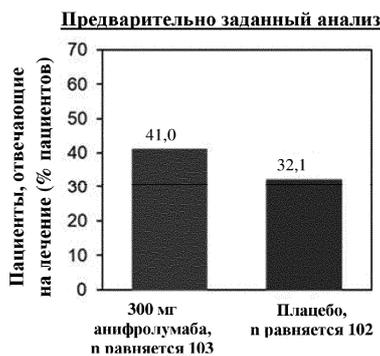
Фиг. 1F



Фиг. 2A

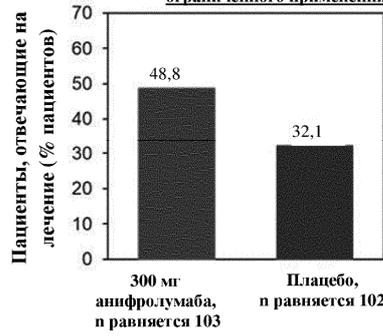


Фиг. 2B

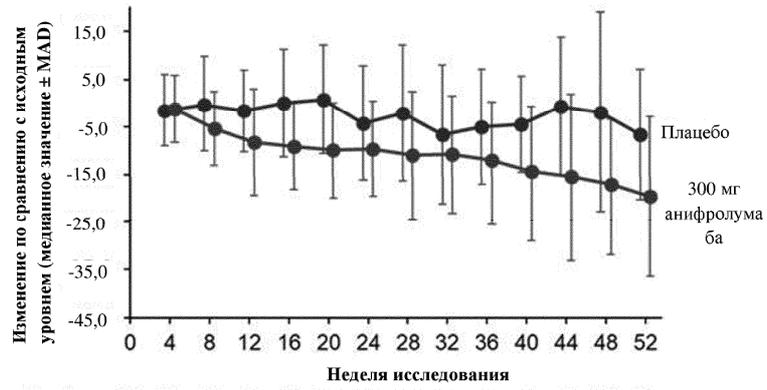


Фиг. 3A

Анализ с измененными правилами
применения лекарственных препаратов для
ограниченного применения

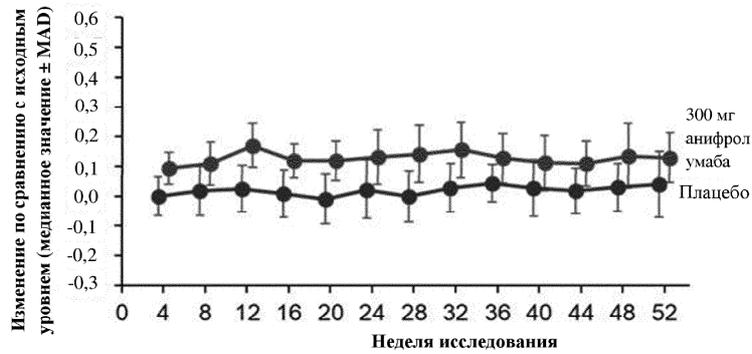


Фиг. 3В



Плацебо, n равняется	82	79	75	76	77	76	72	71	69	69	66	65	63	62
300 мг анифролумаба, n равняется	81	76	74	75	74	75	75	69	72	73	71	67	71	62

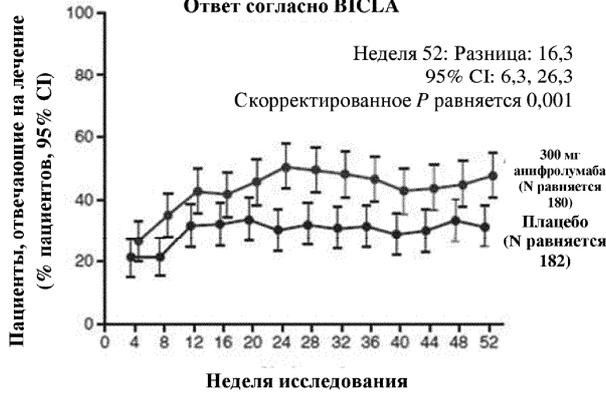
Фиг. 4А



Плацебо, n равняется	65	64	60	61	60	56	57	58	58	54	51	52	47	49
300 мг анифролумаба, n равняется	58	58	55	54	52	52	52	51	52	51	52	49	49	48

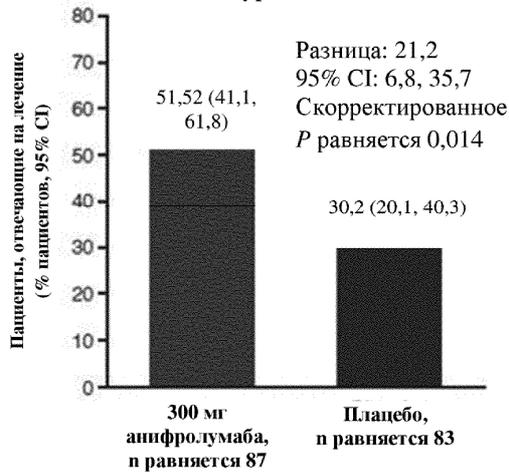
Фиг. 4В

**Частота ответа пациентов на лечение согласно комплексному измерению активности заболевания:
Ответ согласно BICLA**



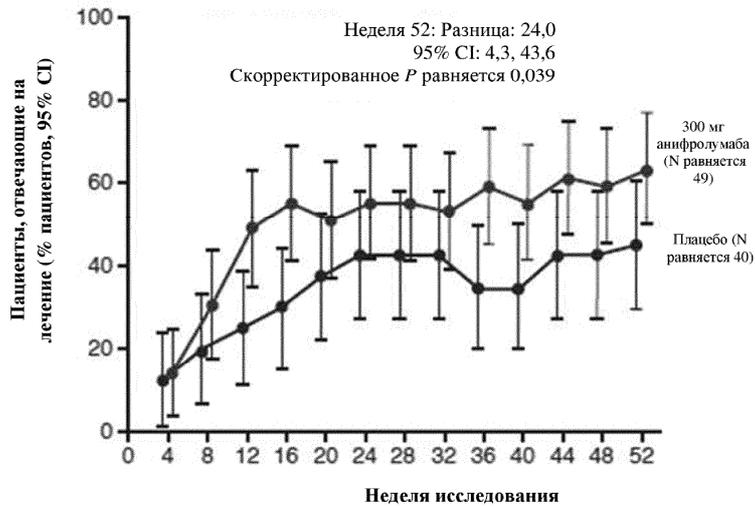
Фиг. 5A

Устойчивое снижение дозы OCS до целевого уровня с недели 40-52

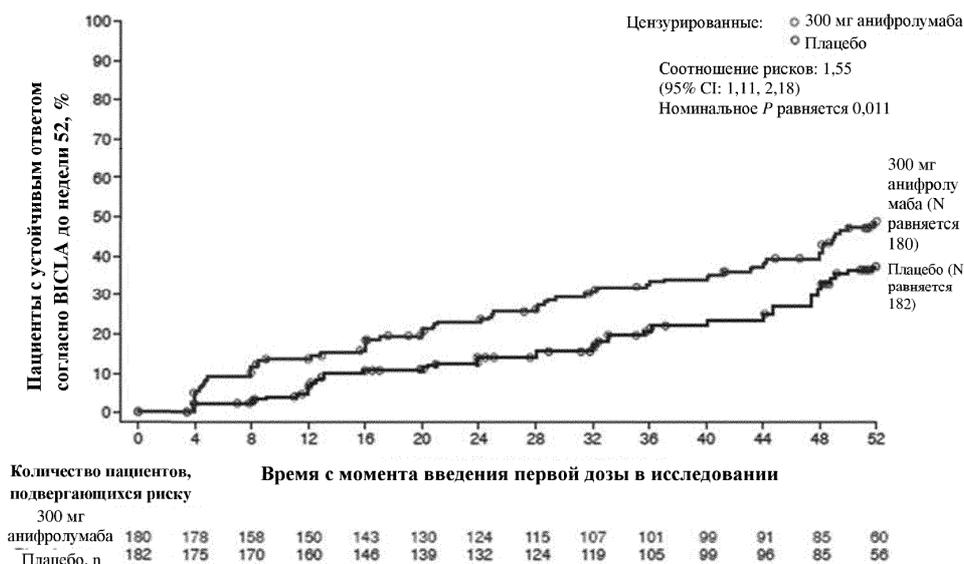


Фиг. 5B

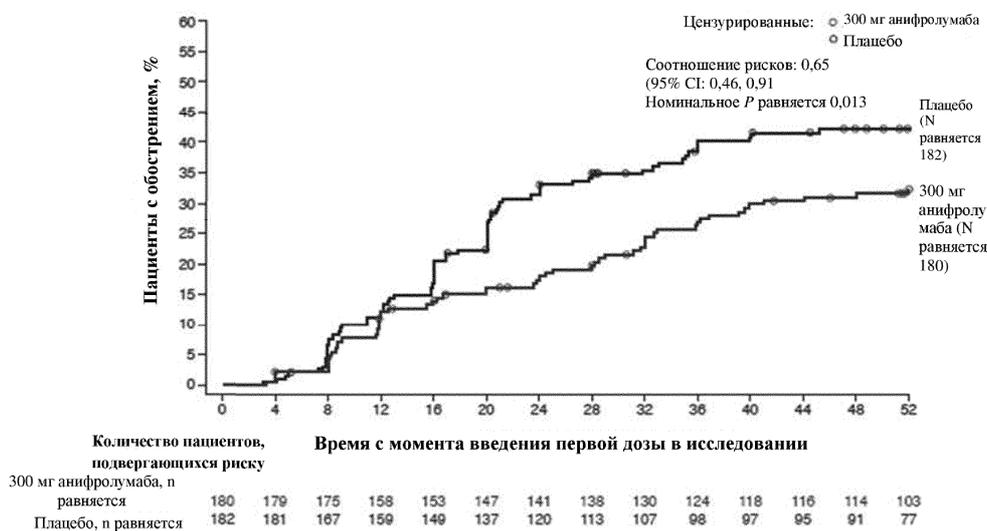
**Частота ответа пациентов на лечение при заболевании кожи:
Ответ согласно CLASI**



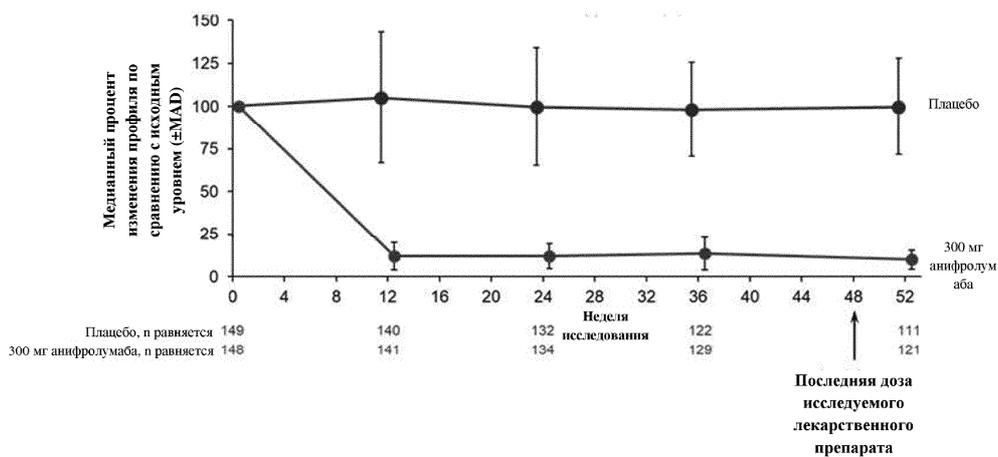
Фиг. 5C



Фиг. 6А

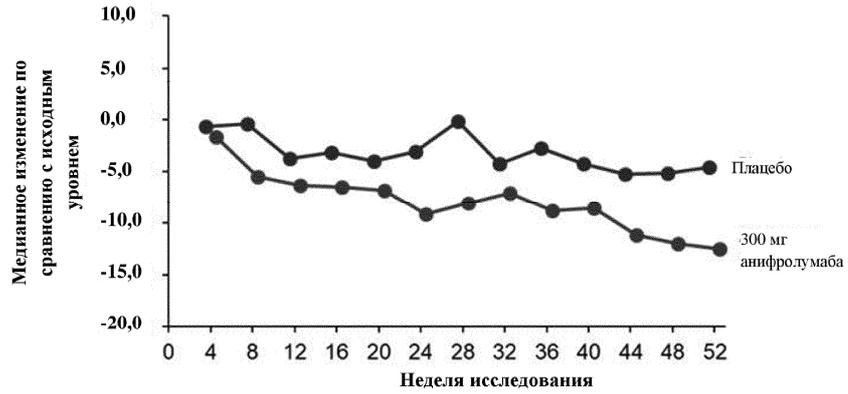


Фиг. 6В



Фиг. 7А

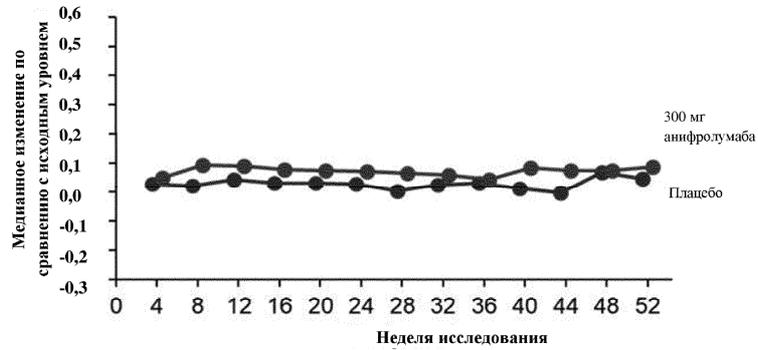
Медианный уровень антител к dsDNA (ед./мл)



Пациенты	73	65	68	68	66	66	62	54	57	52	50	51	52	49
Плацебо, n равняется	73	65	68	68	66	66	62	54	57	52	50	51	52	49
300 мг анифролумаба, n равняется	86	80	77	78	79	80	82	81	76	77	77	76	74	71

Фиг. 7B

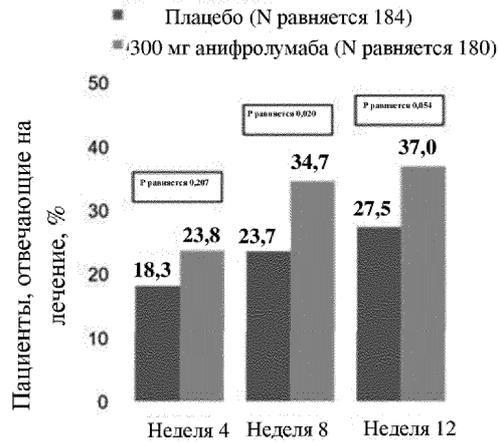
Медианный уровень С3 (г/л)



Пациенты	72	72	70	69	66	66	65	63	61	61	59	59	58	58
Плацебо, n равняется	72	72	70	69	66	66	65	63	61	61	59	59	58	58
300 мг анифролумаба, n равняется	72	71	68	70	71	68	68	67	66	67	67	65	62	64

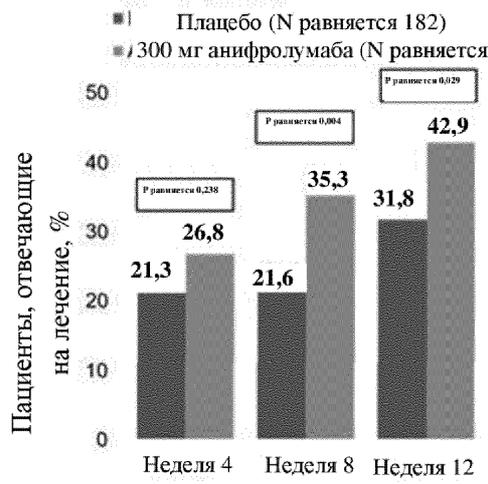
Фиг. 7C

TULIP-1



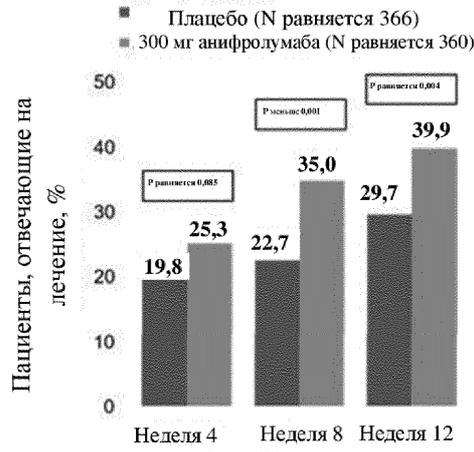
Фиг. 8A

TULIP-2



Фиг. 8В

Объединенные данные из TULIP

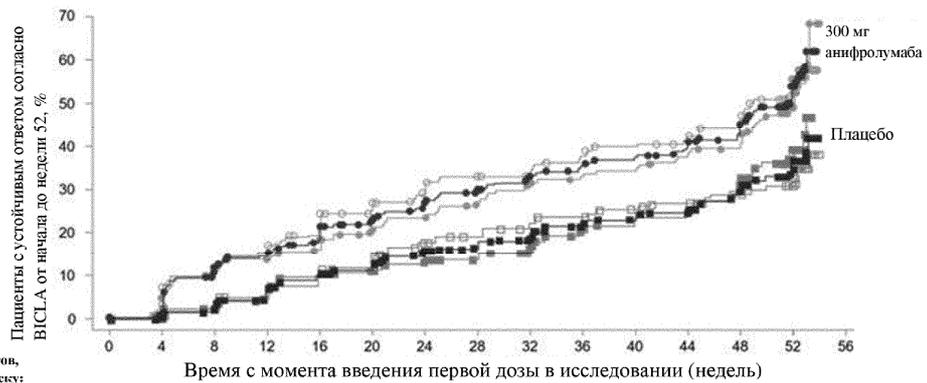


Фиг. 8С

TULIP-1
 ● 300 мг анифролумаба
 □ Плацебо
 Отношение рисков 1,94
 (95% CI 1,38-2,73)

TULIP-2
 ● 300 мг анифролумаба
 □ Плацебо
 Отношение рисков 1,55
 (95% CI 1,11-2,18)

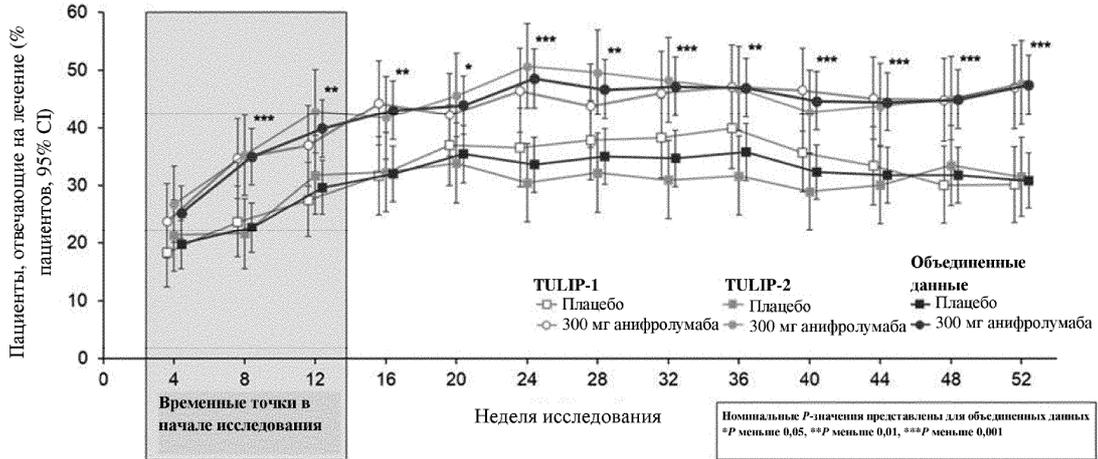
Объединенные
 ● 300 мг анифролумаба
 □ Плацебо
 Отношение рисков 1,73
 (95% CI 1,37-2,20)



Количество пациентов, подвергавшихся риску:

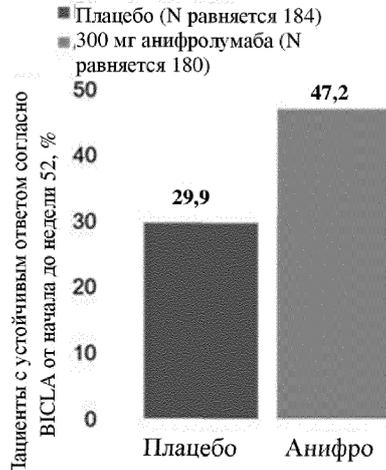
Исследование	Группа	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
TULIP-1	300 мг анифролумаба	180	170	152	141	128	118	108	101	98	90	85	81	74	48	0
	Плацебо	184	179	171	163	153	146	132	126	119	115	109	105	98	79	0
TULIP-2	300 мг анифролумаба	180	178	158	143	130	124	115	107	101	99	91	85	60	0	0
	Плацебо	182	175	170	160	146	139	132	124	119	105	99	96	85	56	0
Объединенные данные из TULIP	300 мг анифролумаба	360	348	310	291	271	248	232	216	205	191	184	172	159	108	0
	Плацебо	366	354	341	323	299	285	264	250	238	220	208	201	183	135	0

Фиг. 9



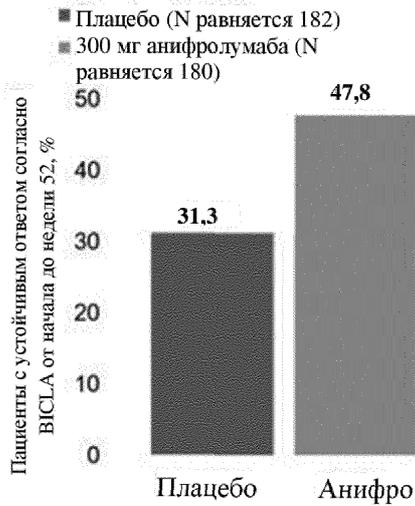
Фиг. 10

TULIP-1



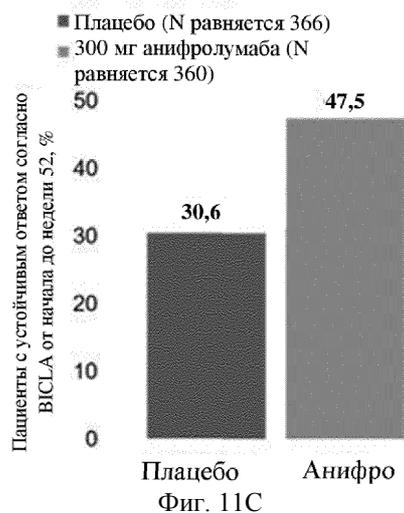
Фиг. 11А

TULIP-2

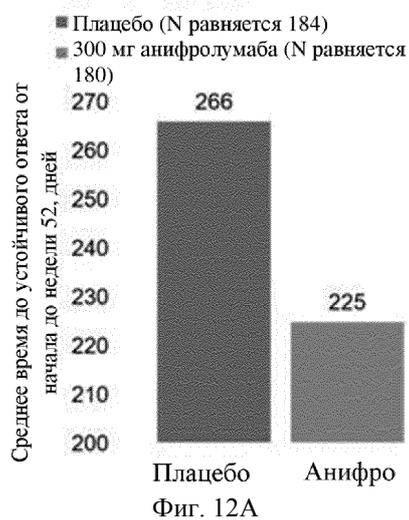


Фиг. 11В

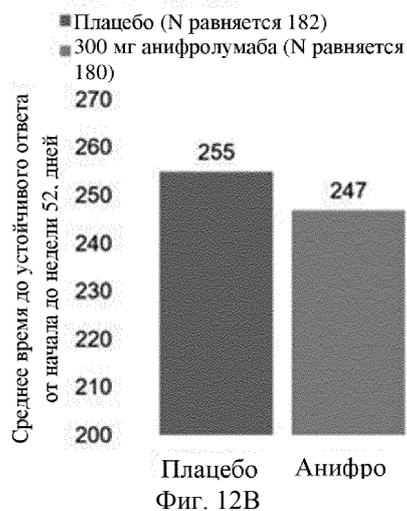
Объединенные данные из Tulip



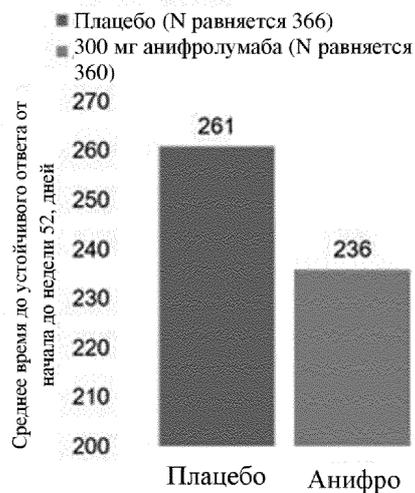
TULIP-1



TULIP-2

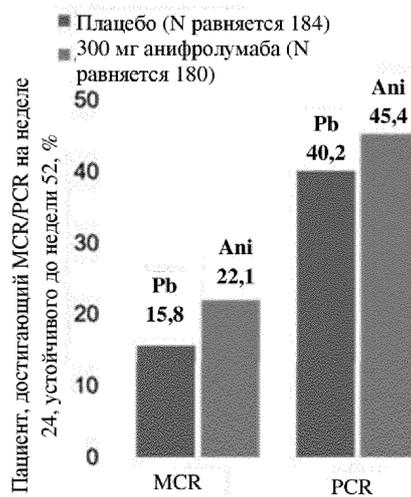


Объединенные данные из TULIP



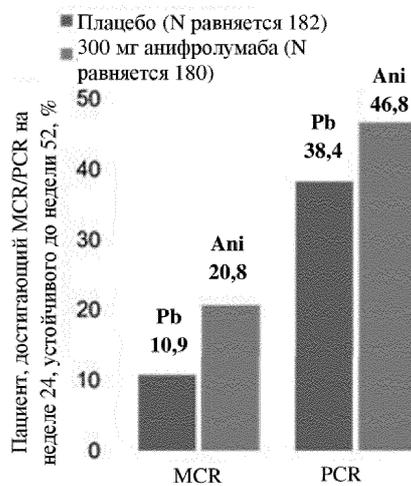
Фиг. 12С

TULIP-1



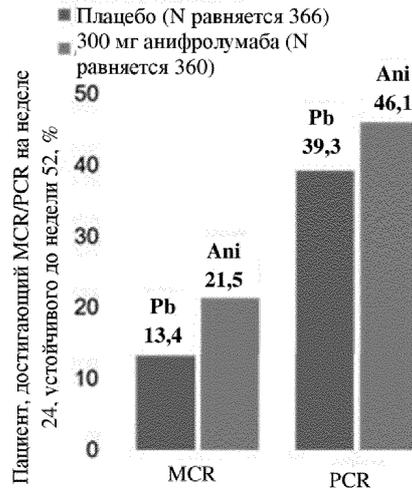
Фиг. 13А

TULIP-2

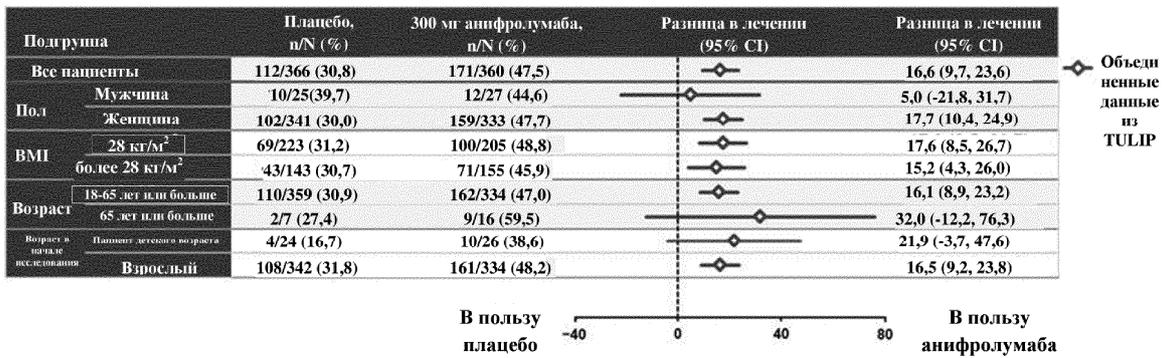


Фиг. 13В

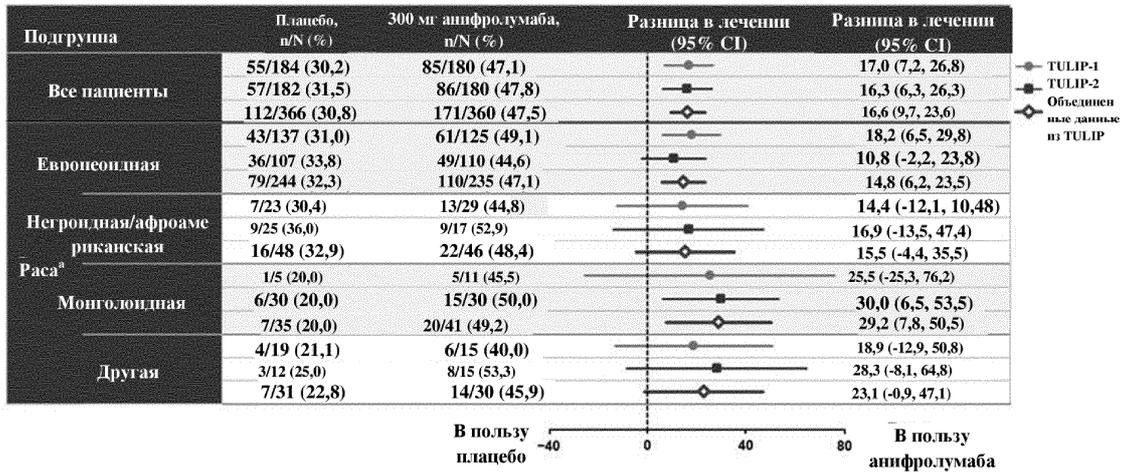
Объединенные данные из TULIP



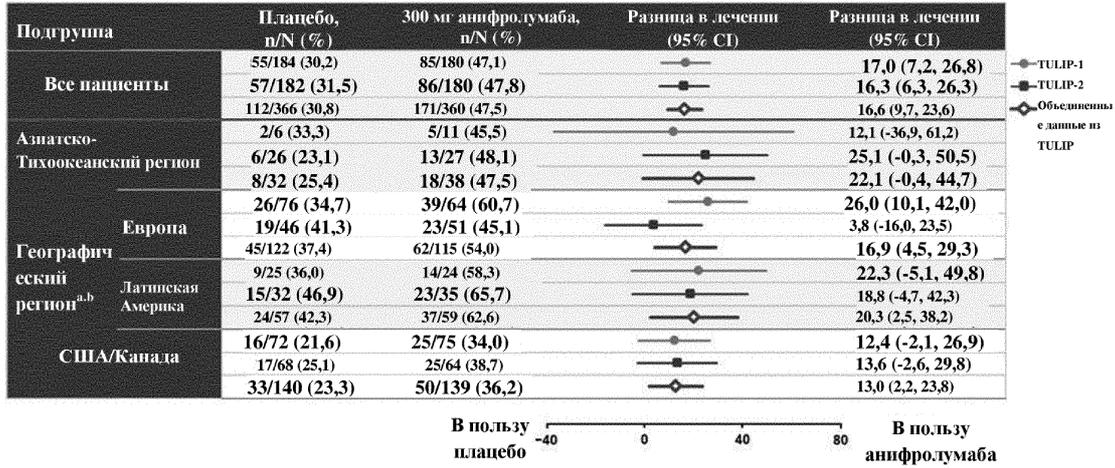
Фиг. 13С



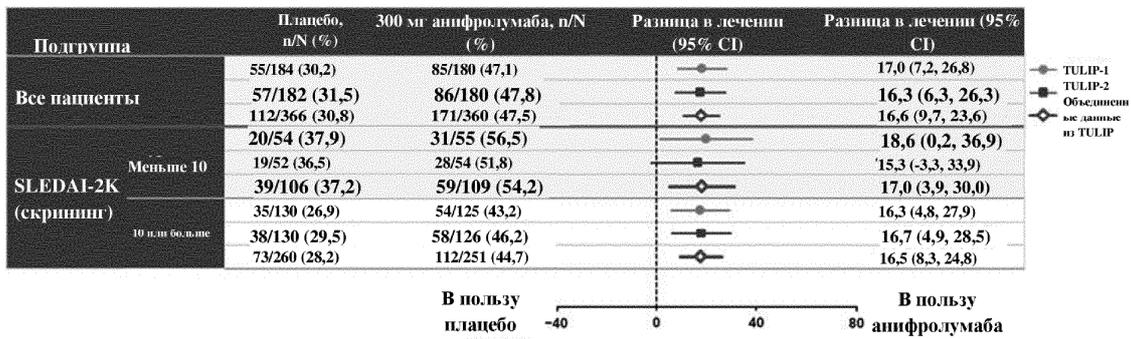
Фиг. 14



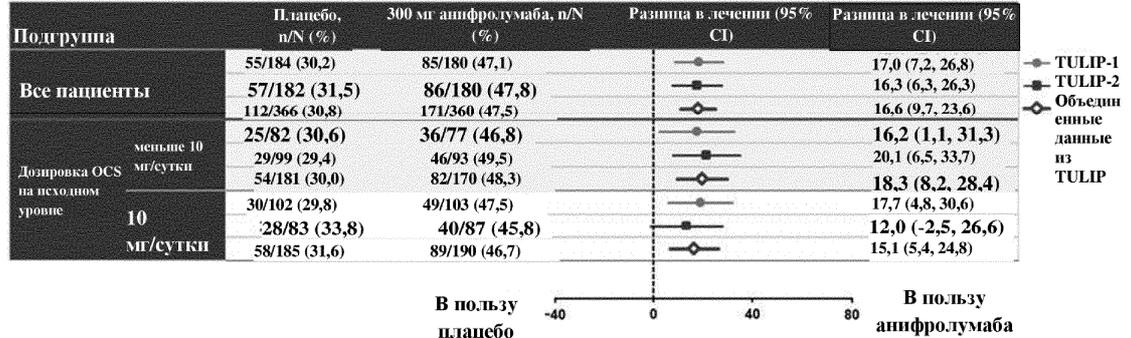
Фиг. 15



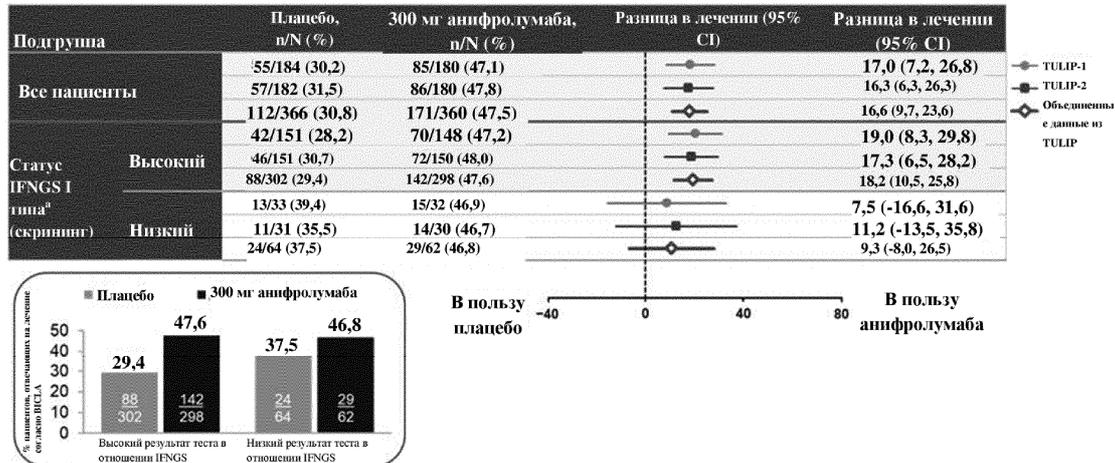
Фиг. 16



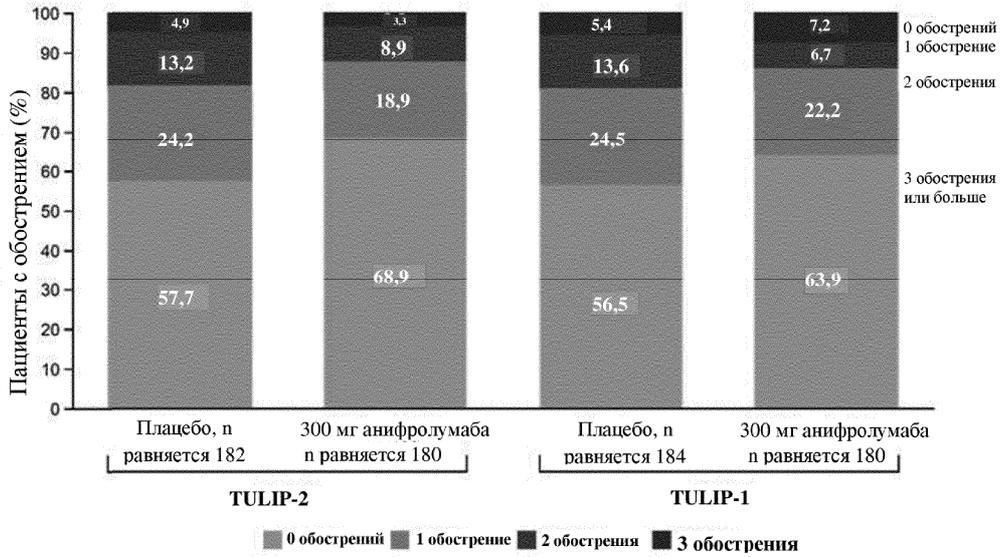
Фиг. 17



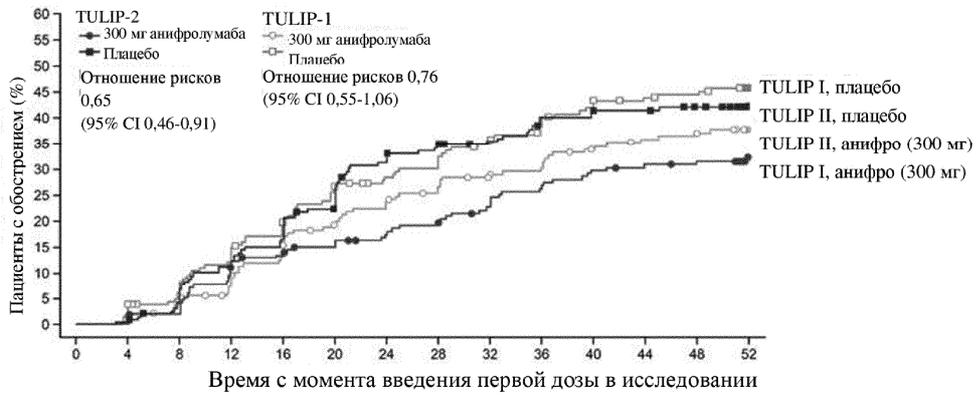
Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20



300 мг анифролумаба	180	179	175	158	153	147	141	138	130	124	118	116	114	103
Плацебо	182	181	167	159	149	137	120	113	107	98	97	95	91	77

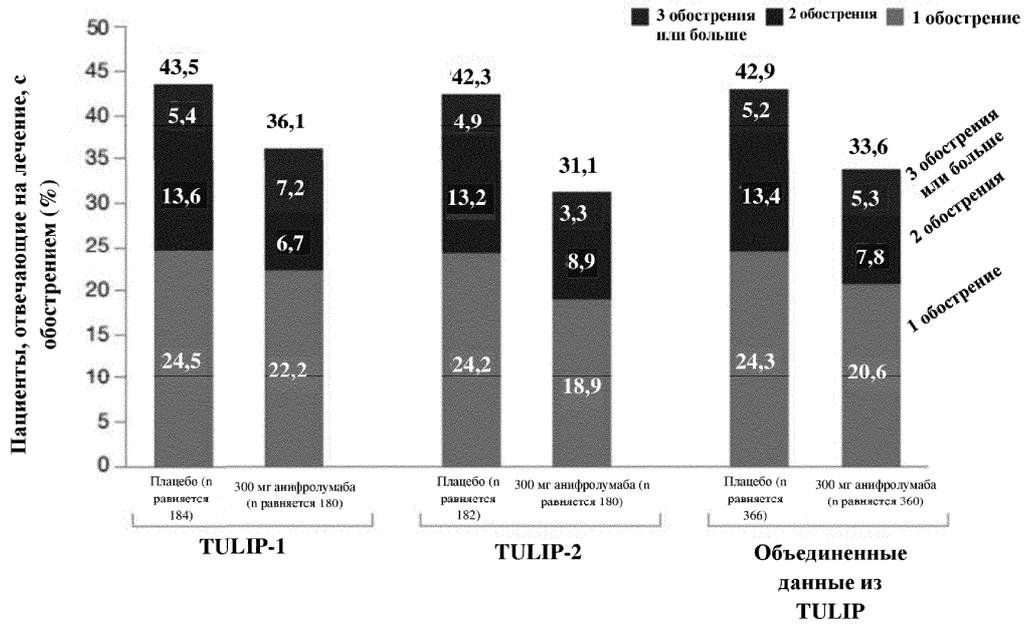
300 мг анифролумаба	180	180	171	162	151	139	131	124	117	114	105	101	100	87
Плацебо	184	181	170	159	149	132	123	120	111	103	96	91	89	70

Фиг. 21

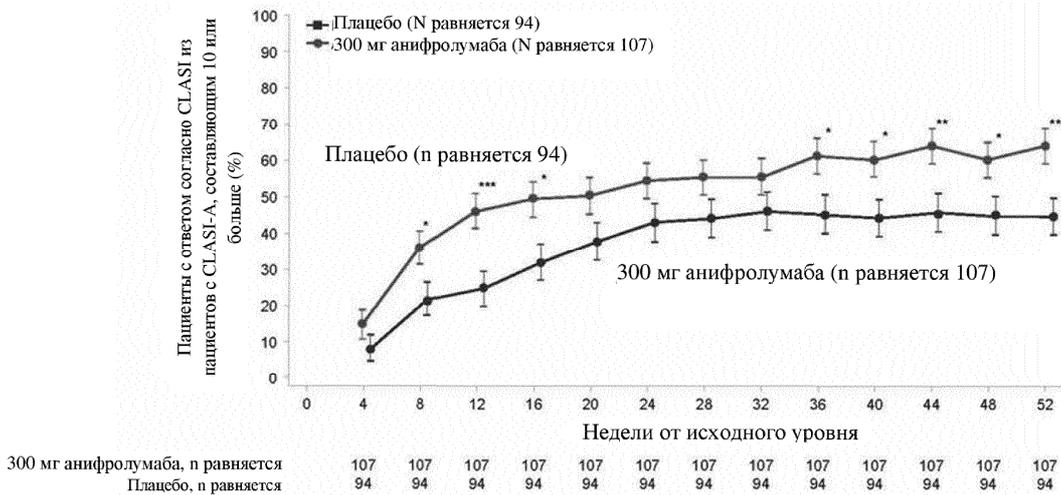
Исследование	Группа лечения	n	Общее количество обострений	Общее время последующего наблюдения (лет)	Годовая частота обострений (95% CI)	Отношение частот по сравнению с плацебо	Отношение частот по сравнению с плацебо (95% CI)	Номинальное P-значение
TULIP-1	Плацебо	184	133	170,8	0,68 (0,52-0,90)	●	0,83 (0,61-1,15)	0,270
	300 мг анифролумаба	180	109	166,7	0,57 (0,43-0,78)			
TULIP-2	Плацебо	182	122	164,6	0,64 (0,47-0,86)	■	0,67 (0,48-0,94)	0,020
	300 мг анифролумаба	180	86	170,2	0,43 (0,31-0,59)			
Объединенные данные из TULIP	Плацебо	366	266	335,5	0,67 (0,55-0,82)	◆	0,75 (0,60-0,95)	0,017
	300 мг анифролумаба	360	196	336,9	0,61 (0,41-0,62)			

В пользу анифролумаба 0 0,5 1,0 1,5 2,0 В пользу плацебо

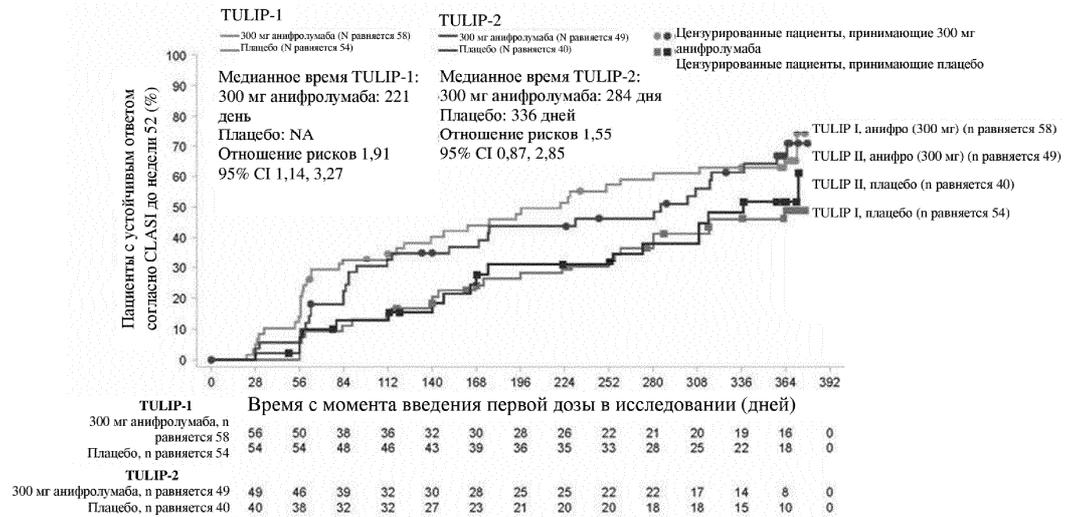
Фиг. 22



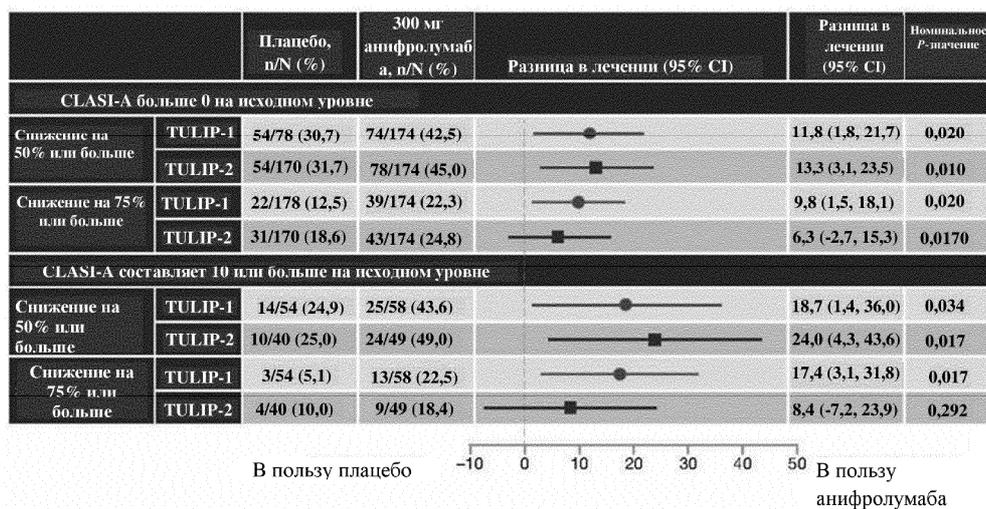
Фиг. 23



Фиг. 24

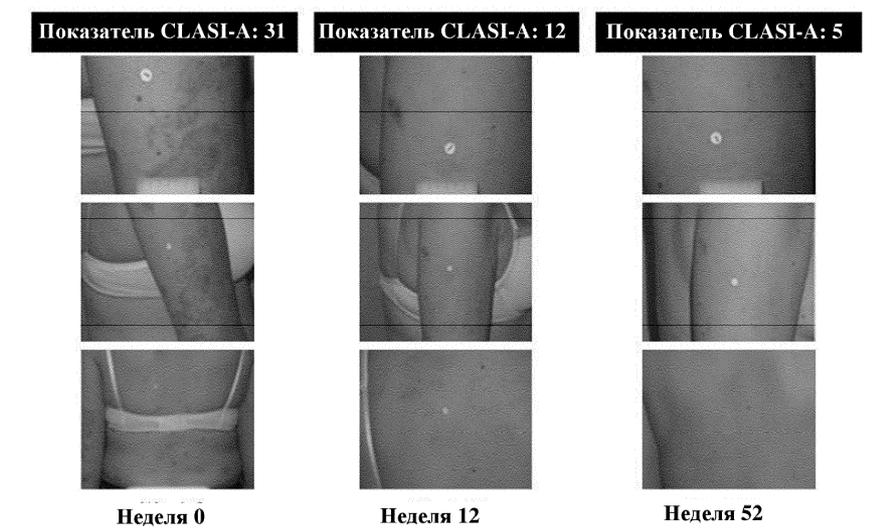


Фиг. 25

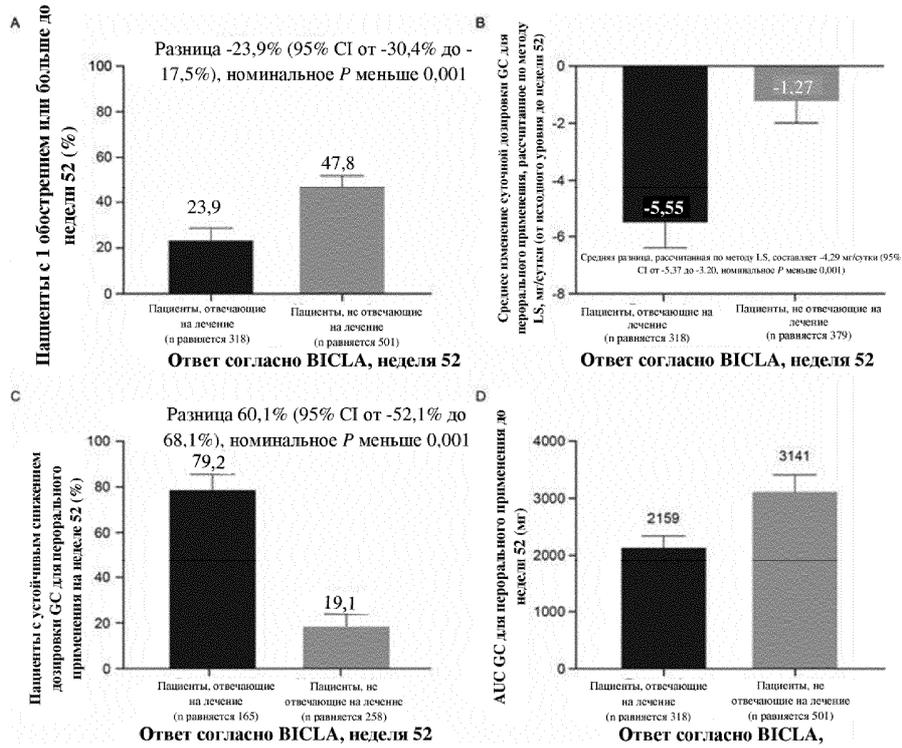


CLASI: индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки; CLASI-A: показатель активности CLASI. Исходный уровень определяется как последнее измерение перед рандомизацией и введение дозы исследуемого продукта в день 1. Разница в оценках и связанные с ними значения 95% CI рассчитываются с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля. Номинальные P-значения представлены на основе данной модели Кохрана-Мантеля-Хензеля.

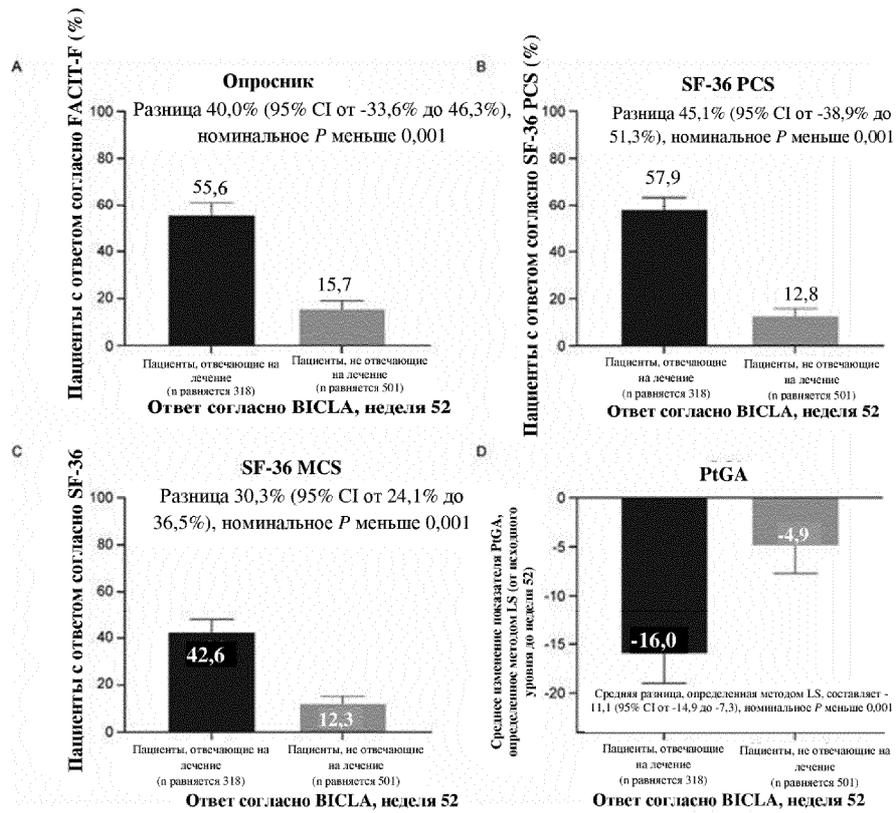
Фиг. 26



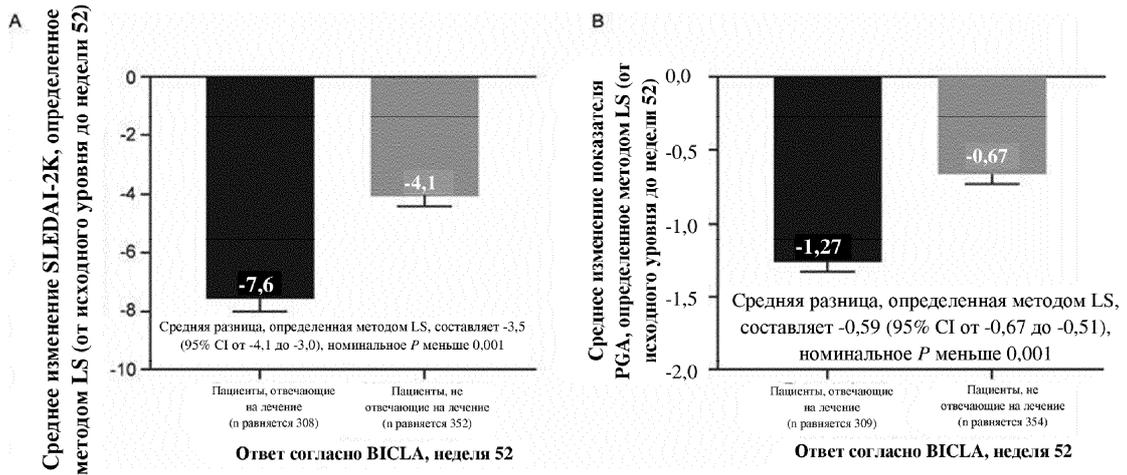
Фиг. 27



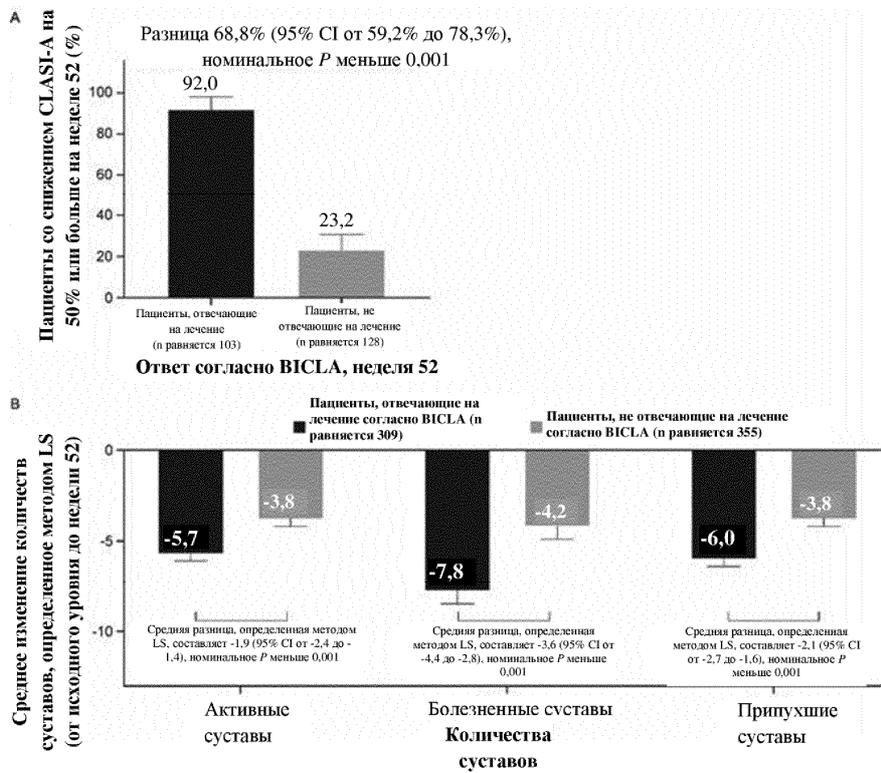
Фиг. 28



Фиг. 29



Фиг. 30



Фиг. 31

