

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047082**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.05.30**
- (21) Номер заявки  
**202392885**
- (22) Дата подачи заявки  
**2022.04.21**
- (51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 33/00* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)

---

(54) **СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ АНТИТЕЛА К IFNAR 1 ДЛЯ ПОДКОЖНОЙ ИНЪЕКЦИИ**

---

- (31) **63/178,739; 63/245,285; 63/272,851**
- (32) **2021.04.23; 2021.09.17; 2021.10.28**
- (33) **US**
- (43) **2023.11.27**
- (86) **PCT/EP2022/060592**
- (87) **WO 2022/223714 2022.10.27**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АстраЗенека АБ (SE)**
- (72) Изобретатель:  
**Линдхольм Катарина (SE), Чиа Уэнь  
Линь, Туммала Раджендра, Роскос  
Лорин (US), Альмквист Йоахим, Рус  
Томас (SE)**
- (74) Представитель:  
**Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**
- (56) **US-A1-2017051066  
US-A1-2006029601  
US-A1-2020399381  
WO-A2-2022106460  
WO-A1-2022074123  
CN-B-113521276**

- 
- (57) Изобретение относится к способам и композициям для лечения заболевания, опосредованного IFN I типа. В частности, настоящее изобретение относится к дозе ингибитора рецептора IFN I типа для подкожного введения.

**B1**

**047082**

**047082**

**B1**

## 1. Предпосылки изобретения

К настоящему времени клинические исследования ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1) анифролумаба сфокусированы главным образом на лечении заболеваний, опосредованных интерфероном I типа, таких как системная красная волчанка (SLE), с помощью внутривенного (IV) введения антитела. Однако внутривенное введение требует, чтобы пациент посещал госпиталь или клинику, для того чтобы процедуру проводил специалист-медик. Следовательно, внутривенное введение является неудобным для пациента и учреждений по причине нагрузки как на пациента, так и на систему здравоохранения.

### 1.1. Системная красная волчанка (SLE)

Системная красная волчанка (SLE) представляет собой хроническое полисистемное инвалидизирующее аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии. Существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в средстве лечения SLE, особенно у пациентов с заболеванием умеренной или тяжелой степени. Долговременный прогноз для многих пациентов остается неудовлетворительным. На данный момент существует только одно новое средство лечения SLE (белimumаб), которое одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) Соединенных Штатов (США) и Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) за примерно 60 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 микрофенолат/микрофеноловая 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. Глюкокортикоиды остаются основным средством лечения с применением доз, варьирующихся в зависимости от тяжести проявления заболевания. Не существует "безопасной" дозы глюкокортикоидов для перорального применения по отношению к риску развития индуцированного глюкокортикоидами повреждения, такого как виды катаракты, остеопороз и ишемическая болезнь сердца, и при этом было показано, что более высокое воздействие глюкокортикоидов ассоциировано с общим возрастанием повреждения, при этом дозы от достаточно низких до умеренных также могут быть связаны с повышенным повреждением.

Клинические проявления SLE включают без ограничения конституциональные симптомы, такие как слабость и лихорадка, алопецию, виды сыпи, серозит, артрит, нефрит, васкулит, лимфаденопатию, спленомегалию, гемолитическую анемию, когнитивную дисфункцию и другие поражения нервной системы. Эти проявления заболевания обуславливают значительную нагрузку болезни и могут приводить к перманентному повреждению органов, снижению физического функционирования, потере работы и большим нарушениям в отношении качества жизни (QoL), связанного со здоровьем. Увеличение числа госпитализаций и проявлений побочных эффектов лекарственных препаратов, включая длительный прием глюкокортикоидов при высоких дозах и других иммуносупрессивных средств лечения, критически усугубляют нагрузку заболевания при SLE. 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 глюкокортикоидах и цитотоксических средствах.

### 1.2. Подкожное введение

По сравнению с внутривенным путем введения подкожное введение обладает преимуществом в обеспечении домашнего введения и таким образом снижении частоты посещений больницы пациентом. Подкожное (SC) введение, следовательно, является особенно преимущественным во время глобальной пандемии, такой как пандемия SARS-CoV2, поскольку оно обеспечивает избежание необходимости потенциально иммунологически уязвимых пациентов подвергать себя риску инфицирования SARS-CoV2 при посещении больницы.

Несмотря на преимущества подкожного введения при сравнении с внутривенной инъекцией, переход с внутривенного на подкожное введение не является простым. Переход к подкожному введению дозы иногда может требовать разработки нового состава и принятия во внимание факторов, таких как различия в фармакокинетических свойствах в отношении биологической доступности и иммуногенности подкожного относительно внутривенного введения [1].

Фармакокинетические профили составов для подкожного и внутривенного введения различаются. Инфузия моноклонального антитела непосредственно в кровоток обычно приводит к немедленному получению максимальных концентраций в сыворотке крови ( $C_{max}$ ). Наоборот, фармакокинетический (PK) профиль инъецируемых подкожно терапевтических белков, как правило, характеризуется замедленной скоростью всасывания и уровнями  $C_{max}$  ниже уровней, достигаемых при внутривенном введении дозы [2]. Кроме того, подкожное введение в результате приводит к неполной биологической доступности инъецируемой молекулы, которая может находиться в широком диапазоне от 50 до 80% в случае mAb [2]. Неполная биологическая доступность, как правило, в результате приводит к необходимости более высокой дозы в случае подкожного введения, чем в случае внутривенных инфузий. Прогнозирование PK терапевтического средства, вводимого SC, таким образом, является затруднительным [2].

Прогнозирование безопасной и терапевтически эффективной подкожной дозы на основе внутри-

венной дозы является особенно сложным при гетерогенных аутоиммунных заболеваниях, таких как волчанка (например, SLE). Сложность применения данных внутривенного введения биологического средства для предсказания безопасной и эффективной подкожной дозы для лечения SLE продемонстрирована предыдущими неудачными попытками осуществить это. В исследовании фазы I SLE, например, однократную дозу табалумаба, моноклонального антитела к BAFF, вводили внутривенно в общей сложности 5 пациентам с SLE [3]. В последующих испытаниях фазы III ILLUMINATE (NCT 01205438 и NCT 01196091) выбирали подкожное введение дозы вместо внутривенного пути [4,5]. В испытании фазы I пациенты с SLE получали однократные дозы внутривенного табалумаба, или 0,125, или 2,0 мг/кг [3]. В испытаниях фазы III ILLUMINATE субъектам давали исходную подкожную нагрузочную дозу, составляющую 240 мг, затем 120 мг подкожно либо один раз в две недели, либо один раз в месяц. Первичная конечная точка, ответ SRI-5, не была достигнута ни в одной группе дозы. Исследователи комментировали, что возможная причина неудачи испытаний заключалась в выборе неподходящей SC дозы [4] и что даже после испытания оптимальная доза SC была неизвестной [5л].

### 1.3. Анифролумаб

Анифролумаб представляет собой моноклональное антитело (mAb) иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ) человека, направленное против субъединицы 1 рецептора интерферона I типа (IFNAR1). Несмотря на преимущества подкожного относительно внутривенного введения, доза для подкожного введения анифролумаба, которая является безопасной и эффективной у пациентов с SLE, не была ранее определена.

Настоящее изобретение решает одну или несколько из вышеуказанных проблем путем обеспечения дозы ингибитора IFNAR1 (например, анифролумаба) для подкожного введения.

## 2. Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к дозе для подкожного введения ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1, также называемого IFNAR). Настоящее изобретение также относится к дозе для подкожного введения ингибитора IFNAR1 для применения в способе лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, такого как волчанка (например, SLE), у субъекта. Настоящее изобретение основано на данных, демонстрирующих, что общий профиль экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (IFNGS), является повышенным у субъектов, страдающим от заболевания, опосредованного IFN I типа, включая волчанку, миозит, склеродермию и синдром Шегрена, что данный IFNGS ассоциирован с тяжестью заболевания и идентификацией безопасной и эффективной дозы ингибитора IFNAR1, которая обеспечивает нейтрализацию IFNGS.

Настоящее изобретение основано, среди прочего, на эффективности, безопасности и данных PK в отношении ингибитора IFNAR1 (анифролумаба) в результате 2 клинических многоцентровых многонациональных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний фазы 3 у пациентов с SLE (NCT02446899 и NCT02962960), многонационального многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проводимого в параллельных группах клинического испытания фазы 2 у пациентов с SLE (NCT02962960), рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого клинического испытания фазы I у здоровых субъектов (NCT02601625), исследования фазы II для характеристики фармакокинетических параметров, фармакодинамических параметров и безопасности анифролумаба у взрослых субъектов с SLE с высокими результатами теста на интерферон I типа (NCT02962960), анализы данных которых представлены в данном документе впервые. Авторы настоящего изобретения применяли инновационное моделирование данных для идентификации оптимальной дозы для подкожного введения ингибитора IFNAR1, которая бы обеспечивала безопасность и эффективность, эквивалентные дозе для внутривенного введения.

## 3. Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Схема исследования TULIP-1 и TULIP-2

ACR: Американская коллегия ревматологов; ANA: антиядерные антитела; антитела к dsDNA: антитела к двухнитевой ДНК; антитела к Sm: антитела к антигену Смита; BICLA: комплексная оценка волчанки на основе BILAG; BILAG: Британская группа по оценке волчанки; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; IV: внутривенный; OCS: кортикостероид для перорального применения; PGA: общая оценка врача; Q4W: один раз в 4 недели; SLE: системная красная волчанка; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания SLE 2000; SRI(4): индекс ответа субъекта с SLE. <sup>a</sup> Подходящие пациенты соответствовали классификации ACR для SLE. <sup>b</sup> Пациентов стратифицировали согласно статусу IFNGS, показателю согласно SLEDAI-2K и дозе OCS. <sup>c</sup> Для пациентов с дозой OCS на исходном уровне преднизона  $\geq 10$  мг/день или эквивалентной.

Фиг. 2. Результаты эффективности TULIP-1 и TULIP-2

Общие результаты эффективности для TULIP-1, TULIP-2 и MUSE. BICLA: комплексная оценка волчанки на основе BILAG; BILAG: Британская группа по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CLASI: индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; OCS: кортикостероид для перорального применения; SRI(4): индекс ответа субъекта с SLE. Способы анализа и определения отличаются

среди испытаний. Опубликованные данные выражены в виде соотношения шансов; <sup>b</sup> Ранее неопубликованные данные.

Фиг. 3. Исследование 05, ответы согласно BICLA с течением времени и период времени до первого обострения

На фиг. 3А показана процентная доля пациентов с ответом согласно комплексной оценке волчанки на основе Британской группы по оценке волчанки (BILAG) (BICLA); вертикальные планки обозначают 95% доверительные интервалы (CI). На фиг. 3В показан период времени до первого обострения, при этом обострение определено как по меньшей мере один новый пункт А в индексе BILAG 2004 (BILAG-2004) или по меньшей мере два новых пункта В в BILAG-2004 по сравнению с предыдущим визитом. BILAG-2004 представляет собой оценку 97 клинических и лабораторных переменных, охватывающих девять систем органов, при этом показатели находятся в диапазоне от А (тяжелая) до Е (никогда не участвует) для каждой системы органов. Незакрашенные черные круги в данной панели обозначают цензурированные данные. Период времени до первого обострения оценивали с применением модели пропорциональных рисков Кокса, но не корректировали для множественных сравнений, и из данного результата нельзя вывести никаких выводов.

Фиг. 4. Средняя концентрация анифролумаба относительно частоты возникновения опоясывающего герпеса

Частота возникновения опоясывающего герпеса (%) у пациентов в исследовании 1013, получающих плацебо, 300 мг IV анифролумаба или 1000 мг IV анифролумаба.

Фиг. 5. Профили средняя концентрация анифролумаба в сыворотке крови-время

Фиг. 5А: исследование MI-CP180 у SSc - профили средняя концентрация анифролумаба в сыворотке крови-время после однократной дозы IV. Данные представлены в виде +/- SD. Средние данные ниже LLOQ не нанесены на график. IV, внутривенный; LLOQ, нижний предел количественного определения; MEDI 546, анифролумаб; n, число пациентов в подгруппе; SSc, системный склероз. Фиг. 5В: исследование 06 у здоровых добровольцев - профили средняя концентрация анифролумаба в сыворотке крови-время после однократной дозы SC и IV. Образцы с фактическим временем сбора, отклоняющимся от номинального времени сбора на >10%, исключали из расчета среднего значения. IV, внутривенный; N, число субъектов; SC, подкожный.

Фиг. 6. Схема исследования и результаты исследования 08

Фиг. 6А: схема исследования для фазы II SC анифролумаба у пациентов с SLE. В исследовании 08 (NCT02962960) оценивали эффект двух доз анифролумаба каждые две недели. Фиг. 6В: средняя концентрация анифролумаба в сыворотке крови в течение времени. Фиг. 6С: нейтрализация анифролумаба в отношении профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа.

Фиг. 7. Рассчитанные соотношения медианной AUC (SC/IV)

Фиг. 7А: рассчитанное соотношение медианной AUC (SC/IV) на протяжении недель 0-52 для различных доз SC. Рассчитанное соотношение медианной AUC (SC/IV) на основе оцененной биологической доступности из исследования 06 на протяжении недель 0-52, где доза для подкожного введения составляет 75 мг (знак +), 90 мг (незакрашенные квадраты), 105 мг (круги), 120 мг (треугольники) или 135 мг (закрашенные квадраты). В данном случае дозу для подкожного введения вводят один раз в 7 дней (QW); дозу IV вводят один раз в 4 недели (Q4W) в дозе 300 мг. На основании AUC обе дозы из 90 и 105 мг SC QW, по видимому, сходны с 300 мг IV. Фиг. 7В: рассчитанное соотношение медианной AUC (SC/IV) для 90 и 105 мг SC QW. Рассчитанное соотношение медианной AUC (SC/IV) на основании оцененной биологической доступности, составляющей на ~7% ниже, чем биологическая доступность, рассчитанная из исследования 06 на протяжении недель 0-52, где доза для подкожного введения составляет 90 мг SC QW или 105 мг SC.

Фиг. 8. Концентрация анифролумаба с течением времени при разных дозах

Фиг. 8А: график, демонстрирующий (рассчитанные) остаточные концентрации анифролумаба в плазме крови пациента, которому вводили (i) 105 мг анифролумаба подкожно один раз в 7 дней (прямая линия); (ii) 300 мг анифролумаба внутривенно один раз в 4 недели (нижняя пунктирная линия) или (ii) 1000 мг анифролумаба внутривенно один раз в 4 недели (верхняя пунктирная линия). Затемненная область представляет собой область между 5-ым и 95-ым перцентилями для дозы 300 мг IV Q4W. Фиг. 8В: остаточная концентрация анифролумаба у субъектов с SLE с высоким IFNGS. Рассчитанные остаточные концентрации анифролумаба в плазме крови у пациентов с высоким IFNGS после введения следующего: (i) 300 мг IV Q4W; (ii) 90 мг SC QW; (iii) 105 мг SC QW; (iv) 135 мг SC QW; (v) 1000 мг IV Q4W. SC = подкожный. На основании остаточных значений обе дозы 90 и 105 мг SC QW представлены как характеризующиеся более высокими показателями супрессии PD, чем 300 мг IV.

Фиг. 9. Соотношение положительное воздействие-BICLA, наблюдаемое в TULIP 1 и TULIP 2 у пациентов с высоким IFNGS

Фиг. 9А: TULIP I, в случае плацебо, 150 мг и 300 мг анифролумаба. Фиг. 9В: TULIP II, в случае плацебо и 300 мг.

Фиг. 10. Ответ согласно BICLA в зависимости от дозы

Фиг. 10А: кривая зависимости ответа от дозы для вероятности соответствия критериям ответа согласно BICLA (у пациентов с высоким IFNGS) относительно  $C_{ave}$  анифролумаба на протяжении 52 недель, демонстрирующая прогнозируемое среднее значение (серая линия) и 95% доверительный интервал (CI) (заштрихованная область). Пациенты группированы по дозе (150 мг, n=62; 300 мг, n=242; и 1000 мг). Фиг. 10В: прогнозируемые PK и эффективность для разных доз SC. Вероятность соответствия BICLA (у пациентов с высоким IFNGS) в случае еженедельных доз для подкожного введения, начиная с 105 и до 150 мг. Допущения для получения данных включают отсутствие случаев задержки/прекращения введения дозы.

Фиг. 11. Значения  $C_{trough}$  после инъекции в бедро по сравнению с инъекцией в живот

Значения  $C_{trough}$  после инъекции в бедро характеризовались тенденцией к понижению по сравнению с инъекцией в живот фиг. 11А: 150 мг SC Q2W. Фиг. 11В: 300 мг SC Q2W.

Фиг. 12. Прогнозирование воздействия на основании 81-87% биологической доступности и предварительного моделирования PK

Соотношение средней  $C_{ave}$  анифролумаба, прогнозируемое для доз 90-150 мг SC QW и 300 мг Q4W на основании предварительного моделирования PK и допущений в отношении биологической доступности. Если допускали биологическую доступность (F1), составляющую 81-87%, изначально прогнозировали 105 мг для обеспечения  $C_{ave}$ , сравнимой с таковой для 300 мг IV.

Фиг. 13.  $C_{ave}$  анифролумаба на протяжении 52 недель у пациентов с высоким IFNGS для разных доз SC и IV

Если оцененная биологическая доступность снижалась до ~70% или меньше, медианная  $C_{ave}$  дозы 105 мг QW для подкожного введения падала ниже 1. Фиг. 13А: 105 мг SC QW. Фиг. 13В: 120 мг SC QW. Фиг. 13С: Перекрывание с 1000 мг IV Q4W.

Фиг. 14. Соотношение медианной  $C_{ave}$  SC QW к 300 мг IV Q4W

Выбор дозы выше чем 105 мг, предпочтительно 120 мг или выше, обеспечивает оптимизацию действие-ответ путем минимизации влияния варибельности начала проявления ответа и биологической доступности у пациентов с волчанкой (например, SLE). Фиг. 14А: допущена биологическая доступность 81%. Фиг. 14В: допущена биологическая доступность 70%.

Фиг. 15. Средняя концентрация анифролумаба относительно частоты возникновения опоясывающего герпеса

Частота возникновения опоясывающего герпеса (%) у пациентов в исследовании 1013, получающих плацебо, 300 мг IV анифролумаба или 1000 мг IV анифролумаба. Доза SC, составляющая ниже 150 мг QW, также является желательной для снижения риска инфекции, вызывающей опоясывающий герпес.

Фиг. 16. Схема модели PK/PD

Нелинейная модель смешанных эффектов. Ab, анифролумаб в центральном компартменте; Ab<sub>p</sub>, анифролумаб в компартменте периферических тканей; Ab<sub>R</sub>, комплекс анифролумаб-IFNAR1; CLRES, клиренс посредством ретикулоэндотелиальной системы; GSIFN, wb, профиль PD IFN I типа в цельной крови; IC50, активность, концентрация анифролумаба, соответствующая полумаксимальному ингибированию продуцирования профиля PD; IFN, интерферон; I<sub>max</sub>, максимальная фракционная степень ингибирования продуцирования профиля PD с помощью анифролумаба; k<sub>deg</sub>, константа скорости разложения IFN-αR1; k<sub>in</sub>, wb, константа скорости продуцирования генов IFN в цельной крови; k<sub>int</sub>, константа скорости интернализации; k<sub>off</sub>, константа скорости диссоциации; k<sub>on</sub>, константа скорости ассоциации; k<sub>out</sub>, константа скорости устранения генов IFN; PD, фармакодинамические показатели; PK, фармакокинетические показатели; Q, межкомпарментный клиренс; wb, цельная кровь.

Фиг. 17. Ассоциация между статусом IFNGS для 4 генов при скрининге (высокий или низкий) и IFNGS для 21 гена на исходном уровне в объединенных данных из испытаний TULIP-1 и TULIP-2

21-IFNGS, фармакодинамический профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, для 21 гена; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; SLE, системная красная волчанка. Точки данных представлены в виде кратности изменения в показателе 21-IFNGS у пациентов с SLE в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2 относительно 30 объединенных контролей от здоровых людей. Представленные числа обозначают медианные значения для каждой группы. Из 819 пациентов, кто получал по меньшей мере одну дозу 300 мг анифролумаба, 150 мг анифролумаба или плацебо в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2, у 25 пациентов (18 пациентов с высоким IFNGS и 6 с низким IFNGS) отсутствовал показатель 21-IFNGS на исходном уровне, и поэтому лишь 794 пациента включены в данный анализ.

Фиг. 18. Статус IFNGS при скрининге и показатель 21-IFNGS на исходном уровне по группе возраста в объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2

Отрицательную ассоциацию между возрастом и экспрессией IFNGS наблюдали в случае как тихотомического теста IFNGS при скрининге, так и медианного показателя 21-IFNGS на исходном уровне. 21-IFNGS, фармакодинамический профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, для 21 гена; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона.

Фиг. 19. Показатель 21-IFNGS (кратность изменения относительно контролей от здоровых людей) у

пациентов с высоким IFNGS по сравнению с пациентами с низким IFNGS в TULIP-1 и TULIP-2

21-IFNGS, фармакодинамический профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, для 21 гена; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; SLE, системная красная волчанка. Оси у представляют медианное значение кратности изменения 21-IFNGS у пациентов SLE относительно объединенных данных 30 контролей от здоровых людей. Планки погрешностей представляют собой медианное абсолютное стандартное отклонение. Данный анализ включал 439 пациентов в TULIP-1 и 355 пациентов в TULIP-2 по меньшей мере с одним измерением 21-IFNGS на исходном уровне и после исходного уровня.

Фиг. 20. Медианное значение нейтрализации IFNGS для 21 гена по квартилям 21-IFNGS на исходном уровне среди объединенных данных от пациентов с высоким IFNGS, которых лечили с помощью 300 мг анифролумаба в TULIP-1 и TULIP-2

Пациенты в квартиле наименьшего показателя 21-IFNGS на исходном уровне (кто имел 21-IFNGS на исходном уровне, который был ближе всего к таковому, наблюдаемому у пациентов с низким IFNGS), характеризовались более низкой нейтрализацией PD с большей вариабельностью, чем пациенты в квартилях с более высоким показателем 21-IFNGS на исходном уровне. 21-IFNGS, фармакодинамический профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, для 21 гена; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; MAD, медианное абсолютное стандартное отклонение; PD, фармакодинамика; Q, квартиль. Данный анализ включал 291 пациента с высоким IFNGS, которого лечили с помощью 300 мг анифролумаба, из TULIP-1 и TULIP-2, кто имел измерение 21-IFNGS на исходном уровне. Квартили 21-IFNGS на исходном уровне рассчитывали на основании 794 пациентов (с высоким IFNGS или с низким IFNGS), кто получал по меньшей мере одну дозу анифролумаба 300 мг, анифролумаб 150 мг или плацебо в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2, кто имел измерение 21-IFNGS на исходном уровне; поскольку данный график включает только пациентов с высоким IFNGS, числа в каждом квартиле не одинаковы.

Фиг. 21. Наблюдаемая нейтрализация PD профиля GS IFN I типа из 21 гена в соответствии с подгруппой Cave на протяжении 52-недельного лечения в TULIP-2 и TULIP-1

Фиг. 21A: TULIP-2. Фиг. 21A: TULIP-1. Cave, средняя концентрация анифролумаба на протяжении периода лечения; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; MAD, медианное абсолютное стандартное отклонение; PD, фармакодинамические показатели; PK, фармакокинетические показатели. На фиг. включены пациенты с высоким IFNGS с  $\geq 1$  подлежащим количественному определению наблюдением PK в сыворотке крови и  $\geq 1$  измерением PD до прекращения участия; результаты измерения PD, собранные после прекращения участия, не включали.

Фиг. 22. Фармакодинамическая нейтрализация 21-IFNGS у пациентов с высоким IFNGS, которых лечили с помощью 300 мг анифролумаба, в соответствии с характеристиками заболевания на исходном уровне

Существенную и устойчивую нейтрализацию PD с помощью 300 мг анифролумаба постоянно наблюдали среди подгрупп активности заболевания на исходном уровне, включая подгруппы на основе показателя согласно SLEDAI-2K ( $< 10$  по сравнению с  $\geq 10$ ), дозы глюкокортикоидов для перорального применения ( $< 10$  по сравнению  $\geq 10$  мг день<sup>-1</sup>) и серологических данных волчанки (антитела к dsDNA, C3 и C4). 21-IFNGS, фармакодинамический профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, для 21 гена; антитела к dsDNA, антитела к двухнитевой ДНК; C3, комплемент 3; C4, комплемент 4; GC, глюкокортикоид; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; MAD, медианное абсолютное стандартное отклонение; SLEDAI-2K, индекс активности системной красной волчанки 2000.

Фиг. 23. Визуальная оценка предсказательной способности модели PK/PD для 150 и 300 мг анифролумаба

Анализ моделирования PK/PD включал 646 пациентов с высоким IFNGS из объединенных данных TULIP-1 и TULIP-2, кто получал плацебо (n=289), анифролумаб 150 мг (n=70) или анифролумаб 300 мг (n=287). Модель непрямого ответа PK/PD надлежащим образом захватывала наблюдаемые данные с помощью 95% интервала прогнозирования, как продемонстрировано визуальными оценками предсказательной способности. 21-IFNGS, фармакодинамический профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, для 21 гена; Obs, наблюдаемый; Obs-Med, наблюдаемое медианное значение; PD, фармакодинамические показатели; PK, фармакокинетические показатели; PI, интервал прогнозирования. Темная линия показывает прогнозируемую медианную нейтрализацию в процентах экспрессии 21-IFNGS. Анализ основан на 646 пациентах с высоким IFNGS в совокупности анализа PK/PD (289 в плацебо, 70 в группе 150 мг и 287 в группе 300 мг).

Фиг. 24. Прогнозируемые в модели PK/PD показатели остаточной концентрации анифролумаба в неделю 24 для 150 мг и 300 мг анифролумаба

Оцененное медианное значение  $C_{trough}$  в неделю 24 было выше с применением 300 мг анифролумаба, чем с применением 150 мг анифролумаба (15,6 с помощью 0,2 мкг мл<sup>-1</sup>), благодаря нелинейности. 21-IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа, для 21 гена; PD,

фармакодинамические показатели; PK, фармакокинетические показатели. IC<sub>80</sub> представляет собой примерную концентрацию анифролумаба, требуемую для получения 80% от максимального ингибирования экспрессии 21-IFNGS. Прогнозируемые значения на основе 5000 симуляций нелинейной модели смешанных эффектов PK/PD вводили в программное обеспечение NONMEM (версия 7.3 или выше).

Фиг. 25. Диагностические графики для модели PK/PD CWRES, условно взвешенные остатки; IFN, интерферон; PD, фармакодинамические показатели; PK, фармакокинетические показатели. Зеленая линия представляет собой линию идентичности на фиг. 25A и 25B и линии LOESS (локально взвешенное сглаживание) на фиг. 25C и 25D.

Фиг. 26. Частоты ответа согласно BICLA и SRI(4) в неделю 52 по квартилям медианной нейтрализации PD 21-IFNGS I типа у пациентов с высоким IFNGS I типа

Фиг. 26A: BICLA; фиг. 26B: SRI(4). BICLA, комплексная оценка волчанки на основе оценки Британской группы по оценке волчанки (BILAG); IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; PD, фармакодинамика; SRI(4), индекс ответа пациента с системной красной волчанкой на лечение, составляющий  $\geq 4$ . Анализ включал пациентов с высоким IFNGS с оценкой PD на исходном уровне и по меньшей мере одной оценкой после исходного уровня до прекращения участия, кто получал 150 или 300 мг анифролумаба (n=341) или плацебо (n=280) в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2. Результаты измерения PD, собранные после прекращения участия, исключали.

Фиг. 27. Частота ответа согласно BICLA у всех участников в соответствии с квартилями 21-IFNGS на исходном уровне в TULIP-1 и TULIP-2

Ответы согласно BICLA были выше при применении 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо среди всех квартилей показателя 21-IFNGS на исходном уровне в TULIP-1 и TULIP-2. 21-IFNGS, фармакодинамический профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, для 21 гена; BICLA, комплексная оценка волчанки на основе оценки Британской группы по оценке волчанки (BILAG). Из 819 пациентов, кто получал по меньшей мере одну дозу 300 мг анифролумаба, 150 мг анифролумаба или плацебо в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2, у 25 пациентов (18 пациентов с высоким IFNGS и 7 с низким IFNGS) отсутствовал показатель 21-IFNGS на исходном уровне, и поэтому лишь 794 пациента включены в данный анализ. Квартили 21-IFNGS на исходном уровне рассчитывали на основании той же популяции.

Фиг. 28. 21 ген, индуцируемый интерфероном- $\alpha/\beta$ , составляющий Фармакодинамический профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, из 21 гена

Фиг. 29. Профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона (IFNGS)

Существует четкая граница между положительными и отрицательными пациентами в диагностическом тесте при SLE. Фиг. 29A: кратность изменения профиля (RQ). Фиг. 29B: распределение показателей транскрипта для каждого из пациентов с SLE. Результатом теста является показатель, который сравнивают с предварительно установленным предельным значением, которое позволяет классифицировать пациентов на 2 группы с низкими или высокими уровнями экспрессии генов, индуцируемых IFN. Фиг. 29C: высокий показатель профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, ассоциирован с повышенной активностью заболевания и применением стероидов при SLE.

Фиг. 30. Нейтрализация IFNGS

Фиг. 30A: исследование CP152 лечения сифалимумабом у пациентов с SLE. Фиг. 30B: изменение в GS IFN I типа у пациентов с высоким показателем IFNGS на исходном уровне. IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; MAD, медианное абсолютное стандартное отклонение.

Фиг. 31. Распределение IFNGS при заболевании, опосредованном IFN I типа

Фиг. 31A: распределение показателей IFNGS у пациентов с SLE, LN и синдромом Шегрена. LN: волчаночный нефрит; SLE: системная красная волчанка; HD: здоровый донор. Фиг. 31B: анализ на микрочипах цельной крови и кожи от пациентов в исследовании MI-CP180. Показатель IFN определен как медианное значение кратности изменения (FC) 5 генов, индуцируемых IFN I типа, которые находятся среди наиболее дифференциально регулируемых генов у пациентов со склеродермией по сравнению со контролем, полученным от здорового человека. Показатель на исходном уровне (день 0) применяли для определения того, является ли пациент положительным или отрицательным в отношении профиля IFN. 5 генов представляют собой подгруппу из группы из 21 гена, применяемой для измерения PD при SLE.

Фиг. 32. Профили генов на исходном уровне с применением IFNGS для 5 генов

Фиг. 32A: показатели профиля генов, индуцируемых IFN I типа, в цельной крови (WB). Фиг. 32B: показатели профиля генов, индуцируемых IFN I типа, в коже, показатель 5 генов: (IFI27, RSAD2, IFI44L, IFI44, IFI6).

Фиг. 33. Анифролумаб при SSc: схема исследования фазы I многоцентровое открытое исследование с повышением дозы; 34 пациента из 7 учреждений в США (NCT00930683).

Фиг. 34. Показатель IFN I типа на исходном уровне коррелирует с активностью заболевания у пациентов со склеродермией

Фиг. 34А: сравнение распределения профилей 5 генов при SSc и SLE на исходном уровне. Фиг. 34В: IFNGS на периферии коррелирует с IFNGS в ткани, пораженной заболеванием. РНК выделяли из WB и кожи на исходном уровне и показатель IFN определяли путем расчета медианного значения кратности изменения (FC) 5 генов, индуцируемых IFN (IFI27, IFI6, IFI44, IFI44L и RSAD2). Оценивали корреляцию между периферией и тканью, пораженной заболеванием. Фиг. 34С: IFNGS на исходном уровне коррелирует с показателем активности заболевания (показатель mRTSS). РНК выделяли из WB и кожи на исходном уровне и измеряли показатель IFN. Модифицированный общий показатель оценки кожи Роднана (mRTSS), оценку активности заболевания при SSc, определял клинический врач. (А) Показана корреляция между показателем IFN и mRTSS у всех пациентов. (В) Показатели mRTSS у пациентов IFN (+) по сравнению с IFN (-) позволили обнаружить значительное повышение активности заболевания среди пациентов с профилем IFN (+). Пациентов определяли как характеризующихся профилем (+) на основании предельного показателя IFN, составляющего  $\geq 3$  в WB, и показателя IFN, составляющего  $\geq 2$  в коже.

Фиг. 35. Дозозависимая нейтрализация в отношении показателя IFN (из 5 генов) в WB и коже у пациентов с положительным профилем со склеродермией.

Пациенты получали однократное введение анифролумаба на уровнях нескольких доз. % нейтрализации рассчитывали относительно показателя IFN на исходном уровне.

Фиг. 36. Эффекты лечения анифролумаба у пациентов с SSc.

Пациенты получали однократное введение анифролумаба на уровнях нескольких доз.

Фиг. 37. Испытание фазы Ib сифалилумаба, моноклонального антитела к IFN- $\alpha$  у пациентов с DM и PM

Краткое описание протокола для исследования MI-CP151. DM, дерматомиозит; IFN, интерферон; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; IV, внутривенный; PM, полимиозит; Q2W, каждые 2 недели; R, рандомизация.

<sup>a</sup> Оценивали с применением критериев Bohan и Peter 1975 <sup>2</sup>. <sup>b</sup> Обозначает, если проводили фармакодинамическое измерение IFNGS.

Фиг. 38. IFNGS у пациентов с миозитом (исследование MI-CP151)

Определяли значения профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (показатель для 13 генов) на исходном уровне у пациентов с DM и PM в мышце и крови с обнаружением повышенного показателя IFNGS в цельной крови и мышце у пациентов как с BM, так и с PM.

Фиг. 39. Нейтрализация IFNGS у пациентов с миозитом (исследование MI-CP151)

Целевая модуляция с помощью сифалилумаба профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, в крови и мышце пациентов с DM (фиг. 39А) или PM (фиг. 39А) в исследовании MI-CP151.

Фиг. 40. Целевая модуляция профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, в крови демонстрирует коррелятивную закономерность с активностью заболевания у пациентов с DM и PM (исследование MI-CP151)

Фиг. 40А: кривые стратифицированной целевой нейтрализации представляют долю пациентов с DM или PM, которых лечили с помощью сифалилумаба, которые демонстрируют супрессию у них профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, в день 98 при представленном пороговом значении на оси x. Пациенты, которые проявляли по меньшей мере 15% улучшение в показателе MMT8 в день 98 (по сравнению с днем 0), представлены оранжевыми линиями, при этом пациенты, которые не проявляли улучшения, представлены синими линиями. Всех пациентов, положительных по профилю экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (27), лечили с помощью сифалилумаба перед введением дозы. Фиг. 40В: целевая супрессия профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, коррелирует с супрессией важных явлений передачи сигнала в мышечной ткани.

Фиг. 41. Ингибирование IFN $\alpha$  снижает инфильтрацию иммунных клеток в мышцу, пораженную миозитом (DM и PM) (исследование)

Сифалилумаб обеспечивает снижение инфильтрации иммунных клеток в мышечную ткань, пораженную миозитом, у пациентов с DM и PM.

Фиг. 42. Сифалилумаб улучшает мышечную силу в фармакологически активных дозах

Дозы включают 1, 3 и 10 мг/кг. Группы сифалилумаба: 6 месяцев с применением 14 доз (Q2W). Группа плацебо: вводили дозу в течение 3 месяцев, затем переключались на сифалилумаб в течение 3 месяцев.

Фиг. 43. Сравнение эффекта нейтрализации IFNGS с помощью анифролумаба и сифалилумаба

Оба из сифалилумаба и анифролумаба тестировали в клиническом испытании фазы II при SLE (NCT01283139 и исследование 1013 соответственно, табл. 6-1. Клинические исследования). Оба вида терапии характеризовались положительными результатами и нейтрализовали GS IFN I типа, при этом степень эффекта анифролумаба была больше.

Фиг. 44. Устройство для доставки

Протокол исследования фазы III (фиг. 44А). Анифролумаб вводят с помощью устройства для инъ-



екций [1] [9], такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (фиг. 44B) или автоинъектор (AI) (фиг. 44C).

Фиг. 45. Автоинъектор

Автоинъектор для введения анифролумаба или его функционального варианта в разобранном виде (фиг. 45A), собранный (фиг. 45B) и заполненный лекарственным веществом (фиг. 45C).

Фиг. 46. Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями

Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (APFS) для анифролумаба или его функционального варианта. Первичная трубка показана в собранной форме (фиг. 46A) и в разобранном виде (фиг. 46B). APFS с его дополнительными компонентами показан в собранной форме (фиг. 46C) и в разобранном виде (фиг. 46D).

Фиг. 47. Упаковка для устройства для доставки

Фиг. 48. Выравнивание тяжелой цепи анифролумаба

Фиг. 49. Выравнивание легкой цепи анифролумаба

#### 4. Подробное описание

##### 4.1. Единичная доза для подкожного введения

Настоящее изобретение относится к единичной дозе (фармацевтической единичной дозе, стандартной лекарственной форме или фармацевтической стандартной лекарственной форме) для подкожного введения, содержащей более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) и менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может быть упакована или составлена в виде единичной дозы, т.е. для введения субъекту за одну стадию введения.

Настоящее изобретение относится к единичной дозе (фармацевтической единичной дозе, стандартной лекарственной форме или фармацевтической стандартной лекарственной форме) для подкожного введения, содержащей более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) и менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) ингибитора IFNAR1. Единичная доза может быть упакована или составлена в виде единичной дозы, т.е. для введения субъекту за одну стадию введения.

Единичная доза может содержать 135 мг или меньше (т.е. 135 мг или меньше) ингибитора IFNAR1. Единичная доза может содержать приблизительно 120 мг ингибитора IFNAR1. Единичная доза может содержать 120 мг ингибитора IFNAR1. Единичная доза по существу может состоять из более чем 105 мг и менее чем 150 мг ингибитора IFNAR1. Единичная доза по существу может состоять из 135 мг или меньше ингибитора IFNAR1. Единичная доза по существу может состоять из приблизительно 120 мг ингибитора IFNAR1. Концентрация ингибитора IFNAR1 в единичной дозе может составлять приблизительно 150 мг/мл. Объем единичной дозы может составлять менее 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем от 0,5 до 1 мл. Концентрация единичной дозы может составлять приблизительно 0,8 мл. Объем единичной дозы может составлять 0,8 мл. Единичная доза может содержать состав из 150-200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 25-150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Единичная доза может содержать состав из 150-200 мг/мл ингибитора IFNAR1, 25-150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Единичная доза содержит состав из 25 мМ гистидина-HCL, 130 мМ трегалозы и 0,05% вес/об., полисорбата 80. Состав может иметь pH, составляющий приблизительно 5,9.

Единичная доза может содержать 135 мг или меньше (т.е. 135 мг или меньше) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза по существу может состоять из более чем 105 мг и менее чем 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза по существу может состоять из 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза по существу может состоять из приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Концентрация анифролумаба или его функционального варианта в единичной дозе может составлять приблизительно 150 мг/мл. Объем единичной дозы может составлять менее 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем от 0,5 до 1 мл. Концентрация единичной дозы может составлять приблизительно 0,8 мл. Объем единичной дозы может составлять 0,8 мл. Единичная доза может содержать состав из 150-200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 25-150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Единичная доза может содержать состав из 150-200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 25-150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Единичная доза содержит состав из 25 мМ гистидина-HCL, 130 мМ трегалозы и 0,05% вес/об., полисорбата 80. Состав может иметь pH, составляющий приблизительно 5,9.

##### 4.2. Способ лечения заболевания, опосредованного IFN I типа

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, опосредованного интерфероном I типа (IFN), у субъекта, при этом способ лечения включает подкожное введение единичной дозы по настоящему изобретению субъекту, у которого имеется заболевание, опосредованное интерфероном I типа (IFN). Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы ингибитора IFNAR1, где доза составляет более 105 мг и менее 150 мг. Настоящее изобретение также относится к

способу лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы анифролумаба или его функционального варианта, где доза составляет более 105 мг и менее 150 мг.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы ингибитора IFNAR1, где введение дозы каждую неделю обеспечивает концентрацию в плазме крови у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг ингибитора IFNAR1 каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая превышает концентрацию в плазме крови, обеспечиваемую внутривенным введением 300 мг ингибитора IFNAR1 каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая, по меньшей мере, эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг ингибитора IFNAR1 каждые 4 недели. Дозу можно вводить за одну стадию введения. Доза, вводимая субъекту, может составлять менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) ингибитора IFNAR1. Доза, вводимая субъекту, может составлять более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) ингибитора IFNAR1. Доза, вводимая субъекту, может составлять 135 мг или меньше (т.е. 135 мг или менее) ингибитора IFNAR1. Доза, вводимая субъекту, может составлять приблизительно 120 мг ингибитора IFNAR1.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы анифролумаба или его функционального варианта, где введение дозы каждую неделю обеспечивает концентрацию в плазме крови у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая превышает концентрацию в плазме крови, обеспечиваемую внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Дозу можно вводить за одну стадию введения. Доза, вводимая субъекту, может составлять менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять 135 мг или меньше (т.е. 135 мг или меньше) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

Заболевание, опосредованное IFN I типа, может представлять собой волчанку. Заболевание, опосредованное IFN I типа, может представлять собой системную красную волчанку (SLE). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать улучшение в отношении частоты ответа согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) пациента относительно исходного уровня. Введение дозы или единичной дозы может вызвать у субъекта наличие ответа согласно BICLA, где 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 согласно BILAG или более чем один новый показатель В согласно 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). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать улучшение в отношении показателя (SRI)4 индекса ответа пациента с системной красной волчанкой на лечение пациента относительно исходного уровня. Субъект достигает SRI(4), если выполняются все следующие критерии: 1) снижение SLEDAI-2K на 4 балла или больше относительно исходного уровня; 2) никакие новые системы органов не поражены, что определяется по 1 или более пунктам А согласно BILAG-2004 или 2 или больше; 3) пункты В согласно BILAG-2004 относительно исходного уровня с применением BILAG-2004; 4) отсутствие ухудшения относительно исходного уровня активности такого заболевания, как волчанка, у субъектов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS. Волчанка включает SLE, волчаночный нефрит и кожную красную волчанку (CLE).

Способ может обеспечивать снижение активности заболевания SLE у субъекта. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать: а) ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) у субъекта, б) ответ согласно SRI(4) у субъекта, и/или снижение показателя, представляющего собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI), у субъекта по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения.

Заболевание, опосредованное IFN I типа, может представлять собой аутоиммунное заболевание. Заболевание, опосредованное IFN I типа, может представлять собой миозит. Заболевание, опосредованное

IFN I типа, может представлять собой синдром Шегрена. Заболевание, опосредованное IFN I типа, может представлять собой склеродермию.

Заболевание, опосредованное IFN I типа, может быть определено как заболевание, где пациент характеризуется повышенным IFNGS по сравнению со здоровым донором. Повышенный IFNGS может наблюдаться в цельной крови и/или пораженной заболеванием ткани пациента (например, мышце и/или коже). Повышенный IFNGS может быть измерен как показатель для 4 генов, 5 генов или 21 гена.

#### 4.3. Дозы

Единичная доза (также называемая стандартная лекарственная форма, фармацевтическая единичная доза или фармацевтическая стандартная лекарственная форма) представляет собой дозу, образованную из одной единицы дозы. Единичная доза (стандартная лекарственная форма) является подходящей для введения субъекту за одну стадию введения. Единичная доза (стандартная лекарственная форма) может быть упакована в контейнере с одной дозой, например, предварительно заполненном шприце для однократного применения или автоинъекторе. Единичные дозы обеспечивают преимущество в том, что их можно заказывать, упаковывать, манипулировать и вводить в виде однодозовых единиц, содержащих предварительно определенное количество лекарственного средства. Единичные дозы обеспечивают снижение ошибок при введении и уменьшение количества отходов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к единичной дозе (фармацевтической единичной дозе, стандартной лекарственной форме или фармацевтической стандартной лекарственной форме) для подкожного введения, содержащей более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) и менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) ингибитора IFNAR1. Единичная доза может содержать от 105 до 149 мг ингибитора IFNAR1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к единичной дозе (фармацевтической единичной дозе, стандартной лекарственной форме или фармацевтической стандартной лекарственной форме) для подкожного введения, содержащей более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) и менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта.

Единичная доза может содержать 135 мг или меньше (т.е. 135 мг или меньше) ингибитора IFNAR1. Единичная доза может содержать от 105 до 135 мг ингибитора IFNAR1. Единичная доза может содержать приблизительно 120 мг ингибитора IFNAR1. Единичная доза может содержать 120 мг ингибитора IFNAR1. Единичная доза по существу может состоять из более чем 105 мг и менее чем 150 мг ингибитора IFNAR1. Единичная доза по существу может состоять из 135 мг или меньше ингибитора IFNAR1. Единичная доза по существу может состоять из приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Концентрация ингибитора IFNAR1 в единичной дозе может составлять приблизительно 150 мг/мл. Объем единичной дозы может составлять 1 мл или меньше. Доза или единичная доза может иметь объем от 0,5 до 1 мл. Концентрация единичной дозы может составлять приблизительно 0,8 мг/мл. Объем единичной дозы может составлять 0,8 мл. Единичная доза может содержать состав из 150-200 мг/мл ингибитора IFNAR1, 25-150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Единичная доза может содержать состав из 150-200 мг/мл ингибитора IFNAR1, 25-150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Единичная доза содержит состав из 25 мМ гистидина-HCL, 130 мМ трегалозы и 0,05% вес/об., полисорбата 80. Состав может иметь pH, составляющий приблизительно 5,9.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения волчанки (например, SLE) у субъекта, при этом способ лечения включает подкожное введение единичной дозы по настоящему изобретению субъекту, у которого имеется волчанка (например, SLE). В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения волчанки (например, SLE) у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы анифролумаба или его функционального варианта, где доза составляет более 105 мг и менее 150 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения волчанки (например, SLE) у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы анифролумаба или его функционального варианта, где доза составляет от 105 до 149 мг.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения волчанки (например, SLE) у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы ингибитора IFNAR1, где введение дозы каждую неделю обеспечивает концентрацию в плазме крови у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг ингибитора IFNAR1 каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая превышает концентрацию в плазме крови, обеспечиваемую внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг ингибитора IFNAR1 каждые 4 недели. Дозу можно вводить за одну стадию введения. Доза, вводимая субъекту, может составлять менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) ингибитора IFNAR1. Доза, вводимая субъекту, может составлять более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) ингибитора IFNAR1. Доза, вводимая субъекту, может составлять 135 мг или меньше (т.е. 135 мг или меньше) ингибитора IFNAR1. Доза, вводимая субъекту, может составлять от 105 до 135 мг ингибитора IFNAR1. Доза, вводимая субъекту, может составлять приблизительно 120 мг ингибитора IFNAR1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения волчанки (например, SLE) у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы анифролумаба или его функционального варианта, где введение дозы каждую неделю обеспечивает концентрацию в плазме крови у субъекта, которая, по меньшей мере, эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая превышает концентрацию в плазме крови, обеспечиваемую внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Дозу можно вводить за одну стадию введения. Доза, вводимая субъекту, может составлять менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять от 105 до 149 мг анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять от 105 до 135 мг анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

Способы по настоящему изобретению могут включать введение дозы или единичной дозы с интервалами 6-8 дней. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю (QW). Доза или единичная доза может предусматривать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта, где способ включает введение дозы за одну стадию введения один раз в неделю (QW). Другими словами, способ включает введение 120 мг QW анифролумаба или его функционального варианта. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 4 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 8 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 12 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 16 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 20 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 24 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 28 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 32 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель. Доза или единичная доза может иметь объем, который позволяет ее подходящую доставку за одну стадию подкожного введения. Доза или единичная доза может иметь объем от 0,5 до 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем менее чем 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем приблизительно 0,8 мл.

Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у пациента, составляющую 10 мкг или больше (т.е. 10 мкг или больше) анифролумаба или его функционального варианта на мл плазмы крови (т.е. концентрацию в плазме крови, составляющую 10 мкг/мл или больше). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую приблизительно 10-100 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую 20-80 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую 30-70 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 20 мкг/мл или больше (т.е. 20 мкг/мл или больше). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 30 мкг/мл или больше (т.е. 30 мкг/мл или больше). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 40 мкг/мл или больше (т.е. 40 мкг/мл или больше). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 20-100 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую приблизительно 30-80 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 40-70 мкг/мл.

Доза или единичная доза может обеспечивать терапевтический эффект у субъекта, который, по меньшей мере, эквивалентен терапевтическому эффекту, обеспечиваемому введением внутривенной дозы 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, вводимой один раз в (Q4W). Доза или единичная доза может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, которая превышает остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта, обеспечиваемую введением внутривенной дозы 300 мг анифролумаба или его функ-

ционального варианта один раз в 4 недели (Q4W).

Способы по настоящему изобретению могут включать введение дозы или единичной дозы с интервалами 6-8 дней. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю (QW). Доза или единичная доза может предусматривать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта, где способ включает введение дозы за одну стадию введения один раз в неделю (QW). Другими словами, способ включает введение 120 мг QW анифролумаба или его функционального варианта. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере 4 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере 8 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере 12 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере 16 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере 20 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере 24 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере 28 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере 32 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в течение приблизительно 8 недель. Доза или единичная доза может иметь объем, который позволяет ее подходящую доставку за одну стадию подкожного введения. Доза или единичная доза может иметь объем от 0,5 до 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем менее чем 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем приблизительно 0,8 мл.

Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у пациента, составляющую 10 мкг или больше (т.е. 10 мкг или больше) анифролумаба или его функционального варианта на мл плазмы крови (т.е. концентрацию в плазме крови, составляющую 10 мкг/мл или больше). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую 10-100 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую 20-80 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую 30-70 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 20 мкг/мл или больше (т.е. 20 мкг/мл или больше). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 30 мкг/мл или больше (т.е. 30 мкг/мл или больше). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 40 мкг/мл или больше (т.е. 40 мкг/мл или больше). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 20-100 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую приблизительно 30-80 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 40-70 мкг/мл.

Доза или единичная доза может обеспечивать терапевтический эффект у субъекта, который по меньшей мере эквивалентен терапевтическому эффекту, обеспечиваемому введением внутривенной дозы 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, вводимой один раз в (Q4W). Доза или единичная доза может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, которая превышает остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта, обеспечиваемую введением внутривенной дозы 300 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели (Q4W).

Доза или единичная доза может составлять 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг или 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг или 149 мг.

#### 4.4. Субъект

Субъект может быть субъектом-человеком. Субъект может быть взрослым. У субъекта может иметься волчанка. У субъекта может иметься SLE. У субъекта может иметься активная SLE. У субъекта может иметься SLE от умеренной до тяжелой степени. У субъекта может иметься волчаночный нефрит (LN). У субъекта может иметься CLE. У субъекта может иметься миозит. У субъекта может иметься склеродермия. У субъекта может иметься синдром Шегрена.

Субъект может быть пациентом с повышенным профилем экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, согласно профилю экспрессии данных генов. Субъект может быть пациентом с высоким результатом теста для определения профиля экспрессии генов, стимулируемых интерфероном I типа (IFNGS), перед введением дозы или единичной дозы. IFNGS может представлять собой профиль 21 гена. IFNGS может представлять собой профиль 4 генов. IFNGS может представлять собой профиль 5 генов.

Субъект может характеризоваться повышенными уровнями экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и

RSAD2 в цельной крови. Субъект может характеризоваться повышенными уровнями экспрессии генов IFI27, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6 в цельной крови. Способ может включать идентификацию субъекта как пациента с высоким результатом теста IFNGS перед лечением посредством введения дозы или единичной дозы. Способ может включать измерение экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови субъекта. Способ может включать измерение экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови субъекта. Способ может включать измерение экспрессии генов IFI27, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6 в цельной крови субъекта посредством RT-PCR. Экспрессию генов можно измерять в выделенном образце от субъекта. Измерение может предусматривать стадию физического измерения.

Субъект может характеризоваться показателем 21-IFNGS, составляющим приблизительно 13 на исходном уровне (т.е. до лечения с помощью дозы). Субъект может характеризоваться показателем 21-IFNGS, составляющим приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 на исходном уровне (т.е. до лечения с помощью дозы). Субъект может характеризоваться показателем 21-IFNGS, составляющим приблизительно 13,1 на исходном уровне (т.е. до лечения с помощью дозы).

#### 4.5. Фармацевтическая композиция

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении SLE у субъекта, у которого она имеется, при этом способ включает подкожное введение фармацевтической композиции субъекту, где фармацевтическая композиция содержит единичную дозу по настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, у субъекта, при этом способ включает подкожное введение фармацевтической композиции субъекту, где фармацевтическая композиция содержит единичную дозу по настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, у субъекта, при этом способ включает подкожное введение фармацевтической композиции субъекту, где фармацевтическая композиция содержит дозу анифролумаба или его функционального варианта, где доза составляет более 105 мг и менее 150 мг. Доза анифролумаба или его функционального варианта может представлять собой единичную дозу (стандартную лекарственную форму, фармацевтическую стандартную лекарственную форму, фармацевтическую единичную дозу). Функциональные варианты анифролумаба включают антигенсвязывающие фрагменты анифролумаба и производные антитела и иммуноглобулина анифролумаба.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, у субъекта, при этом способ включает подкожное введение фармацевтической композиции субъекту, где фармацевтическая композиция содержит дозу анифролумаба или его функционального варианта, где введение фармацевтической композиции каждую неделю обеспечивает концентрацию в плазме крови у субъекта, которая, по меньшей мере, эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая приблизительно эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Доза может составлять менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять 135 мг или меньше (т.е. 135 мг или меньше) анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у пациента, составляющую 10 мкг или больше (т.е. 10 мкг или больше) анифролумаба или его функционального варианта на мл плазмы крови (т.е. концентрацию в плазме крови, составляющую 10 мкг/мл или больше). Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую 10-100 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую 20-80 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую 30-70 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 20 мкг/мл или больше (т.е. 20 мкг/мл или больше). Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 30 мкг/мл или больше (т.е. 30 мкг/мл или больше). Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 40 мкг/мл или больше (т.е. 40 мкг/мл или больше). Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 20-100 мкг/мл.



дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НСI. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизина-НСI, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидина-НСI.

Стабильные составы, подходящие для введения субъектам и содержащие анифролумаб, подробно описаны в патенте США 10125195 В1, который включен в данный документ во всей своей полноте.

#### 4.7. Стероиды

Множество пациентов с волчанкой (например, SLE) получают кортикостероиды (глюкокортикоиды, кортикостероиды для перорального применения, OCS). Однако кортикостероиды ассоциированы с повреждением органов. Анифролумаб позволяет постепенно снижать дозы кортикостероидов (глюкокортикоидов) у пациентов с волчанкой (например, SLE) (воздержание от применения стероидов). Способ лечения или способ может включать введение кортикостероидов субъекту, где необязательно кортикостероид представляет собой кортикостероид для перорального применения. Способ может включать постепенное снижение дозы кортикостероидов, вводимых субъекту (воздержание от применения стероидов). Способ может включать введение первой дозы кортикостероида и последующее введение второй дозы кортикостероида, где вторая доза кортикостероида ниже, чем первая доза кортикостероида. Вторая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную приблизительно 7,5 мг преднизона, или меньше (см. табл. 5-4). Вторая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную 5 мг преднизона, или меньше. Способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в день. Первая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную приблизительно 10 мг преднизона. Способ может включать постепенное снижение дозы кортикостероида, вводимого пациенту, от 10 мг или больше в день до менее 10 мг в день. Способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в день. Способ может позволять введение сниженной дозы кортикостероидов, которая является устойчивой в течение недель. Вторую дозу кортикостероида можно вводить в течение по меньшей мере 24 недель. Вторую дозу кортикостероида можно вводить в течение по меньшей мере 28 недель.

Способ или способы по настоящему изобретению могут включать введение стандартного средства лечения (SOC) субъекту. Способ или способы по настоящему изобретению могут включать введение стероида субъекту. Способ или способ по настоящему изобретению могут включать снижение дозы стероидов у субъекта, где дозу стероида, вводимого субъекту, постепенно уменьшают от исходной дозы до снижения до дозы после снижения.

Способ может включать лечение субъекта с воздержанием от применения стероидов, при этом дозу стероида, вводимого субъекту, уменьшают от исходной дозы до снижения до дозы после снижения. Доза после снижения может составлять  $\leq 7,5$  мг/сутки преднизона или дозу, эквивалентную этой дозе преднизона. Доза перед снижением может составлять 20 мг/день преднизона или дозу, эквивалентную преднизону. Стероид может включать глюкокортикоид. Стероид может включать пероральный глюкокортикоид. Стероид может быть выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, мометазона, флутиказона, флуоцинолона ацетонида, флуоцинолона, флурандренолона ацетонида, циклесонида, будесонида, беклометазона, дефлазакорта, флунизотида, беклометазона дипропионата, бетаметазона, бетаметазона валерата, метилпреднизолона, дексаметазона, преднизолона, кортизола, триамцинолона, клобетазола, клобетазола пропионата, клобетазола бутирата, кортизона, кортикостерона, клокортолона, дигидроксикортизона, алклометазона, амцинонида, дифлукортолона валерата, флукортолона, флупреднидена, флуандренолона, флуорометолона, гальцинонида, галобетазола, дезонида, дифлоразона, флурандренолида, флуоцинонида, предникарбата, дезоксиметазона, флупреднизолона, преднизона, азеластина, дексаметазона 21-фосфата, флудрокортизона, флуметазона, флуоцинонида, галопредона, гидрокортизона 17-валерата, гидрокортизона 17-бутирата, гидрокортизона 21-ацетата, преднизолона, преднизолона 21-фосфата, клобетазола пропионата, триамцинолона ацетонида или их смеси. Стероид может представлять собой преднизон.

#### 4.8. Устройство

Изобретение также относится к устройству для инъекций, содержащему единичную дозу по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию для применения для любого по настоящему изобретению. Фармацевтический препарат в устройстве для инъекций может предусматривать более 105 мг (т.е. более чем 105 мг) и менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта.

Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Концентрация анифролумаба или его функционального варианта в фармацевтической композиции в устройстве для инъекций может составлять 150 мг/мл. Объем фармацевтической композиции в устройстве для инъекций может составлять по меньшей мере приблизительно 0,8 мл. Объем фармацевтической композиции может составлять приблизительно 0,8 мл.

Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизи-



новой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 50 мМ лизина-НСI. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСI. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 25 мМ гистидина/гистидина-НСI. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизина-НСI, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидина-НСI.

Наряду с обеспечением подкожного введения антитела, возможность самостоятельно проводить введение (например, в случае домашнего применения) может быть дополнительно увеличена с помощью подкожного введения посредством предварительно заполненного шприца с дополнительными принадлежностями (APFS), автоинъектора (AI) или их комбинации. Было обнаружено, что такие устройства хорошо переносятся и надежны для введения подкожных доз антитела и обеспечивают дополнительные возможности для оптимизации ухода за пациентами. Действительно, такие устройства могут снижать нагрузку на пациентов, связанную с частыми визитами в клинику. Пример подходящего устройства APFS описан в Ferguson et. al. [6], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Доза, изложенная авторами настоящего изобретения, обеспечивает дополнительные преимущества в контексте введения посредством APFS, поскольку устройство APFS, как правило обеспечивает введение максимального объема 1 мл. Доза в диапазоне от более 105 мг до менее 155 мг может быть легко обеспечена с помощью объема ~0,8 мл, с тем чтобы доза(дозы) по настоящему изобретению однозначно подходили для введения APFS и AI. Для сравнения, вследствие вязкости анифролумаба большие дозы (в частности, дозы более 150 мг) необходимо было бы вводить в объеме более 1 мл, что требует по меньшей мере двух инъекций SC, что не удобно для пациента и требовало бы нескольких предварительно заполненных устройств.

Устройство для доставки может представлять собой одноразовую доступную систему, разработанную для обеспечения ручного SC введения дозы.

Также изобретение относится к устройству для инъекций, содержащему единичную дозу. Единичная доза может предусматривать более 105 мг (т.е. по меньшей мере 105 мг) и менее 150 мг (т.е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать 135 мг или меньше (т.е. 135 мг или меньше) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций может предусматривать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций по существу может состоять из более чем 105 мг и менее чем 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций по существу может состоять из 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций по существу может состоять из приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Концентрация анифролумаба или его функционального варианта в единичной дозе в устройстве для инъекций может составлять 150 мг/мл. Объем единичной дозы в устройстве для инъекций может составлять менее 1 мл. Единичная доза в устройстве для инъекций может иметь объем от 0,5 до 1 мл. Концентрация единичной дозы может составлять приблизительно 0,8 мл. Объем единичной дозы может составлять 0,8 мл. Единичная доза в устройстве для инъекций может предусматривать состав из от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза в устройстве для инъекций может содержать состав из 150-200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 25-150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза содержит состав из 25 мМ гистидина-НСI, 130 мМ трегалозы и 0,05% вес/об., полисорбата 80. Состав может иметь pH, составляющий приблизительно 5,9.

Устройство для инъекций может представлять собой предварительно заполненный шприц (PFS). Устройство для инъекций может представлять собой предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (APFS). Устройство для инъекций может представлять собой автоинъектор (AI).

#### 4.9. Набор

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему единичную дозу по настоящему изобретению и инструкции для применения, где инструкции для применения предусматривают инструкции для подкожного введения единичной дозы субъекту. Настоящее изобретение также относится к на-

бору, содержащему фармацевтическую композицию для применения по настоящему изобретению, где инструкции для применения предусматривают инструкции для подкожного введения фармацевтической композиции субъекту.

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему устройство для инъекций для любого по настоящему изобретению и инструкции для применения, где инструкция для применения предусматривает инструкции для применения устройства для инъекций для подкожного введения единичной дозы или фармацевтической композиции субъекту.

В инструкциях по применению может быть указано, что устройство для инъекций, единичная доза и/или фармацевтическая композиция предназначены для применения в лечении SLE. Набор по настоящему изобретению может содержать упаковку, где упаковка приспособлена для хранения устройства для инъекций и инструкций по применению. Инструкции по применению могут прилагаться к устройству для инъекций. Инструкция для применения может предусматривать инструкции для введения более 105 мг и менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Инструкция для применения может предусматривать инструкции для введения 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Инструкция для применения может предусматривать инструкции для введения 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Инструкция для применения может предусматривать инструкции для введения 120 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. В инструкциях для применения может быть определен субъект, как имеющий заболевание, опосредованное IFN I типа. В инструкциях для применения может быть определен субъект, как имеющий волчанку (например, SLE). Инструкции для применения могут представлять собой письменные инструкции. В инструкциях для применения может быть указано, что ингибитор IFN I типа предназначен для подкожного введения.

В инструкциях для применения может быть указано, что устройство для инъекций, единичная доза и/или фармацевтическая композиция предназначены для применения согласно любому из способов по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способам изготовления набора по настоящему изобретению, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, или единичной дозы по настоящему изобретению.

#### 4.10. Ингибитор передачи сигнала, опосредованной IFN I типа

Ингибитор передачи сигнала, опосредованной IFN I типа, может представлять собой ингибитор IFNAR1. Ингибитор IFNAR1 может представлять собой человеческое моноклональное антитело, специфичное к IFNAR1. Ингибитор IFNAR1 может представлять собой модифицированное человеческое моноклональное антитело класса IgG1, специфичное к IFNAR1.

Антитело может содержать определяющую комплементарность область 1 варибельной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 2 варибельной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 3 варибельной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 1 варибельной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 2 варибельной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 3 варибельной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

Антитело может содержать варибельную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1. Антитело может содержать варибельную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. Антитело может содержать константную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9. Антитело может содержать константную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. Антитело может содержать в Fc-области аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно индексу EU, как изложено согласно Kabat, и где указанное антитело проявляет сниженную аффинность к по меньшей мере одному Fc-лиганду по сравнению с немодифицированным антителом. Антитело может содержать человеческую тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11. Антитело может содержать человеческую легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

Антитело может содержать: (a) определяющую комплементарность область 1 варибельной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; (b) определяющую комплементарность область 2 варибельной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; (c) определяющую комплементарность область 3 варибельной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 5; (d) определяющую комплементарность область 1 варибельной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; (b) определяющую комплементарность область 2 варибельной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; с) определяющую комплементарность область 3 варибельной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

Антитело может содержать: (a) человеческую тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11; и (b) человеческую легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

Ингибитор IFNAR1 может представлять собой анифролумаб или его функциональный вариант.

Ингибитор IFNAR1 может характеризоваться  $IC_{80}$ , составляющей приблизительно  $3,88 \text{ мкг мл}^{-1}$ , где  $IC_{80}$  определена как примерная концентрация, необходимая для получения 80% от максимального уровня ингибирования экспрессии 21-IFNGS относительно исходного уровня. Ингибитор IFNAR1 может характеризоваться  $IC_{50}$ , составляющей приблизительно 6. Ингибитор IFNAR1 может характеризоваться  $IC_{50}$ , составляющей приблизительно 6,56 нМ.

## 5. Определения

### 5.1. Ингибиторы передачи сигнала IFN I типа

#### 5.1.1. Анифролумаб

Анифролумаб (MEDI-546, anifro, ANI) представляет собой моноклональное антитело (mAb) иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ) человека, направленное против субъединицы 1 рецептора интерферона I типа (IFNAR1). Анифролумаб обеспечивает отрицательную регуляцию передачи сигнала IFNAR и супрессию экспрессии генов, индуцируемых IFN. Раскрытие, относящееся к анифролумабу, можно найти в патенте США № 7662381 и патенте США № 9988459, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Информация о последовательности анифролумаба представлена в табл. 5-1. Последовательности, на фиг. 48 и 49.

Таблица 5-1. Последовательности

Описание	SEQ ID	Последовательность
VH анифролумаба	1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT <b>NYWIA</b> WVRQ MPGKGLESMG <b>IIYPGDSDIRYSPSFQG</b> QVTISADKSITAY LQWSSLKASDTAMYECAR <b>HDIEGFDY</b> WGRGTLTVSS
VL анифролумаба	2	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <b>RASQSVSSFFA</b> WYQQK GQAPRLLIY <b>GASSRAT</b> GIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPED FAVYYC <b>QQYDSSAIT</b> FGQGTRLEIK
HCDR1	3	NYWIA
HCDR2	4	IIYPGDSDIRYSPSFQG
HCDR3	5	HDIEGFDY
LCDR1	6	RASQSVSSFFA
LCDR2	7	GASSRAT
LCDR3	8	QQYDSSAIT
Константная область легкой цепи	9	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
Константная область тяжелой цепи	10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVKSCDKTHTCPPCPAPEFEGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE

		EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK
Тяжелая цепь	11	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQ MPGKGLLESMGIYPGDSIRYSPSFQGVITISADKSITAYL QWSSLKASD TAMYYCARHD IEGFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
Легкая цепь	12	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Анифролумаб представляет собой моноклональное антитело на основе иммуноглобулина G1 каппа человека, которое связывается с субъединицей 1 рецептора интерферона I типа (IFNAR1) с высокой специфичностью и аффинностью. Данное связывание обеспечивает ингибирование передачи сигнала IFN I типа с блокированием тем самым биологической активности IFN I типа. Анифролумаб также индуцирует интернализацию IFNAR1, тем самым обеспечивая снижение уровней IFNAR1 клеточной поверхности, доступных для сборки рецептора. Блокада передачи сигнала IFN I типа, опосредованной рецептором, обеспечивает ингибирование экспрессии генов, за которую отвечает IFN, а также последующие воспалительные и иммунологические процессы. Ингибирование IFN I типа блокирует дифференцировку плазматических клеток и обеспечивает нормализацию субпопуляций периферических Т-клеток, восстанавливая баланс между адаптивным и врожденным иммунитетом, регуляция которого нарушена при SLE.

У взрослых пациентов с SLE введение анифролумаба в дозах 300 мг или больше посредством внутривенной инфузии каждые 4 недели демонстрирует стабильную нейтрализацию (80% или больше) фармакодинамического профиля (PD) экспрессии 21 гена, находящегося под контролем интерферона I типа, в крови. Данная супрессия происходила уже через 4 недели после лечения, и уровень или сохранялся, или дополнительная супрессия наблюдалась на протяжении 52-недельного периода лечения. После исключения анифролумаба в конце 52-недельного периода лечения в клинических испытаниях SLE профиль PD IFN I типа в образцах крови возвращался к исходным уровням в течение периода от 8 до 12 недель. 150 мг анифролумаба IV демонстрировали менее 20% супрессии профиля генов в ранние временные точки, которая достигала максимального значения менее 60% у концу периода лечения.

Анифролумаб представляет собой иммуноглобулин, содержащий 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). Анифролумаб представляет собой иммуноглобулин, содержащий VH под SEQ ID NO: 1 и VL под SEQ ID NO:2.

Константная область анифролумаба была модифицирована таким образом, что анифролумаб проявляет пониженную аффинность к по меньшей мере одному Fc-лиганду по сравнению с немодифицированным антителом. Анифролумаб представляет собой модифицированное моноклональное антитело класса IgG, специфическое в отношении IFNAR1, содержащее в Fc-области аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно индексу EU, как изложено в Kabat (1991, публикация NIH 91-3242, Национальная служба технической информации, Спрингфилд, Вирджиния). Анифролумаб представляет собой модифицированное моноклональное антитело класса IgG, специфическое в отношении IFNAR1, содержащее в Fc-области аминокислотную замену L234F, L235E и/или P331S, пронумерованную соглас-

но индексу EU, как изложено в Kabat (1991, публикация NIH 91-3242, Национальная служба технической информации, Спрингфилд, Вирджиния). Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее константную область легкой цепи под SEQ ID NO: 9. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее константную область тяжелой цепи под SEQ ID NO: 10. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее константную область легкой цепи под SEQ ID NO: 9, и константную область тяжелой цепи под SEQ ID NO: 10. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь под SEQ ID NO: 11. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее легкую цепь под SEQ ID NO: 12. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь под SEQ ID NO: 11 и легкую цепь под SEQ ID NO: 12.

Функциональные варианты анифролумаба представляют собой варианты последовательности, которые выполняют ту же функцию, что и анифролумаб. Функциональные варианты анифролумаба представляют собой варианты, которые связываются с той же мишенью, что и анифролумаб, и обладают той же эффекторной функцией, что и анифролумаб. Функциональные варианты анифролумаба включают антигенсвязывающие фрагменты анифролумаба и производные антитела и иммуноглобулина анифролумаба. Функциональные варианты включают биоаналог и взаимозаменяемые продукты. Термины биоаналог и взаимозаменяемый продукт определены FDA и ЕМА. Термин "биоаналог" относится к биологическому продукту, который очень похож на одобренный (например, одобренный FDA) биологический продукт (эталонный продукт, например, анифролумаб) с точки зрения структуры и не имеет клинически значимых отличий от эталонного продукта с точки зрения фармакокинетических параметров, безопасности и эффективности. Наличие клинически значимых различий у биоаналога можно оценить в фармакокинетических (воздействие) и фармакодинамических (ответ) исследованиях на человеке, а также посредством оценивания клинической иммуногенности. Взаимозаменяемый продукт представляет собой биоаналог, который, как ожидается, позволит получить тот же клинический результат, что и эталонный продукт, у любого конкретного пациента.

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 вариантное антитело связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR) и предпочтительно с такой же аффинностью.

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 вариантное антитело связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR), необязательно с такой же аффинностью.

Вариантное антитело 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 чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотных различия на CDR. Вариантное антитело может характеризоваться в общей сложности не более чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотными различиями в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 аминокислотных различия на CDR. Вариантное антитело может характеризоваться в общей сложности не более чем 2 (необязательно 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.

Вариантное антитело 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 чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотных различия на каркасную область. Необязательно, вариантное антитело характеризуется в общей сложности не более чем 2 (необязательно 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 различия на каркасную область. Необязательно, вариантное антитело характеризуется в общей сложности не более чем 2 (необязательно 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.

Вариантное антитело может содержать вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную об-

ласть легкой цепи, как описано 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 вариантное антитело 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. Вариантное антитело 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 вариантное антитело связывается с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело (например, IFNAR), и предпочтительно с такой же аффинностью.

Функциональные варианты анифролумаба включают антитела, описанные в WO 2018/023976 A1, включенном в данный документ посредством ссылки (табл. 5-2).

Таблица 5-2. Последовательности антитела к IFNAR

Описание	SEQ ID	Последовательность
H15D10 (VH)	13	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTNYWVAW VRQMPGKGLKESMGIIPGSDTRYSPSFQGHVTISADK SISTAY
L8C3 (VL)	14	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQNVGNLYLNWYQ QKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQMQMEHAPPTFGQGTKVEIKR
L16C11 (VL)	15	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVIGYYLAWYQ QKPGQAPRLLIYSVSTLASGIPDRFSGSGSGTDFLTISR LEPEDFAVYYCQYYRFPITFGQGTKVEIK
H19B7 (VH)	16	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTNYWMAW VRQMPGKGLKESMGIIPSDSDTRYSPSFQGHVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHDVEGYDYWGQG TLVTVSS

Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 13. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 14. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты включают антитела, содержащие последовательность VH под SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Функциональные варианты включают антитела, содержащие последовательность VH под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Функциональные варианты включают антитела, содержащие последовательность VH под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 14.

Ингибиторы IFNAR могут представлять собой моноклональное антитело, содержащее аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 13. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 16. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 14. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 16. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH под SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 16. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH под SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH под SEQ ID NO: 16 и аминокис-

лотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 14.

Функциональные варианты анифролумаба и антител к IFNAR включают антитело QX006N, описанное в CN 11327807, включенный в данный документ посредством ссылки.

Таблица 3. Последовательности антитела QX006N

Описание	SEQ ID NO	Последовательность
QX006N (VH)	17	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSYYMT WVRQAPGKGLEWVSVINVYGGTYASWAKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREDAVY MAIDLWGQGTLLTVSS
QX006N (VL)	18	AIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQISINQLSWYQ QKPGKAPKLLIYDASSLASGVPSRFSRSGTKFTLT ISSLPEDFATYYCLGIYGDGADDGIAFGGGTKVEIK
QX006N (HCDR1)	19	SYYMT
QX006N (HCDR2)	20	VINVYGGTYASWAKG
QX006N (HCDR3)	21	EDVAVYMAIDL
QX006N (LCDR1)	22	QASQISINQLS
QX006N (LCDR2)	23	DASSLAS
QX006N (LCDR3)	24	LGIYGDGADDGIA

Ингибиторы IFNAR могут представлять собой моноклональное антитело, содержащее аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 17. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 18.

QX006N представляет собой иммуноглобулин, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3 под SEQ DN0: 19, SEQ ID NO: 20 и SEQ ID NO: 21 соответственно (или их функциональный вариант), и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 23 соответственно (или их функциональный вариант). QX006N представляет собой иммуноглобулин, содержащий аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 17, аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 18.

#### 5.1.2. Сифалимуаб

Сифалимуаб (MEDI-545) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело на основе иммуноглобулина G1 к, которое связывается с большинством подтипов IFN- $\alpha$  и нейтрализует их [7]. Сифалимуаб описан в патенте США № 7741449, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Эффективность и безопасность сифалимуаба оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы Ib (NCT01283139) с участием взрослых с активной системной красной волчанкой (SLE) от умеренной до тяжелой степени. Рандомизировали 431 пациента, и они ежемесячно получали внутривенно сифалимуаб (200 мг, 600 мг или 1200 мг) или плацебо в дополнение к лекарственным препаратам, используемым при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи. Первичная конечная точка эффективности представляла собой процентную долю пациентов, достигающих ответа согласно индексу ответа субъекта с SLE на неделе 52. По сравнению с плацебо большая процентная доля пациентов, которые получали сифалимуаб (все дозировки), достигла первичной конечной точки (плацебо: 45,4%; 200 мг: 58,3%; 600 мг: 56,5%; 1200 мг: 59,8%).

#### 5.2. Стероиды

Кортикостероиды для перорального применения (OCS, глюкокортикоиды) включают преднизон, кортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон и триамцинолон. Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения показаны в (табл. 5-4).

Таблица 5-4. 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

### 5.3. Конечные точки

5.3.1. 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, которые отвечают 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

### 5.3.2. SLEDAI-2K (Индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000)

Индекс активности заболевания SLEDAI-2K состоит из перечня проявлений со стороны органов, каждое из которых имеет определение. Сертифицированный исследователь или назначенный врач завершит оценку SLEDAI-2K и решит, "присутствует" или "отсутствует" каждое проявление за последние 4 недели. Оценка также включает сбор крови и мочи для оценки лабораторных категорий SLEDAI-2K.

Оценка SLEDAI-2K состоит из 24 пунктов, связанных с волчанкой. Это взвешенный инструмент, в котором дескрипторы умножаются на "вес" конкретного органа. Например, почечные дескрипторы умножаются на 4, а дескрипторы центральной нервной системы - на 8, и эти взвешенные проявления со стороны органов суммируются в окончательный показатель. Диапазон показателя SLEDAI-2K составляет от 0 до 105 баллов, где 0 указывает на неактивное заболевание. Показатели SLEDAI-2K являются достоверными, надежными и чувствительными клиническими оценками активности заболевания волчанки.

### 5.3.3. 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 у пациентов с SLE. 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 E 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.

#### 5.3.4. BICLA (комплексная оценка волчанки на основе BILAG)

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 согласно BILAG или более чем один новый показатель В согласно 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;

Ответ согласно BICLA представляет собой комбинированную конечную точку, требующую улучшения в отношении всех показателей А и В BILAG-2004 исходного уровня, отсутствия ухудшения, как оценено с применением SLEDAI-2K и PGA, а также отсутствия прекращения участия IP и отсутствия применения запрещенных лекарственных препаратов для ограниченного применения за пределами разрешенного протоколом порога. BILAG позволяет улавливать относительное улучшение в системе органов (в отличие от SLEDAI-2K, который применяют, чтобы показать улучшение в отношении SRI, и который требует полного разрешения в системе органов); BILAG-2004, применяемая для измерения улучшения согласно BICLA, может обеспечивать выявление клинически значимого относительного улучшения в системе органов.

#### 5.3.5. CLASI (индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки)

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, рубцевание/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.

#### 5.3.6. Болезненные и припухшие суставы

Количество припухших и болезненных суставов может быть 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 может быть определен как сустав с болезненностью и припухлостью.

#### 5.4. Фармакокинетический глоссарий

Площадь под кривой (AUC). Площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени, которая служит в качестве меры воздействия лекарственного средства.

$C_{ave}$ : средняя концентрация в состоянии равновесия.

$C_{max}$ : максимальная (или пиковая) концентрация лекарственного средства в плазме крови.

$C_{min}$ : минимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови.

$C_{trough}$ : концентрация лекарственного средства в плазме крови в состоянии равновесия непосредственно перед введением следующей дозы. Остаточная концентрация в плазме крови (измеренная концентрация в конце интервала введения дозы в состоянии равновесия [полученная непосредственно перед следующим введением]).

LLOQ: нижний предел количественного определения, наименьшее количество аналита в образце, которое может быть количественно определено с подходящей точностью и правильностью.

Линейные фармакокинетические параметры: если концентрация лекарственного средства в крови или плазме крови повышается пропорционально с повышением дозы и скорость выведения пропорциональна концентрации, считается, что лекарственное средство проявляет линейные фармакокинетические свойства. Клиренс и объем распределения таких лекарственных средств являются дозозависимыми.

Нелинейные фармакокинетические параметры: по сравнению с линейными фармакокинетическими параметрами концентрация лекарственного средства в крови или плазме крови не повышается пропорционально с повышением дозы. Клиренс и объем распределения в данном случае могут варьировать в зависимости от вводимой дозы. Нелинейность может быть связана с любым компонентом процессов абсорбции, распределения и/или выведения.

#### 5.5. PK/PD

Уровни в плазме крови, получаемые с помощью введения SC и введения IV, можно сравнивать на основе кривой концентрация лекарственного средства в плазме крови-время (AUC), которая отражает воздействие организма на антитело после введения дозы лекарственного средства. Например, в ходе клинического исследования профиль концентрации лекарственного средства в плазме крови пациента-время может быть нанесен на график путем измерения концентрации в плазме крови в нескольких моментах времени. В том случае если применяют подход моделирования *in silico* концентрация лекарственного средства в плазме крови-время для любой данной дозы можно прогнозировать. AUC (площадь под кривой) затем можно рассчитать с помощью интеграции кривой концентрация лекарственного средства в плазме крови-время. Подходящая методика описана в Tummalala et al. [8], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В примерах, описанных в данном документе, параметры PK рассчитывали с применением некомпартментного подхода с помощью Phoenix WinNonlin V/6.2 (Certara, Inc., Принстон, Нью-Джерси, США), и они включали площадь под кривой концентрация в сыворотке крови-время (AUC), клиренс (CL, CL/F), максимальную концентрацию в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) и время до достижения максимальной концентрации в сыворотке крови ( $t_{max}$ ). Все данные анализировали с помощью SAS System V.9.2 (SAS Institute, Inc., Кэри, Северная Каролина, США).

Удобным образом соотношение AUC, получаемой с применением введения SC, к AUC, получаемой с применением введения IV ( $AUC_{SC}/AUC_{IV}$ ), можно рассчитать, обеспечивая численное сравнение биологической доступности, обеспечиваемой путями введения дозы. Ссылка на "соотношение AUC" в данном документе означает соотношение  $AUC_{SC}/AUC_{IV}$ . Для обеспечения статистической надежности соотношение AUC предпочтительно представляет собой среднее, медианное значение или моду (например, среднее значение), рассчитанное на основе нескольких повторяемых экспериментов (или компьютерных симуляций). Данный подход продемонстрирован со ссылкой на примеры. Среднее, медианное значение или мода (например, среднее значение) могут быть выведены путем объединения данных, полученных от нескольких пациентов (или нескольких компьютерных моделирований). Таким образом, соотношение AUC может отражать среднее, медианное значение или моду (например, среднее значение) AUC у нескольких пациентов.

Нелинейная PK наблюдается в случае, если клиренс не постоянный. Другими словами, нелинейная PK наблюдается, если клиренс изменяется с дозой.

#### 5.6. Заболевания, опосредованные IFN I типа

Заболевание, опосредованное IFN I типа, может быть определено как заболевание, характеризующееся нарушением регуляции IFN I типа [9]. Заболевание, обусловленное IFN I типа, может представлять собой аутоиммунное заболевание, опосредованное IFN I типа. Заболевание, обусловленное IFN I типа, может представлять собой системное аутоиммунное заболевание, опосредованное IFN I типа. Заболевания, опосредованные IFN I типа, включают волчанку (включая SLE, LN и CLE). Заболевание, опосредованное IFN I типа, может представлять собой волчаночный нефрит. Заболевания, опосредованные IFN I типа, включают кожную красную волчанку. Заболевания, опосредованные IFN I типа, включают миозит. Заболевания, опосредованные IFN I типа, включают склеродермию. Заболевания, опосредованные IFN I типа, включают синдром Шегрена.

Заболевания, опосредованные IFN I типа, включают интерферопатии. Заболевание, опосредованное IFN I типа, может характеризоваться ассоциацией с высоким IFNGS для 21 гена по сравнению со здоровыми субъектами. Заболевание, опосредованное IFN I типа, может характеризоваться ассоциацией с высоким IFNGS для 4 генов по сравнению со здоровыми субъектами. Заболевание, опосредованное IFN I типа, может характеризоваться ассоциацией с высоким IFNGS для 5 генов по сравнению со здоровыми субъектами.

##### 5.6.1. Миозит

Миозит (также известный как идиопатические воспалительные миопатии (IMM)), подобно SLE, представляет собой заболевание соединительной ткани с сильным участием IFN I типа. Миозит представляет собой редкое, прогрессирующее и инвалидизирующее заболевание. Миозит представляет собой заболевание, опосредованное IFN I типа. В частности, гены, индуцируемые IFN I типа, сверхэкспрессируются в цельной крови и мышце у пациентов с миозитом [10,11]. Экспрессия генов IFN I типа коррелирует с активностью заболевания миозитом [10,11]. Кроме того, плазмациитоидные DC (pDC), секретирующие IFN I типа, присутствуют в целевых тканях пациента с миозитом [12,13]. Кроме того, миозит

индуцируется *de novo* или ухудшается при обработке IFN [13,14]. Наконец, моноклональное антитело к IFN- $\alpha$ , сифалимумаб, нейтрализовало экспрессию генов IFN как в DM, так и в PM в мышце, что было связано с улучшенной функцией мышц (см. примеры, раздел 11.4). Клинические проявления слабости, сыпи, фоточувствительности и болезненности суставов являются общими для волчанки и миозита.

#### 5.6.2. Склеродермия

Системный склероз (склеродермия, SSc), подобно SLE, представляет собой заболевание соединительной ткани с сильным участием IFN I типа. Системный склероз представляет собой полисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся функциональными и структурными аномалиями малых кровяных сосудов и фиброзом кожи и внутренних органов. Путь IFN I типа является патогенным драйвером при SSc. Признаки центральной роли IFN I типа при патогенезе SSc (воспалительный и фибротический процессы) включают многие ассоциированные генетические полиморфизмы, которые задействуют путь IFN I типа при SSc [15]. Кроме того, было обнаружено, что аутоантитела SSc непосредственно усиливают ответ IFN I типа [16], и существует доказательство вклада IFN I типа в TGF- $\beta$ -зависимый и независимый фиброз в легких и коже пациентов с SSc [17]. Кроме того, язвы на пальцах вследствие сосудистых поражений малых сосудов при SSc ассоциированы с высоким профилем IFN I типа [18].

#### 5.7. Профиль экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (IFNGS)

Профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона (IFNGS) определяется как набор специфических генов транскриптов, экспрессия которых повышается после того, как рецептор IFN (IFNAR1) активируется путем связывания лигандов IFN I типа (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  и IFN- $\omega$ ). Используют два профиля экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, как часть испытаний Saphnelo и сифалимумаб для предоставления разных результатов. Профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, для 4 генов представляет собой профиль периферической крови, который был получен в результате полногеномных исследований экспрессии генов и дополнительно валидирован с применением количественного теста PCT (разработанного конкретно для измерения экспрессии генов, находящихся под контролем IFN, на основе 4 генов). Дополнительно он применяется на исходном уровне, чтобы понять, является ли заболевание или заболевание конкретного пациента управляемым IFN I типа. Профиль экспрессии 21 гена, находящегося под контролем интерферона, представляет собой профиль периферической крови, который был получен в результате полногеномных исследований экспрессии генов. Его применяют для исследования фармакодинамического эффекта Saphnelo путем обеспечения измерения ингибирования передачи сигнала интерферона I типа после лечения.

Профиль экспрессии 21 гена, находящегося под контролем IFN (IFNGS), представляет собой валидированный фармакодинамический маркер передачи сигнала посредством IFN I типа [10] (фиг. 28), который является повышенным у пациентов с заболеванием, опосредованным IFN I типа, в том числе SLE, волчаночным нефритом, миозитом, синдромом Шегрена и склеродермией (фиг. 31A и 31B).

Показатель IFNGS для 4 генов рассчитывают путем измерения уровня экспрессии IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2. Показатель IFNGS для 5 генов рассчитывают путем измерения уровня экспрессии IFI27, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6. Показатель IFNGS для 21 гена рассчитывают путем измерения в отношении генов, показанных на фиг. 28. Экспрессия генов может быть измерена путем выявления мРНК в цельной крови или ткани субъекта. Показатель IFNGS (для 4 генов, 5 генов или 21 гена) может быть выявлен у субъекта путем измерения IFNGS экспрессии генов (например, мРНК) в крови или ткани субъекта и сравнения уровней экспрессии генов с экспрессией генов домашнего хозяйства или контрольных генов, например, ACTB, GAPDH и 18S rRNA, в крови или ткани.

#### 6. Пример 1

##### **Анифролумаб в клинике**

Безопасность анифролумаба оценивали в 8 слепых или открытых исследованиях с внутривенным (IV) и подкожным (SC) введением: 6 исследований на пациентах с SLE (исследование 05, исследование 04, исследование 1013, исследование 1145 и исследование 08), 1 исследование на пациентах с системным склерозом (СС) (исследование MI-CP180) и 1 исследование на здоровых добровольцах (исследование 06) (табл. 6-1). В двух из этих исследований (исследования 08 и 06) применяли SC введение анифролумаба. Два исследования продолжаются: 1 исследование на пациентах с SLE (исследование 09) и 1 исследование на пациентах с волчаночным нефритом (LN) (исследование 07).

Таблица 6-1. Клинические исследования

Исследования фазы III	Ингибитор передачи сигнала IFN	Название	Субъекты	Введ.	Доза	CT.gov
Исследование 05	Анифролум аб	TULIP II	Пациенты с SLE	IV	300 мг Q4W	NCT02446899
Исследование 04	Анифролум аб	TULIP I	Пациенты с SLE	IV	300 мг Q4W	NCT02962960
Исследование 09	Анифролум аб	Долгосрочное дополнительное исследование	Пациенты с SLE	IV	300 мг	
Исследования фазы II						
Исследование 1013	Анифролум аб	MUSE	Пациенты с SLE	IV	300 мг или 1000 мг Q4W	NCT01438489
Исследование 1145	Анифролум аб	MUSE OLE		IV	300 мг	NCT01753193
Исследование 08	Анифролум аб		Пациенты с SLE	SC		NCT02962960
Исследование 07	Анифролум аб		Пациенты с LN			NCT02547922
	Сифалимум аб		Пациенты с SLE	IV	200 мг, 600 мг или 1200 мг	NCT01283139
Фаза I						
Исследование MI-CP180	Анифролум аб		Пациенты со склеродермией	IV	0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 5,0, 10, 20,0 мг/кг	NCT00930683

Исследования 06 [8]	Анифролум аб		Здоровые добровольцы	IV и SC	300 мг, SC, 300 мг IV или 600 мг SC	NCT026016 25
Исследования MI-CP151	Сифалимум аб		Пациенты с миозитом	IV	0,3, 1,0, 3,0 или 10,0 мг/кг	NCT005330 91

Исследование MI-CP151 более подробно описано в Higgs et al. 2013 [10]. Исследование 1013 более подробно описано в Furie et al. 2017 [19], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Исследование 04 более подробно описано в Furie et al. 2019 [20], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Результаты исследования 05 представлены в Mogand et al. 2020 [21], включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Полные сводные данные по доказательствам клинической эффективности анифролумаба для внутривенного введения при SLE представлены в Tanaka et al., 2020 [22], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

## 7. Пример 2. Безопасность и эффективность анифролумаба при внутривенном введении

### 7.1. Эффективность

Основная оценка эффективности анифролумаба основана на данных из 3 глобальных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (исследования фазы 3 04 и 05 и исследование 1013 фазы 2). Эти исследования были в высокой степени сходны по схеме в том, что они включали 52-недельный период лечения и имели похожие характеристики пациентов и соответствующие критерии включения/исключения. Первичной целью при всех 3 исследованиях была оценка эффекта анифролумаба по сравнению с плацебо в отношении общей активности заболевания. Вторичные цели выбирали для дополнительной характеристики эффективности анифролумаба по сравнению с плацебо, например, способности обеспечивать снижение применения глюкокортикоидов, эффекта в отношении органоспецифических конечных точек (активности кожной SLE и количества суставов) и частот обострений.

Среди 3 двойных слепых глобальных исследований фазы 2/3 (исследования 04, 05 и 1013) наблюдали эффективность 300 мг анифролумаба IV Q4W у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени в диапазоне клинически важных конечных точек. Анифролумаб демонстрировал ранний и устойчивый эффект в отношении общей активности заболевания, способность обеспечивать постепенное снижение применения стероидов до клинически благоприятного уровня ( $\leq 7,5$  мг/день) и поддерживать данный уровень к неделе 52, раннюю и устойчивую пользу в отношении кожной активности на коже и приводит к клинически значимому снижению в частоте обострений.

#### 2.1.1. Исследование 1013 (MUSE, NCT01438489)

Исследование 1013 (MUSE, NCT01438489) представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое 52-недельное исследование фазы 2b 300 и 1000 мг анифролумаба по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, независимо от стандартной (SOC) терапии. Постепенное снижение дозы OCS поощрялось во время испытания, но находилось на усмотрении исследователей. Первичную конечную точку эффективности оценивали на основании снижения активности заболевания SLE, измеренного с применением SRI(4) с устойчивым снижением применения OCS через 24 недели лечения.

Первичной конечной точкой комплексной оценки ответа согласно SRI(4) с устойчивым снижением OCS на неделе 24 соответствовало большее число пациентов, получающих анифролумаб (34,3 и 28,8% в случае пациентов, получающих 300 мг [n = 99] и 1000 мг [n=104] соответственно), чем плацебо (17,6% [n=102]; p=0,014 и p=0,063 в случае 300 мг и 1000 мг по сравнению с плацебо соответственно). Большую величину эффекта наблюдали у пациентов с высоким показателем IFNGS на исходном уровне, при 36,0% (p=0,004) и 28,2% (p=0,029) пациентов, которых лечили с помощью анифролумаба 300 мг и 1000 мг соответственно, достигающих первичной конечной точки, по сравнению с 13,2% пациентов, получающих плацебо. У пациентов с низким показателем IFNGS на исходном уровне соответствующие частоты ответа для пациентов, достигающих первичной конечной точки, составляли 29,2%, 30,8% и 30,8% в случае

анифролумаба 300 мг, анифролумаба 1000 мг и плацебо.

Исследование 1013 более подробно описано в Furie et al. 2017 [19], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### 7.1.1. Исследования 04 и 05 (TULIP I и TULIP II)

Базовая программа TULIP (Лечение неконтролируемой волчанки посредством пути IFN) предусматривала два многонациональных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых в параллельных группах клинических испытания фазы 3, TULIP-1 (исследование 04) и TULIP-2 (исследование 05). Схемы исследования 04 и исследования 05 были почти идентичны (фиг. 1). Оба исследования состояли из 52-недельного периода лечения с помощью анифролумаба или плацебо IV Q4W с недели 0 до недели 48 в общей сложности из 13 доз. Первичные конечные точки оценивали в неделю 52. Попытки постепенного снижения дозы OCS были обязательными в обоих исследованиях с недели 8 до 40 в случае пациентов, получающих на исходном уровне 10 мг/день или больше преднизона для перорального применения или эквивалента, пока не достигали дозы 7,5 мг/день или меньше, которую нужно было поддерживать до недели 52. Комплексные конечные точки, которые обеспечивали выявление клинически значимого улучшения в отношении активности заболевания SLE, использовали в обоих исследованиях: SRI(4) (первичная конечная точка в TULIP-1) и BICLA (первичная конечная точка в TULIP-2).

Выбор дозы 300 мг анифролумаба каждые 4 недели (Q4W) для таких исследований был основан на результатах безопасности и эффективности промежуточного анализа исследования фазы 2b 1013, где 2 дозы анифролумаба (300 мг и 1000 мг) оценивали относительно плацебо, а также моделирования и симуляции доза-ответ (как описано в патенте США 9493570, соответствующем публикации согласно PCT WO 2013188494, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В промежуточном анализе исследования фазы 2b клинически значимую пользу наблюдали с применением дозы 300 мг без инкрементальной пользы при 1000 мг. Кроме того, более высокую долю субъектов, заявляющих о повторной активации опоясывающего герпеса, наблюдали при 1000 мг по сравнению с 300 мг. Принимая во внимание эффективность между дозами анифролумаба 300 и 1000 мг и повышенную частоту явлений опоясывающего герпеса в группе дозы 1000 мг относительно группы дозы 300 мг, по видимому профиль польза:риск склоняет в пользу дозы 300 мг.

В TULIP-1 и TULIP-2 пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени, независимо от стандартной терапии, рандомизировали с получением 300 мг анифролумаба (TULIP-1 и TULIP-2), 150 мг анифролумаба (только TULIP-1) или плацебо внутривенно Q4W в течение 48 недель наряду со стандартной терапией. Рандомизацию стратифицировали в зависимости от показателя согласно Индексу активности системной красной волчанки 2000 (SLEDAI-2K) (менее 10 по сравнению с 10 или больше) и статусу показателя IFNGS для 4 генов (высокий по сравнению с низким) при скрининге и дозировки глюкокортикоидов для перорального применения (менее 10 по сравнению с 10 или больше мг день<sup>-1</sup> преднизона или эквивалента) на исходном уровне. Испытания TULIP-1 и TULIP-2 характеризовались согласующимися переменными эффективностью, переменными безопасностью, частотой оценок и критериями включения/исключения (фиг. 1).

#### 7.1.2. Исследование 04 (TULIP I, NCT02446912)

В исследовании 04 сравнивали 150 и 300 мг анифролумаба с плацебо у взрослых пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, независимо от лечения с помощью SOC. Эффективность оценивали на основании снижения активности заболевания SLE, измеренного с помощью ответа согласно SRI(4).

В исследовании 04 доля пациентов в неделю 52, достигающих первичного выхода ответа согласно SRI(4), была сравнима между группами анифролумаба 300 мг (84/180 [47%]) и плацебо (79/184 [43%]; разница -3,9; 95% CI -6,3, 14,1; p=0,45) (фиг. 2). Аналогично, в предварительно определенном анализе (неизменные правила применения лекарственных препаратов для ограниченного применения) доля пациентов в неделю 52 с ответом согласно SRI(4) составляла 65 (36%) из 180, которых лечили с помощью 300 мг анифролумаба и 74 (40%) из 184 в группе плацебо (разница -4,2; 95% CI -14,2, 5,8; p=0,41).

Исследование 04 более подробно описано в Furie et al. 2019 [20], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### 7.1.3. Исследование 05 (TULIP II, NCT02446899)

В исследовании 05 (TULIP-2) редактирование протокола предусматривало изменение первичной конечной точки с SRI(4) на ответ согласно BICLA до раскрытия данных испытания и после завершения TULIP-1. О данном изменении было информировано с помощью анализов MUSE и TULIP-1.

В исследовании 05 сравнивали 300 мг анифролумаба с плацебо у взрослых пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, независимо от лечения с помощью SOC. Эффективность в данном испытании оценивали на основании снижения активности заболевания SLE, измеренной с помощью ответа согласно комплексной оценки волчанки на основе BILAG (BICLA).

В исследовании 05 более высокая процентная доля пациентов достигла первичного выхода ответа согласно BICLA в неделю 52 в группе анифролумаба (47,8%), чем в группе плацебо (31,5%; откорректированная разница 16,3%; 95% CI 6,3, 26,3; p=0,001) (фиг. 2, 3A и 3B). В подгруппе с высокими показателями теста IFNGS процентная доля пациентов с ответом согласно BICLA в неделю 52 составляла 48,0%

(72/150) в группе анифролумаба и 30,7% (46/151) в группе плацебо (откорректированная разница 17,3%; 95% CI 6,5, 28,2; откорректированное  $p=0,002$ ). Соответствующие результаты в подгруппе с низкими показателями теста IFNGS составляли 46,7% (14/30) и 35,5% (11/31) пациентов в группах анифролумаба и плацебо соответственно (откорректированная разница 11,2; 95% CI-13,5, 35,8). Имела место однородность ответов согласно BICLA, благоприятствующая анифролумабу, среди других определенных протоколом подгрупп пациентов на исходном уровне для тяжести заболевания, расы, этнической принадлежности, возраста, пола, возраста начала заболевания и статуса в отношении антител к лекарственному средству. HR для времени достижения устойчивых ответов согласно BICLA до недели 52 в группе в целом свидетельствовала в пользу группы 300 мг анифролумаба относительно плацебо (HR 1,55; 95% CI 1,11, 2,18).

Анифролумаб также продемонстрировал значительную пользу в отношении устойчивого снижения OCS и снижения тяжести кожного заболевания (снижение показателя согласно CLASI) (фиг. 2). Среди пациентов, получающих 10 мг/день или больше преднизона или эквивалента на исходном уровне, 51,7% (45/87) пациентов, подвергнутых лечению анифролумабом, и 30,1% (25/83) пациентов, получающих плацебо, достигли устойчивого снижения до 7,5 мг/день или меньше (откорректированная разница 21,2%; 95% CI 6,8, 35,7; откорректированное  $p = 0,01$ ). Среди пациентов с активным кожным заболеванием по меньшей мере умеренной степени (показатель согласно CLASI 10 или больше) на исходном уровне у 49,0% (24/49) пациентов, получающих анифролумаб, и 25,0% (10/40) пациентов, получающих плацебо, наблюдали значения снижения показателя согласно CLASI на 50% или больше в неделю 12 (откорректированная разница 24,0%; 95% CI 4,3, 43,6; откорректированное  $p=0,04$ ). Хотя ответ на лечение в органах, отличных от кожи и суставов, не был частью предварительно определенных анализов, определение ответа согласно BICLA требует улучшения во всех системах органов, пораженных на исходном уровне (снижение всех показателей категорий согласно BILAG-2004 A и B на исходном уровне до B/C/D и C/D соответственно) и отсутствия новых обострений в оставшихся системах органов согласно BILAG-2004. На исходном уровне категориями для оценки органов, характеризующимися наибольшим повреждением для включенных пациентов, были кожно-слизистая и скелетно-мышечная (более 80% с участием A или B BILAG-2004). Показатели A или B согласно BILAG-2004 на исходном уровне встречались менее часто в кардиореспираторной, конституциональной, почечной, нейропсихиатрической, желудочно-кишечной, гематологической и офтальмологической категориях. Следовательно, согласно определению, ответ имел место среди всех таких пораженных систем органов согласно BILAG-2004 у пациентов, которые достигали ответа согласно BICLA. Годовая частота обострений на основании BILAG-2004 составляла 0,43 в группе анифролумаба и 0,64 в группе плацебо (скорректированное отношение частот 0,67; 95% CI 0,48, 0,94; скорректированное  $p=0,08$ ) [37]. Среди пациентов с 6 или больше припухших и 6 или больше болезненных суставов на исходном уровне 42,2% (30/71) в группе анифролумаба и 37,5% (34/90) в группе плацебо (откорректированная разница 4,7%; 95% CI -10,6, 20,0; скорректированное  $p=0,55$ ) характеризовались 50% или больше снижением в количествах как припухших, так и болезненных суставов в неделю 52.

Результаты исследования 05 представлены в Morand et al. 2020 [21], включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### 7.1.4. Вывод по эффективности

Исследование 05 обеспечивало сильное доказательство эффективности анифролумаба для лечения пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, несмотря на лечение с помощью SOC, на основании предварительно определенной первичной конечной точки согласно BICLA. Объединенные данные в результате всех трех клинических испытаний дополнительно подтверждают эффективность 300 мг анифролумаба у таких пациентов среди диапазона клинически значимых конечных точек. Важно отметить, имела место согласующаяся польза 300 мг анифролумаба во всех исследованиях для частоты ответа согласно BICLA в неделю 52; отличия в лечении, составлявшие более 16% по сравнению с плацебо наблюдали в частотах ответа согласно BICLA во всех трех исследованиях. Кроме того, в обоих из TULIP-2 и MUSE анифролумаб давал основание предполагать пользу в лечении в отношении ответа согласно SRI(4). Согласующееся подтверждающее доказательство эффективности 300 мг анифролумаба среди множества ключевых вторичных конечных точек (например, снижение OCS, улучшение показателя согласно CLASI, снижение в отношении обострений) является соответствующим для характеристики полной степени эффекта лечения анифролумабом, в частности, принимая во внимание гетерогенность проявлений SLE.

Анифролумаб демонстрирует эффективность в отношении снижения обострений, и начало эффекта лечения в отношении снижения активности заболевания возникает уже через 8-12 недель после начала лечения, когда наблюдают численное разделение частот ответа согласно BICLA на более чем 10% в пользу 300 мг анифролумаба, и оно сохраняется на протяжении 52 недель лечения. Кроме того, эффект постепенного снижения применения стероидов анифролумаба потенциально снижает кумулятивный риск долговременного повреждения органов, ассоциированного с SLE. Улучшения, наблюдаемые при лечении анифролумабом в отношении кожных проявлений (показатель активности согласно CLASI), также являются особенно важными, поскольку они являются общими, и лицо, голова и шея часто вовле-

чены в поражения, которые являются видимыми.

Полные сводные данные по доказательствам клинической эффективности анифролумаба для внутривенного введения при SLE представлены в Tanaka et al., 2020 [22], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### 7.2. Безопасность

Безопасность и переносимость анифролумаба были согласующимися и в целом сходными среди всех трех исследований эффективности. Процентная доля пациентов с каким-либо неблагоприятным явлением (АЕ) находилась в диапазоне от 85 до 89% в исследованиях среди тех, кого лечили с помощью анифролумаба, и от 77 до 84% в группах плацебо. Наиболее распространенные АЕ включали инфекции верхних дыхательных путей, назофарингиты и реакции, связанные с инфузией. Инфузии анифролумаба в целом хорошо переносились, и был один случай анафилаксии, который произошел у пациента, получающего 150 мг анифролумаба в TULIP-1. У нескольких пациентов имелась гиперчувствительность, и большинство АЕ, связанных с инфузией, не были серьезными и были слабыми или умеренными по интенсивности. Серьезные АЕ (SAE) происходили у 8-16% пациентов, которых лечили анифролумабом, и у 16-19% пациентов, получающих плацебо. Было по одному смертельному случаю в период лечения в TULIP-1 и TULIP-2, оба из которых произошли в группе лечения анифролумабом и имели место вследствие пневмонии. Был также один смертельный случай в MUSE пациента, который получал 1 дозу 1000 мг анифролумаба, и у него имелся острый колит. Процентная доля пациентов с АЕ, приводящими к прекращению участия, была меньше среди тех, кто получал анифролумаб, по сравнению с плацебо в TULIP-2 и MUSE, но больше среди пациентов, которых лечили анифролумабом, в TULIP-1 (6% по сравнению 3% с плацебо).

Наблюдала повышенную частоту возникновения опоясывающего герпеса в группах лечения анифролумабом (5-7%) по сравнению с группами плацебо (1-2%); большинство случаев были кожными, не серьезными и не приводили к прекращению участия. Все были обусловлены лечением SOC и в целом разрешались без последствий. В случае других АЕ, представляющих особый интерес, частота возникновения была низкой и сходной среди групп лечения.

Полные сводные данные по доказательствам безопасности и переносимости анифролумаба представлены в Tanaka et al., 2020 [22], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### 7.3. Вывод

Анифролумаб демонстрировал клинически релевантную пользу у субъектов с SLE от умеренной до тяжелой степени, которых лечили с помощью SOC. Эффективность подтверждалась широким диапазоном клинических измерений глобальной (различные уровни ответов согласно SRI, BICLA) и органоспецифической активностью заболевания (CLASI, количество суставов). Также наблюдали клинически значимое увеличение доли субъектов, достигающих предварительно определенного снижения уровня кортикостероидов в группе 300 мг, по сравнению с плацебо, при этом явного отличия не наблюдали при сравнении группы 1000 мг и плацебо.

Анифролумаб обычно хорошо переносился. Связанное с дозой увеличение числа субъектов с инфекциями, вызывающими опоясывающий герпес, без осложнений наблюдали у субъектов, получающих анифролумаб, по сравнению с плацебо.

Ответ согласно BICLA согласованно достигался большим количеством пациентов, получающим анифролумаб, по сравнению с плацебо среди всех трех исследований, также как устойчивое снижение уровня OCS и улучшение в отношении CLASI. В обоих из MUSE и TULIP-2 большая процентная доля пациентов также достигала ответа согласно SRI(4) с применением анифролумаба по сравнению с плацебо. Профиль безопасности анифролумаба был в целом сходным среди исследований эффективности при SAE, возникающих у 8-16% пациентов, которых лечили анифролумабом, и 16-19% пациентов, получающих плацебо. Имела место повышенная частота возникновения опоясывающего герпеса в группах лечения анифролумабом по сравнению с группами плацебо во всех трех исследованиях, но большинство случаев были кожными в проявлении и были обусловлены лечением с помощью SOC. Доказательство из рассмотренных клинических испытаний дает основание предполагать, что у пациентов с активной SLE 300 мг анифролумаба, вводимого IV Q4W, превосходит плацебо в достижении комплексных конечных точек ответа, связанного с активностью заболевания, а также снижения дозы OCS, тяжести кожного заболевания и частоты обострений. Таким образом, был сделан вывод из клинических исследований введения IV анифролумаба, что 300 мг IV Q4W были оптимальной дозой по сравнению с 150 мг Q4W. Обнаружено, что повышение дозы до 1000 мг Q4W обеспечивало лишь инкрементальную пользу, и наблюдали связанную с дозой повышенную частоту возникновения инфекции, вызывающей опоясывающий герпес (фиг. 4).

### 8. Пример 3. Подкожное введение анифролумаба

#### 8.1. Исследование фазы I MI-CP180 анифролумаба IV у пациентов с SSc

Средние концентрации анифролумаба в сыворотке крови после введения однократной дозы на основании веса тела представлены на фиг. 5A. После введения однократной дозы анифролумаб демонстрировал нелинейно-линейную PK при более низких уровнях дозы (менее 10,0 мг/кг) у пациентов как с вы-



соким показателем IFNGS, так и с низким показателем IFNGS. Наблюдали пропорциональное дозе повышение  $C_{max}$ , повышение AUC было более чем пропорциональным от дозы в диапазоне от 0,1 до 10,0 мг/кг.  $t_{1/2}$  анифролумаба было более увеличенным в когортах более высокой дозы. При наиболее высоком исследуемом уровне дозы (20,0 мг/кг), конечное  $t_{1/2}$  составляло примерно 12 дней.

#### 8.2. Фаза I IV и SC анифролумаба у здоровых добровольцев (исследование 06)

В данном рандомизированном контролируемом плацебо исследовании фазы I 30 здоровых взрослых людей относили в три когорты лечения (300 мг анифролумаба SC (n=6), 300 мг анифролумаба внутривенно (n=6), 600 мг анифролумаба SC (n=6)) и плацебо (n=4/когорта). После введения SC воздействие анифролумаба повышалось пропорционально дозе с 300 мг до 600 мг на основании площади под кривой концентрация в сыворотке крови-время. Профили среднее арифметическое концентрации анифролумаба в сыворотке крови-время после однократного введения IV и SC показаны на фиг. 5B. Как описано в Tummalala et al. 2018 [8], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в данном исследовании оценено, что биологическая доступность анифролумаба у здоровых добровольцев составляет 87% от внутривенного воздействия.

#### 8.3. Фаза II анифролумаба SC у пациентов с SLE (исследование 08)

Данное исследование было создано для характеристики фармакокинетических и фармакодинамических параметров подкожно вводимого анифролумаба (фиг. 6A).

В исследовании применялись клиническая фармакология, безопасность и исследовательская эффективность анифролумаба при подкожном введении. Фармакокинетические параметры в исследовании 08 согласовывались с биологической доступностью в исследовании 06 (здоровые добровольцы) и высоким CL у пациентов с высоким показателем IFNGS с SLE. Анифролумаб, вводимый подкожно каждые 2 недели пациентам с SLE и кожными проявлениями от умеренной до тяжелой степени, характеризовался нелинейными фармакокинетическими параметрами, которые были более чем пропорциональны дозе, и нейтрализовал профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа дозозависимым образом (фиг. 6B и 6C). В частности, 150 мг или 300 мг анифролумаба, подкожно вводимого каждые 2 недели в течение 50 недель, характеризовались нелинейными фармакокинетическими параметрами, за счет чего концентрации  $C_{trough}$  были более чем пропорциональны дозе. Число неблагоприятных явлений с применением анифролумаба при подкожном введении было сходным с числами, наблюдаемыми после внутривенного введения в более крупных исследованиях пациентов с SLE.

Результаты исследования 08 полностью описаны в Bruce et al. [23], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Исследование 08 ограничивали небольшими размерами образцов, и невозможно сделать выводы о биологических эффектах исследуемого лекарственного средства (например, в отношении концентраций компонентов системы комплемента C3 или C4) или его клинической эффективности. Включение только пациентов с высокими показателями профиля экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа и активным кожным заболеванием также ограничивало генерализуемость исследования в отношении пациентов с подобными характеристиками заболевания. Исследование было дополнительно ограничено увеличением частоты пропущенных значений с течением времени.

#### 8.4. Вывод

PK анифролумаба стабильно демонстрировали опосредованное мишенью распределение лекарственного средства, где значения концентрации или воздействия снижались более чем пропорционально дозе при более низких уровнях дозы. Наблюдали высокую биологическую доступность анифролумаба, вводимого посредством инъекции SC в исследовании 06 (здоровые добровольцы); соотношение AUC анифролумаба SC и анифролумаба IV при менее 300 мг составляло примерно 87%.

### 9. Пример 4. Определение оптимальной подкожной единичной дозы

#### 9.1. Цель

С целью определения оптимальной схемы введения дозы для подкожного введения анифролумаба авторы настоящего изобретения разработали популяционную модель PK и PK/PD, сконструированную с применением существующего клинического испытания на людях. Применяли данные PK из исследований 04 и 05 фазы III и исследования 1013 фазы II, чтобы способствовать разработке популяционной модели PK.

Первоначальной целью авторов настоящего изобретения было определить дозу для подкожного введения, обеспечивающую воздействие, эквивалентное стандартной дозе 300 мг IV (Q4W) с сопутствующей возможностью более регулярного введения дозы, которая может быть предоставлена в более низком объеме. Это основано на понимании того, что 300 мг IV Q4W обеспечивает оптимальные клинические профили PK и клиническую эффективность (например, касательно достижения ответа согласно BICLA), как описано, например, в Furie et al. 2017 [19], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### 9.2. Результаты

9.2.1. Первоначальный выбор дозы для подкожного введения в случае анифролумаба В первоначальном анализе авторы настоящего изобретения определили конкретные схемы введения дозы, которые, как прогнозируется, обеспечивают воздействие, эквивалентное таковому, достигаемому с применением

300 мг Q4W IV. Изначально обнаружено, что схема введения дозы 105 мг подкожно еженедельно (QW) обеспечивает соотношение AUC, близкое к (или немного более чем) 1 (фиг. 7A), даже если предполагаемая биологическая доступность снижалась на ~7% относительно заявленной в Tummal et. al. 2018 [8] (включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте) с принятием во внимание межиндивидуальной вариабельности значений биологической доступности (фиг. 7B). По видимому, 105 мг подкожно QW обеспечивает получение сравнимых или улучшенных медианных остаточных концентраций и супрессию IFNGS по отношению к сравнительной дозе 300 Q4W мг IV (фиг. 8A и 8B). В результате этих первоначальных анализов видно, что дозу SC 105 мг QW анифролумаба следует выбрать в качестве эквивалента 300 мг Q4W и, таким образом, как характеризующую оптимальным профилем эффективность/риск для лечения пациентов с SLE. Важно, в данных анализах принимали, что доза 300 мг IV находилась на плато кривой доза-ответ анифролумаба или была близкой к нему, т.е. что повышение дозы за пределы 300 мг IV Q4W не обеспечит какой-либо значимой пользы пациентам, в частности, при принятии во внимание повышенного риска инфекции, вызывающей опоясывающий герпес, в случае более высоких доз.

#### 9.2.2. Измененный выбор дозы для подкожного введения в случае анифролумаба

Таким образом, авторы настоящего изобретения первоначально считали 105 мг QW оптимальной дозой SC анифролумаба для лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, на основании данных, доступных из исследования MUSE, исследования 06 и исследования 08. Однако для подтверждения выбора дозы 105 мг SC авторы настоящего изобретения проводили дополнительный анализ данных из клинических испытаний TULIP I (исследование 04) и TULIP II (исследование 05).

С использованием дополнительных данных продемонстрировали соотношение положительное воздействие-BICLA у пациентов с высоким показателем IFNGS. Неожиданно данное соотношение наблюдали даже в пределах группы 300 мг IV Q4W (фиг. 9A и 9B). Ответ согласно BICLA в пределах группы пациентов 300 мг IV Q4W, следовательно, был вариабельным. Логистическая регрессия недели 52 ответа согласно BICLA у пациентов подтверждала, что воздействие PK представляло собой значимую ковариату как в TULIP I, так и в TULIP II. Было обнаружено, что  $C_{ave}$  является статистически значимой как в анализе всех, кто пришел, так и участников с высоким показателем IFNGS, кто завершил курсы лечения как в TULIP I и в TULIP II независимо, так и в объединенном анализе TULIP I и TULIP II. Зависимости воздействие-ответ, демонстрирующие более высокую  $C_{ave}$ , коррелировали с более высокими показателями согласно BICLA и SRI(4) в объединенных данных из исследований TULIP I и TULIP II. Другими словами, существовала вариабельность, зависящая от воздействия, в ответ на анифролумаб, среди пациентов с волчанкой, которым вводили 300 мг Q4W IV (фиг. 9A и 9B).

Неожиданно, таким образом было обнаружено, что доза 300 мг IV Q4W находится в начале плато кривой воздействие-ответ, в то время как субоптимальная доза 150 мг IV находится в области уклона кривой воздействие-ответ (фиг. 10A). Вследствие данных анализов авторы настоящего изобретения определили, что доза 105 мг QW для подкожного введения (ранее считавшаяся эквивалентной дозе 300 мг IV Q4W) не обеспечит оптимальный баланс эффективности и безопасности у пациентов с волчанкой. Авторы настоящего изобретения, таким образом, решили выбрать другую дозу для введения SC, которая будет обеспечивать ослабление влияния вариабельности в ответе популяции пациентов с волчанкой.

В итоге, в результате первоначального анализа предполагают, что введение дозы для подкожного введения 105 мг QW анифролумаба будет достигать по меньшей мере сходной эффективности, что и 300 мг IV Q4W. Однако, неожиданно после дополнительного анализа новых доступных данных дополнительных исследований, проведенных авторами настоящего изобретения, было установлено, что концентрация данной дозы еженедельно (QW) может быть повышена без достижения максимального порогового значения в условиях биологической доступности и эффективности. Другими словами, доза QW может быть повышена за пределы 105 мг для обеспечения даже больших концентраций в плазме крови и супрессии IFNGS и уменьшения наблюдаемой вариабельности ответа у пациентов с SLE. Доза 105 мг, следовательно, будет субоптимальной.

Неожиданные дополнительные данные по кривой доза-ответ были дополнительно валидированы с помощью демонстрации того, что вероятность соответствия релевантному ответу согласно BICLA (у пациентов с высоким показателем IFNGS) повышалась в случае еженедельного подкожного введения с применением концентраций выше чем доза 105 мг (табл. 9-1). Эти данные демонстрируют неожиданное расположение плато кривой доза-ответ (например, при подкожном введении), которое сдвигает вправо дозы, повышающиеся больше 105 мг (фиг. 10B), что показывает то, что максимального ответа согласно BICLA в действительности можно достигнуть с применением дозы более 105 мг и что более высокая доза будет предпочтительной (табл. 9-1).

Таблица 9-1. Проецирование эффективности SC при условии отсутствия задержек/пропусков в ведении дозы

	90 мг SC QW	105 мг SC QW	120 мг SC QW	135 мг SC QW	150 мг SC QW
Эквивалент IV дозы	~300 мг	IV Q4W	~<400 мг IV Q4W	~<450 мг IV Q4W	<500 мг IV Q4W ~300 мг SC Q2W
Соотношение медианной $C_{ave}$ SC QW к 300 мг IV Q4W	0,92	1,14	1,36	1,59	1,81
% превышения 95-го перцентиля 300 мг IV	3,3%	9,4%	20,1%	33,5%	48,9%
% перекрывания с $\geq 5$ -м перцентилем 1000 мг IV	0,3	1,8	5	11%	21%
% пациентов с высоким IFNGS с 55% шансом ответа согласно BICLA	~86%	~94%	~98%	~99%	~100%
% пациентов с высоким IFNGS с 60% шансом ответа согласно BICLA	~10%	~23%	~38%	~55%	~68%

### 9.2.3. Биологическая доступность анифролумаба является в высокой степени вариабельной

После дополнительного исследования биологической доступности анифролумаба авторы настоящего изобретения открыли, что среди разных пациентов может существовать неожиданно высокий уровень вариабельности в биологической доступности анифролумаба после подкожного введения. Высокий уровень вариабельности в биологической доступности анифролумаба не принимался во внимание в предыдущих исследованиях, в которых заявляется более чем 80% биологическая доступность при подкожном введении (см. пример 3) [8]. Было обнаружено, что биологическая доступность (F1) анифролумаба в исследовании 08 (пациенты с SLE, SC) составляет 81% у здоровых добровольцев с применением популяционной модели PK (табл. 9-2).

Таблица 9-2. Биологическая доступность анифролумаба на основании результатов здоровых добровольцев

Параметры $\pm$ SE	Конечная IV модель SLE (включая 6 субъектов с группы IV 06)	Исследование 06 HVs (300 мг IV; 6, 300 мг SC; 6, 600 мг SC; 6)
CL (высокий IFNGS)	0,193 Л/день	-
CL (низкий IFNGS/HVs)	0,153 Л/день	0,146 $\pm$ 0,036 Л/день
IV: CL	0,109 (CV: 33,1%)	0,0431 (CV: 20,8%)
F1	-	0,812 $\pm$ 0,12
Ka	-	0,274 $\pm$ 0,124 Л/день
IV: Ka	-	0,221 (CV: 47%)

Авторы настоящего изобретения проводили внешнюю проверку исследования 08, Ph2 SC при SLE с применением модели PPK, разработанной с применением здоровых добровольцев и пациентов с SLE из исследования IV для определения биологической доступности в популяции с волчанкой.

Глубокий анализ данных исследования 08 открыл, что на биологическую доступность оказывает влияние место SC введения. В частности, при проведении оценки биологической доступности 300 мг при введении в живот по сравнению с IV было установлено, что биологическая доступность (F1) составляет 85,4% по сравнению с 81% в случае, если места инъекции не принимаются в рассмотрение. В силу этого  $C_{troughs}$  после инъекции в бедро имеет тенденцию стремиться вниз по сравнению с инъекцией в живот (фиг. 11A и 11B). Поэтому неожиданно был сделан вывод, что биологическая доступность может в действительности составлять только 70%, принимая во внимание вариабельность вследствие места инъекции и более высокую вариабельность в биологической доступности у пациентов с волчанкой (SLE) по сравнению со здоровыми добровольцами. Важно отметить, если допускали биологическую доступность (F1) 81-87%, изначально проектировали 105 мг для обеспечения  $C_{ave}$ , сравнимой с таковой 300 мг IV

(фиг. 12). Наоборот, если оцененная биологическая доступность снижалась до ~70% или меньше, медианная  $C_{ave}$  дозы 105 мг QW для подкожного введения падала ниже 1 (фиг. 13A, 13B и табл. 9-3)

Таблица 9-3. Биологическая доступность анифролумаба

Биологическая доступность	90 мг SC	105 мг SC	120 мг SC	135 мг SC	150 мг SC
	QW	QW	QW	QW	QW
82%	0,92	1,14	1,36	1,59	1,81
~70%	0,73	0,92	1,11	1,31	1,49
~60%	0,57	0,73	0,89	1,06	1,22

Значения = медианная  $C_{ave}$  до 300 мг IV;

SC=подкожный

Кроме того, наблюдалось нежелательное 30% перекрытие  $C_{ave}$  между 105 мг SC QW и субоптимальной IV дозой, 150 мг Q4W, по сравнению лишь с 16% перекрытием, наблюдаемым, если допускали биологическую доступность, составляющую 81% (фиг. 13A). Однако если применяли дозу 120 мг SC, перекрытие  $C_{ave}$  с дозой 150 мг IV было меньшим чем перекрытие с оптимальной дозой IV 300 мг IV, даже если допускали низкую биологическую доступность 70% (фиг. 13B). Кроме того, доза 120 мг SC QW характеризовалась минимальным перекрытием с нежелательной дозой 1000 мг IV (фиг. 13C), при которой риск инфекции, вызывающей опоясывающий герпес, повышается (фиг. 15). Доза 150 мг SC QW характеризовалась нежелательным перекрытием с дозой 1000 мг IV Q4W. Еще более неожиданно спроектировано, что доза SC 120 мг или больше характеризуется большей супрессией PD (табл. 9-4), чем допускаемая оптимальная доза 300 мг IV (табл. 9-5).

Выбор дозы выше чем 105 мг, предпочтительно 120 мг или выше, таким образом обеспечивает оптимизацию воздействие-ответ путем минимизации влияния вариабельности начала проявления ответа и биологической доступности у пациентов с волчанкой (например, SLE) (табл. 9-4, фиг. 14A, фиг. 14B). Доза SC, являющаяся ниже 150 мг QW, также является желательной для снижения риска инфекции, вызывающей опоясывающий герпес (фиг. 15).

Таблица 9-4. Рассчитанный % супрессии PD в неделю 24, доза SC

SC	Супрессия WK24 (%)		
	75%	80%	90%
90	89,0	84,6	63,8
105	92,9	89,8	69,2
<b>120</b>	<b>94,8</b>	<b>91,9</b>	<b>74,2</b>
135	96,0	93,9	75,8
150	96,5	94,6	80,2

Таблица 9-5. Рассчитанный % супрессии PD в неделю 24, доза IV

IV	Супрессия WK24 (%)		
	75%	80%	90%
<b>300</b>	<b>74,2</b>	<b>68,3</b>	<b>42,5</b>
<b>400</b>	<b>82,9</b>	<b>77,9</b>	<b>54,7</b>
<b>450</b>	<b>85,9</b>	<b>80,8</b>	<b>56,4</b>
<b>500</b>	<b>88,7</b>	<b>84,8</b>	<b>62,5</b>
<b>600</b>	<b>92,7</b>	<b>88,8</b>	<b>68,9</b>
<b>1000</b>	<b>96,9</b>	<b>94,5</b>	<b>80,2</b>

Дозы 120 мг и 135 мг QW особенно обеспечивают приемлемые профили польза-риск. При дозах 150 мг QW или выше существует повышение риска в отношении безопасности, например, повышение риска опоясывающего герпеса у пациентов, принимая во внимание, что доза SC 150 мг QW эквивалентна 1000 мг IV Q4W (фиг. 13C, 15A). Дозу для подкожного введения, составляющую менее 150 мг QW и более 105 мг QW, следовательно, определили как предпочтительную дозу. Дозу для подкожного введения, составляющую менее 150 мг QW и менее или равную 135 мг, определили как более предпочтительную дозу. Дозу для подкожного введения, составляющую 120 мг, определили как оптимальную дозу.

В итоге, авторы настоящего изобретения обнаружили, что оптимальная доза для подкожного введения анифролумаба, как вначале могло показаться, составляет 105 мг QW, принимая во внимание предварительные данные, которые были ранее доступны (фиг. 15). Однако дополнительные данные и анализы позволили неожиданно обнаружить, что доза 105 мг QW или ниже будет недостаточной дозой для значи-

тельной доли пациентов (фиг. 10B, табл. 9-3). Таким образом, особенной преимущественной схемой введения дозы, продемонстрированной авторами настоящего изобретения, были дозы более чем 105 мг QW. Определено, что особенно оптимальная доза составляла 120 мг подкожно QW, которая эквивалентна примерно 400 мг IV Q4W, в зависимости от оцененной биологической доступности. Оптимальная доза SC, следовательно, неожиданно является на более чем 30% выше дозы, которая считалась бы оптимальной на основании лишь сравнения с 300 мг IV Q4W и ранее принимаемой биологической доступности анифролумаба. Другими словами, данные исследования 06 (300 мг IV по сравнению с 300 мг и 600 мг SC (живот) дают основание предполагать, что биологическая доступность анифролумаба составляет приблизительно 86% (сравнение 300 мг SC с 300 мг IV). Однако неожиданно в дополнительном анализе исследования 08 (150 мг и 300 мг SC, Q2W) обнаружено, что значения  $C_{trough}$  после инъекции в бедро обладают тенденцией стремиться вниз по сравнению с инъекцией в живот. Таким образом, установлено, что биологическая доступность составляет приблизительно 81%, если места инъекции не принимают в рассмотрение на основании моделирования и симуляции, но может составлять лишь 70%, подтверждая выбор дозы SC выше чем 105 мг QW (фиг. 14).

Авторы настоящего изобретения таким образом неожиданно продемонстрировали, что доза, составляющая более 105 мг SC QW и менее 150 мг SC QW и особенно доза 120 мг QW (a) обеспечивает максимизацию эффективности при поддержании приемлемого профиля безопасности, (b) уменьшает влияние вариабельности в биологической доступности и (c) уменьшает влияние вариабельности в начале ответа. Таким образом, введение дозы более 105 мг QW объясняется преимущественно вариацией в биологической доступности, что приводит к улучшенному терапевтическому выходу. Доза менее 150 мг QW обеспечивает уменьшение риска инфекции, вызывающей опоясывающий герпес.

Фармакокинетические данные у здоровых добровольцев (исследование 06 [только подразделение IV]) и у пациентов с SLE (исследования 1013, 02, 04 и 05) также объединяли для оценки параметров влияния ковариат, таких как демографические параметры и тесты функции почек/печени, в отношении воздействия ПК. Было обнаружено, что пациенты с более высоким значением веса тела и высоким значением теста профиля IFN I типа характеризуются в значительной степени более высоким клиренсом (CL) и более низкими концентрациями. Однако неожиданно отсутствовало клинически релевантное влияние этих ковариат на эффективность и безопасность. Неожиданно было обнаружено, что другие ковариаты, относящиеся к другим конкретным популяциям, оцененным в популяционном моделировании ПК, не являются значимыми, включая расу/этническую принадлежность/область, возраст, пол, тесты функции почек/печени, стандартную терапию (например, OCS, противомаларийное средство, азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту, мизорибин и NSAID) и обычно применяемые медицинские препараты у пациентов с SLE (ингибиторы ACE и ингибиторы HMG-CoA-редуктазы).

### 9.3. Вывод

Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что доза анифролумаба менее 150 мг Q и более 105 мг QW будет обеспечивать  $C_{ave}$  по меньшей мере сходную или даже выше таковой 300 мг IV Q4W на протяжении 52 недель. Доза 120 мг SC QW будет особенно обеспечивать эффективность, по меньшей мере эквивалентную таковой, продемонстрированной для дозы 300 мг IV Q4W у пациентов с волчанкой. Дополнительно обоснованно продемонстрировано, что доза 120 мг SC QW будет обеспечивать эффективность, превышающую таковую, продемонстрированную для дозы 300 мг IV Q4W.

На основании данных, продемонстрированных в данном документе, была выбрана доза для подкожного введения анифролумаба для многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы 3, в котором оценивают эффективность и безопасность анифролумаба при подкожном введении у взрослых пациентов с SLE. В итоге, две дозы анифролумаба SC (150 мг и 300 мг каждые 2 недели [Q2W]) оценивали в завершеном исследовании SC фазы 2 у пациентов с SLE с высокими результатами теста профиля IFN I типа и активным кожным заболеванием (исследование 06). Первичные конечные точки фармакокинетических (ПК)/фармакодинамических (PD) показателей исследования SC фазы 2 анализировали в неделю 12 и оценивали безопасность и переносимость введения SC анифролумаба до недели 52. На основании данных ПК/PD исследования фазы 2 SC а также данных исследования IV анифролумаба дозу 120 мг QW выбирали для этого данного исследования SC фазы 3 для обеспечения сравнимой и не уступающей средней концентрации ( $C_{ave}$ ) с 300 мг IV за одну инъекцию, и, следовательно, установлено, что 120 мг SC QW обеспечивает по меньшей мере сходную эффективность с 300 мг IV Q4W.

Принимая во внимание изменение интервала введения дозы с Q4W до QW и обеспечивая по меньшей мере сходную  $C_{ave}$ , предполагают, что остаточные концентрации в случае 120 мг SC QW будут выше, чем таковые в случае 300 мг IV Q4W, и, следовательно, ожидают, что они обеспечивают экспрессию PD не уступающую таковой в случае 300 мг IV. Кроме того,  $C_{ave}$  в случае 120 мг SC QW на протяжении 52 недель характеризуется минимальным перекрытием с концентрацией для 1000 мг IV (оцененной в исследовании фазы 2b 1013), которая, как было показано, является безопасной и переносимой, и, таким образом, любая доза, эквивалентная дозе ниже 1000 мг IV Q4W, считается безопасной.

Ожидается, что разработка пути введения SC с применением APFS AI для анифролумаба обеспечивает повышенное удобство и гибкость в отношении введения дозы и пониженное воздействие в отноше-

нии риска инфекции, связанного с клиническими визитами для введения дозы (включая без ограничения грипп или COVID-19), для пациентов и/или персонала по уходу и для улучшения доступности лечения и соответствия.

10. Пример 5. Соотношение между фармакокинетическими, фармакодинамическими показателями и эффективностью анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой от умеренной до тяжелой степени

#### 10.1. Реферат

Целью данного исследования было выявить соотношения фармакокинетических/фармакодинамических параметров и фармакодинамических параметров/эффективности анифролумаба, антитела к рецептору интерферона I типа, у пациентов с системной красной волчанкой от умеренной до тяжелой степени (SLE). Данные объединяли из рандомизированных 52-недельных плацебо-контролируемых испытаний TULIP-1 и TULIP-2 анифролумаба внутривенно (150 мг/300 мг, каждые 4 недели [Q4W] в течение 48 недель). Фармакодинамическую нейтрализацию измеряли с помощью профиля экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа, для 21 гена (21-IFNGS) у пациентов с высоким показателем IFNGS. Соотношение фармакокинетических/фармакодинамических показателей анализировали графически и моделировали с применением нелинейной модели смешанных эффектов. Значения частоты ответа согласно комплексной оценке волчанки на основе Британской группы по оценке волчанки (BICLA) сравнивали среди квартилей нейтрализации 21-IFNGS. Всего 819 пациентов получали 1 дозу или больше анифролумаба или плацебо, из которых 676 характеризовались высоким показателем IFNGS. На протяжении 52 недель более высокие средние концентрации анифролумаба в сыворотке крови были ассоциированы с повышенной медианной нейтрализацией 21 IFNGS, которая была быстрой и устойчивой при 300 мг анифролумаба (более 80%, недели 12-52), ниже и замедленной при 150 мг анифролумаба (более 50%, неделя 52) и минимальной при плацебо. Доля пациентов с остаточной концентрацией анифролумаба в неделю 24 ( $C_{trough}$ ), превышающей  $IC_{80}$  (3,88 мкг/мл), была выше при 300 мг анифролумаба по сравнению с 150 мг анифролумаба (~83% по сравнению ~27%), по причине более высокой оцененной медианной  $C_{trough}$  (15,6 по сравнению с 0,2 мкг/мл). Значения частоты ответа согласно BICLA повышались с нейтрализацией 21 IFNGS; больше пациентов имели ответ согласно BICLA в квартиле наибольшей нейтрализации по сравнению с наименьшей нейтрализацией в неделю 52 (58,1% по сравнению с 37,6%). В заключение, 300 мг анифролумаба LV Q4W быстро, значительно и устойчиво нейтрализовали 21 IFNGS и были ассоциированы с клинической эффективностью, что обосновывает схему введения дозы 300 мг IV у пациентов с SLE и соответствующую дозу 120 мг SC.

#### 10.2. Введение

Системная красная волчанка (SLE) представляет собой хроническое аутоиммунное состояние, характеризующееся нарушением регуляции врожденного и адаптивного иммунных путей, гипертрофическими каскадами передачи сигнала и иммунными отложениями в тканях, которые могут обуславливать необратимое повреждение жизненно-важных органов. Путь передачи сигнала интерферона (IFN) I типа играет роль инструмента в патогенезе при SLE. Все 5 классов IFN I типа ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\kappa$ ,  $\omega$ ) активируют рецептор IFN- $\alpha$  I типа (IFNAR), который опосредует нисходящую передачу сигнала для стимуляции регулируемой IFN транскрипции генов, измеренной с применением профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN (IFNGS). Повышенный показатель GS IFN I типа в крови или ткани наблюдается у 50-80% пациентов с SLE и ассоциирован с повышенной активностью заболевания.<sup>10-13</sup> Пациенты с высоким показателем IFNGS характеризуются более активным заболеванием SLE с более высокими уровнями антител к двухнитевой ДНК (антител к dsDNA) по сравнению с пациентами с низким показателем IFNGS.

Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело на основании иммуноглобулина G1к (IgG1к), которое связывается с субъединицей 1 IFNAR I типа (IFNAR1) с высокой аффинностью и специфичностью, стерически ингибируя образование функционального комплекса IFNAR. Последующий комплекс антитело-рецептор быстро интернализируется, предотвращая IFNAR1-опосредованную передачу сигнала в ответ на IFN I типа всех классов.

В рандомизированных плацебо-контролируемых 52-недельных испытаниях фазы 3 TULIP-1 и TULIP-2 у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени, независимо от стандартной терапии, 300 мг анифролумаба внутривенно каждые 4 недели (Q4W) в течение 48 недель хорошо переносились и характеризовались большей эффективностью, чем плацебо, среди диапазона клинических конечных точек, включающих ответы согласно комплексной оценке волчанки на основе Британской группы по оценке волчанки (BILAG) (BICLA), кожных ответов, показателей снижения дозы глюкокортикоидов и частот обострений. Согласно предполагаемому механизму действия 300 мг анифролумаба вызывали существенную (медианное значение более 85%) фармакодинамическую (PD) нейтрализацию GS IFN I типа из 21 гена (21-IFNGS) у пациентов с высоким показателем IFNGS, которая достигалась уже в неделю 4 и была устойчивой до недели 52.

В анализе фармакокинетического (PK) воздействия анифролумаба среди 5 клинических испытаний медианные концентрации анифролумаба в сыворотке крови при 300 мг анифролумаба Q4W были соот-

ветствующими на протяжении 52-недельного периода лечения (среди испытаний и в рамках каждого испытания) с несколькими пациентами, имеющими остаточные концентрации ( $C_{\text{trough}}$ ) ниже предела количественного определения. Высокая экспрессия IFNGS была ассоциирована с более низким системным воздействием анифролумаба, поскольку медианный период времени до выведения у пациентов с высоким показателем IFNGS был меньше, чем у пациентов с низким IFNGS (57 по сравнению с 67 днями). PK концентрации анифролумаба также находились в обратной связи с весом тела, но на них не влияли другие изученные ковариаты (расовая принадлежность, возраст, пол, функция почек и печени, иммуногенность и применение обычных медицинских препаратов при SLE).

Более высокие дозировки анифролумаба были ассоциированы с большей нейтрализацией PD у пациентов с системным склерозом и SLE; однако соотношение PK/PD и соотношения PD/эффективность, а также выявление того, влияют ли на них характеристики заболевания, остаются не охарактеризованными полностью. В данном случае целью авторов является подтверждение того, что схема введения дозы 300 мг анифролумаба внутривенно Q4W, которая представляет собой предложенную рекомендуемую дозу, обеспечивает надлежащее воздействие PK и нейтрализацию PD у пациентов с SLE с высоким показателем IFNGS. Нейтрализацию PD количественно определяли в виде изменения относительно показателя 21-IFNGS на исходном уровне; следовательно, авторы не включали в свои анализы пациентов с низким IFNGS, поскольку у них экспрессия 21-IFNGS на исходном уровне будет недостаточной для наблюдения значимой нейтрализации PD. Для исследования PK и PD у пациентов с высоким показателем IFNGS авторы оценивали, как варьирующее воздействие анифролумаба в сыворотке крови влияет на нейтрализацию PD 21-IFNGS и как 21-IFNGS нейтрализация, в свою очередь, ассоциирована с клинической эффективностью, с применением объединенных данных испытаний TULIP-1 и TULIP-2.

### 10.3. Способы

#### 10.3.1. План исследования

Для данного анализа объединяли данные из рандомизированных двойных слепых в параллельных группах плацебо-контролируемых 52-недельных испытаний фазы 3 TULIP-1 (NCT02446912) и TULIP-2 (NCT02446899) (фиг. 1).

#### 10.3.2. Пациенты

Испытания TULIP-1 и TULIP-2 включали взрослых людей (18-70 лет), которые соответствовали критериям классификации SLE согласно Американской коллегии ревматологов. У всех пациентов имела SLE от умеренной до тяжелой степени, определенная по показателю согласно SLEDAI-2K, составляющему 6 или больше (за исключением баллов, связанных с лихорадкой, головной болью, связанной с волчанкой, или органическим мозговым синдромом) и клиническому (не включающему лабораторные результаты) показателю согласно SLEDAI-2K, составляющему 4 или больше. При скрининге пациенты были сероположительными в отношении антинуклеарных антител, антител к dsDNA и/или антител к антигену Смита и получали стабильно по меньшей мере одно средство стандартной терапии. При скрининге пациентов классифицировали как имеющих высокий или низкий показатель GS IFN I типа для 4 генов с помощью центральной лаборатории с применением аналитически валидированного теста на основе (IFI27, IFI44, IFI44L, и RSAD2) количественной полимеразной цепной реакции (qPCR) на 4 генах из цельной крови пациентов.

#### 10.3.3. Конечные точки эффективности

В обоих испытаниях TULIP-1 и TULIP-2 оценивали долю пациентов в группе 300 мг анифролумаба по сравнению с группой плацебо с ответом согласно BICLA в неделю 52 (первичная конечная точка в TULIP-2, вторичная конечная точка в TULIP-1) или ответом согласно индексу ответа субъекта с SLE, составляющим 4 или больше (SRI[4]) в неделю 52 (первичная конечная точка в TULIP-1, вторичная конечная точка в TULIP-2). Процентные доли пациентов, которых классифицировали как характеризующихся ответом согласно BICLA или SRI(4), различия между группами анифролумаба и плацебо и ассоциированные 95% доверительные интервалы (CIs) корректировали для факторов стратификации с применением метода Кохрана-Мантеля-Хензеля.

Ответ согласно BICLA определяли как все из следующего: снижения всех 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; отсутствия повышения показателя SLEDAI-2K (по сравнению с исходным уровнем); отсутствия повышения показателя общей оценки врача (PGA) (на 0,3 балла или больше по сравнению с исходным уровнем); отсутствия прекращения лечения и отсутствия применения лекарственных препаратов для ограниченного применения.

Ответ согласно SRI(4) определяли как все из следующего: 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; отсутствия повышения показателя PGA (на 0,3 балла или больше по сравнению с исходным уровнем); отсутствия прекращения лечения и отсутствия применения лекарственных препаратов для ограниченного применения.

#### 10.3.4. Измерения и моделирование PK

Совокупность данных анализа PK включала всех пациентов, кто получал 150 мг анифролумаба или

300 мг анифролумаба, у кого имелось по меньшей мере одно подлежащее количественному определению наблюдение РК в сыворотке крови после введения первой дозы. Измерения РК проводили перед введением дозы в недели 0, 12, 24, 36 и 48, после введения дозы через  $15 \pm 5$  мин после окончания инфузии в недели 0 и 48 и конечное измерение РК анифролумаба проводили в неделю 52. Концентрации анифролумаба определяли с применением электрохемилюминесцентного анализа на платформе Meso Scale Discovery (Meso Scale Diagnostics, Роквилл, Мэриленд, США). Аналитический диапазон измерений составлял от 20 до 1280 нг мл<sup>-1</sup> для сыворотки крови человека, разбавленной при 1:10, с нижним пределом количественного определения 20 нг мл<sup>-1</sup>. Популяционную модель РК, которую разработали для SLE, применяли для оценки прогнозируемых концентраций анифролумаба в указанные временные точки (например, остаточной концентрации [C<sub>trough</sub>] анифролумаба в неделю 24) и прогнозируемых средних концентраций анифролумаба на протяжении периода лечения (C<sub>ave</sub>), как описано ранее.

#### 10.3.5. Измерения PD

PD измеряли с применением анализа 21-IFNGS, состоящего из 21 гена, индуцируемого IFN- $\alpha/\beta$  I типа (фиг. 28), который включал 4 гена в дихотомическом тесте IFNGS, как описано ранее [24,25]. Измерение PD, взятое на исходном уровне, выражали в виде медианной кратности изменения в показателе 21-IFNGS относительно объединенного контрольного образца от здоровых людей, полученного от 30 здоровых добровольцев. PD также измеряли в недели 12, 24, 36 и 52, где медианную нейтрализацию PD выражали в виде медианной процентной доли изменения относительно исходного уровня в 21-IFNGS +/- медианное абсолютное стандартное отклонение (MAD). Из всех анализов PD исключили 25 пациентов, которые пропустили измерение на исходном уровне PD.

#### 10.3.6. Анализ РК/PD

Пациенты с низким IFNGS характеризовались показателями 21-IFNGS на исходном уровне, сходными с таковыми здоровых субъектов, которые были бы недостаточны для наблюдения значимой нейтрализации PD; следовательно, пациентов с низким IFNGS не включали в анализы РК/PD или PD/эффективность.

##### 10.3.6.1. Графический анализ РК/PD

В графический анализ РК/PD включали пациентов с высоким IFNGS, у которых имелось по меньшей мере одно измерение PD до прекращения участия для всех групп лечения, а также по меньшей мере одно подлежащее количественному определению наблюдение РК в сыворотке крови в группах 150 и 300 мг анифролумаба. Пациентов, которых лечили анифролумабом, категоризировали в зависимости от отдельной прогнозируемой средней концентрации анифролумаба на протяжении медианных значений или тертилей продолжительности лечения (C<sub>ave</sub>) (в зависимости от размера образца) в случае 150 мг анифролумаба или 300 мг анифролумаба соответственно. Медианное значение нейтрализации PD 21-IFNGS на протяжении 52-недельного периода лечения сравнивали среди подгрупп C<sub>ave</sub>.

##### 10.3.6.2. Моделирование РК/PD

В популяцию для анализа моделирования РК/PD включали пациентов с высоким IFNGS на исходном уровне и по меньшей мере одним измерением PD после исходного уровня до прекращения участия во всех группах, а также по меньшей мере одним подлежащим количественному определению наблюдением РК в сыворотке крови в группах анифролумаба. Соотношение между воздействием анифролумаба (РК) и нейтрализацией PD 21-IFNGS описали с помощью модели непрямого ответа, в которой продуцирование генами, индуцируемыми IFN I типа, ингибируется анифролумабом. Модель представляла собой нелинейную модель смешанных эффектов, первоначально разработанную для описания соотношения РК/PD анифролумаба у пациентов с системным склерозом. Схема модели показана на фиг. 16. Модель РК/PD воплощали в программном обеспечении NONMEM (версия 7.3 или выше, ICON Development Solutions, Элликотт Сити, Мэриленд; 2006) с обеспечением показателей параметров РК/PD. Визуальные оценки предсказательной способности проводили, чтобы удостовериться в том, что наблюдаемые данные надлежащим образом охвачены 95% интервалом прогнозирования, который был получен основе 5000 симуляций модели.

#### 10.3.7. Анализ PD/эффективность

Анализ PD/эффективность включал пациентов с высоким показателем FNGS на исходном уровне и по меньшей мере одной оценкой PD после исходного уровня до прекращения участия. Отдельные медианные значения нейтрализации 21-IFNGS относительно исходного уровня до уровней в стабильном состоянии рассчитывали для недель 12, 24, 36 и 52 на основании наблюдаемых данных, объединенных из групп лечения 150 и 300 мг анифролумаба, за исключением результатов измерений PD, собранных после прекращения участия. Пациентов в объединенных группах лечения 150 и 300 мг анифролумаба категоризировали в подгруппы в зависимости от квартилей медианного процентного значения нейтрализации 21-IFNGS. Значения частоты ответа согласно BICLA и SRI(4) в неделю 52 рассчитывали для квартальных подгрупп, а также в целом в группе лечения плацебо.

#### 10.4. Результаты

##### 10.4.1. Демографические данные и характеристики на исходном уровне по IFNGS

Было 819 пациентов, которые получали по меньшей мере одну дозу 300 мг анифролумаба, 150 мг



анифролумаба или плацебо в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2; 676 (82,5%) и 143 (17,5%) характеризовались высоким значением параметра GS IFN I типа и низким значением параметра IFNGS для 4 генов соответственно. Поскольку 4 гена из дихотомического теста IFNGS для 4 генов представляют собой подгруппу непрерывного 21-IFNGS<sup>19, 27</sup>, статус IFNGS для 4 генов (высокий показатель по сравнению с низким) сильно коррелировал с медианным показателем 21-IFNGS, который составлял 15,1 у пациентов с высоким показателем IFNGS и 1,1 у пациентов с низким IFNGS (табл. 10-1, фиг. 17)

Таблица 10-1. Объединенные характеристики пациентов с высоким IFNGS и с низким IFNGS на исходном уровне и на протяжении испытаний TULIP-1 и TULIP-2

Характеристики	Высокий показатель IFNGS (n=676)	Низкий показатель IFNGS (n=143)
Демографические данные на исходном уровне		
Медианный показатель 21-IFNGS (IQR) (n=794) <sup>a</sup>	15,1 (8,8, 22,4)	1,1 (0,8, 1,6)
Женщины, n (%)	625 (92,5)	135 (94,4)
Медианный возраст (IQR), лет	40 (32, 49)	46 (37, 55)
Медианный вес тела (IQR), кг	67,6 (58,0, 82,3)	77 (64,8, 94,7)
Доля пациентов с высоким IFNGS по географической области, n (%) <sup>b</sup>		
Азиатско-Тихоокеанский регион (n=77)	70 (90,9)	7 (9,1)
Европа (n=270)	239 (88,5)	31 (11,5)
Латинская Америка (n=129)	115 (89,1)	14 (10,9)
Северная Америка (n=318)	231 (72,6)	87 (27,4)
Остальная часть мира (n=25)	21 (84,0)	4 (16,0)
Доля пациентов с высоким IFNGS по расе, n (%) <sup>b</sup>		
Европеоидная (n=543)	425 (78,3)	118 (21,7)
Негроидная/афроамериканская (n=108)	93 (86,1)	15 (13,9)
Азиатская (n=84)	80 (95,2)	4 (4,8)
Другие или данные отсутствуют (n=84)	78 (92,9)	6 (7,1)
Характеристики заболевания на исходном уровне		
Показатель SLEDAI-2K $\geq 10$ , n (%)	486 (71,9)	90 (62,9)
Средний общий показатель BILAG-2004 (SD)	18,9 (5,5)	19,6 (5,4)
Средний показатель активности CLASI (SD)	8,3 (7,7)	6,8 (5,2)
Средняя доза глюкокортикоидов для перорального применения, мг день <sup>-1</sup> (SD)	10,2 (9,4)	6,4 (6,3)
Антитела к dsDNA		
Сероположительность, n (%) <sup>c</sup>	329 (48,7)	37 (25,9)
Медиана (IQR), ед. мл <sup>-1</sup>	14,0 (2,4, 53,5)	2,4 (0,3, 15,6)
Уровень С3, отклоняющийся от нормы, n (%) <sup>d</sup>	282 (41,7)	19 (13,3)

Уровень С4, отклоняющийся от нормы, n (%) <sup>d</sup>		182 (26,9)	8 (5,6)
Характеристика во время 52-недельного двойного слепого периода			
Случаи прекращения участия до недели 52, n/N (%) <sup>e</sup>	Плацебо	75/302 (24,8)	15/64 (23,4)
	150 мг анифролумаба	14/76 (18,4)	4/17 (23,5)
	300 мг анифролумаба	55/298 (18,5)	7/62 (11,3)
Применение лекарственных препаратов для ограниченного применения, n/N (%) <sup>f</sup>	Плацебо	103/302 (34,1)	12/64 (18,8)
	150 мг анифролумаба	17/76 (22,4)	4/17 (23,5)
	300 мг анифролумаба	63/298 (21,1)	13/62 (21,0)

Антитела к dsDNA, антитела к двухнитевой ДНК; BILAG-2004, Британская группа по оценке волчанки-2004; С3, белок 3 комплемента; С4: белок 4 комплемента; CLASI, Индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; IQR, межквартильный диапазон; SD, стандартное отклонение; SLEDAI-2K, индекс активности системной красной волчанки 2000.

В табл. включены все пациенты, которые получали по меньшей мере одну дозу 300 мг анифролумаба, 150 мг анифролумаба или плацебо в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2.

<sup>a</sup> Показатель 21-IFNGS рассчитывали в виде уровня экспрессии относительно 30 объединенных контрольных образцов от здоровых людей. Было 25 пациентов (18 с высоким показателем IFNGS и 7 с низким показателем IFNGS), у которых отсутствовал показатель 21-IFNGS на исходном уровне.

<sup>b</sup> Представленная процентная доля представляет собой процентную долю пациентов, которые имели высокий или низкий показатель IFNGS в каждой группе географической области или расовой принадлежности, включая пациентов, которых лечили с помощью 150 мг анифролумаба, 300 мг анифролумаба или плацебо из TULIP-1 и TULIP-2.

<sup>c</sup> Уровни антител к dsDNA классифицировали как положительные (>15 ед. мл<sup>-1</sup>) или отрицательные (≤15 ед. мл<sup>-1</sup>) и измеряли в центральной лаборатории с применением автоматизированного флуоресцентного иммуноанализа.

<sup>d</sup> Уровни компонентов системы комплемента классифицировали как отклоняющиеся от нормы (С3 менее 0,9 г л<sup>-1</sup>; С4 менее 0,1 г л<sup>-1</sup>) или нормальные (С3 составляет 0,9 г л<sup>-1</sup> или больше; С4 составляет 0,1 г л<sup>-1</sup> или больше) и измеряли в центральной лаборатории.

<sup>e</sup> Уровни прекращения участия представлены в виде числа пациентов, которые прекратили участие (n), относительно числа пациентов в каждой подгруппе лечения (N).

Уровни применения лекарственных препаратов для ограниченного применения представлены в виде числа пациентов, которые применяли какой-либо препарат вне разрешенного протоколом перечня (n), относительно числа пациентов в каждой подгруппе лечения (N).

Характеристики на исходном уровне для пациентов с высоким показателем GS IFN I типа и низким показателем IFNGS представлены в табл. 10-1. Пациенты с высоким IFNGS были моложе, чем пациенты с низким IFNGS (медианный возраст 40 по сравнению с 46 годами). Отрицательную ассоциацию между возрастом и экспрессией IFNGS наблюдали в случае как дихотомического теста IFNGS при скрининге, так и медианного показателя 21-IFNGS на исходном уровне (фиг. 18). При сравнении с другими географическими областями пациенты в Северной Америке были немного старше (медианный возраст 44 по сравнению с 40-41 годами) и немного менее склонны иметь высокий показатель IFNGS (72,6% по сравнению с 88,5-90,9%). Доля пациентов, которые характеризовались высоким IFNGS, была выше среди пациентов негроидной/афроамериканской расы (86,1%) и пациентов азиатской расы (95,2%), чем среди пациентов европеоидной расы (78,3%), что обусловлено Северной Америкой.

Пациенты с высоким IFNGS имели более высокую тяжесть заболевания, чем пациенты с низким IFNGS; на исходном уровне наблюдались более высокие уровни сероположительности в отношении антител к dsDNA (48,7% по сравнению с 25,9%), уровень С3, отклоняющийся от нормы (41,7% по сравнению с 13,3%), и уровень С4, отклоняющийся от нормы (26,9% по сравнению с 5,6%) и большее число пациентов с показателем согласно SLEDAI-2K, составляющим 10 или больше (71,9% по сравнению с 62,9%) (табл. 10-1). Связь между тяжестью заболевания и IFNGS также отражена в группе плацебо с более высокими долями пациентов с высоким IFNGS с применением лекарственных препаратов для ограниченного применения за пределами разрешенных протоколами TULIP-1 и TULIP-2<sup>16,17</sup>, чем пациентов с низким IFNGS (34,1% по сравнению с 18,8%); наоборот, пациенты с высоким IFNGS, получающие 300

мг анифролумаба, характеризовались сходным применением лекарственных препаратов для ограниченного применения с пациентами с низким IFNGS к неделе 52 (~21%).

#### 10.4.2. Анализ PK/PD

Подгруппа с низким IFNGS имела показатели 21-IFNGS на исходном уровне, подобные таковым для здоровых субъектов, которые были недостаточными для наблюдения значимой нейтрализации PD; таким образом, медианное процентное значение нейтрализации 21-IFNGS с течением времени было минимальным у пациентов с низким IFNGS как в группе 300 мг анифролумаба, так и плацебо (фиг. 19). Следовательно, пациентов с низким IFNGS не включали в анализы PK/PD или PD/эффективность.

Таблица 10-2. Пороговые значения в подгруппах  $C_{ave}$  анифролумаба для графического анализа PK/PD

$C_{ave}$ (мкг мл <sup>-1</sup> )		TULIP-1	TULIP-2
Анифролумаб 300 мг Q4W	T1	<32,0	<32,4
	T2	32-<44,3	32,4-<47,9
	T3	≥44,3	≥47,9
Анифролумаб 150 мг Q4W	M1	≤11,5	-
	M2	>11,5	-

$C_{ave}$ , средняя концентрация анифролумаба в течение периода лечения;  
M, медианный; PD, фармакодинамические показатели;  
PK, фармакокинетические показатели;  
T, тертиль.

Наоборот, у пациентов с высоким показателем IFNGS, которых лечили с помощью 300 мг анифролумаба, нейтрализация PD 21-IFNGS происходила среди всех групп 21-IFNGS на исходном уровне. Однако пациенты в квинтиле наименьшего показателя 21-IFNGS на исходном уровне (кто имел 21-IFNGS на исходном уровне, который был ближе всего к таковому, наблюдаемому у пациентов с низким IFNGS), характеризовались более низкой нейтрализацией PD с большей вариабельностью, чем пациенты в квинтилях с более высоким показателем 21-IFNGS на исходном уровне (фиг. 20).

##### 10.4.2.1. Графический анализ PK/PD

В графический анализ PK/PD включали 357 пациентов с высоким IFNGS из TULIP-1, кто получал плацебо (n=144), 150 мг анифролумаба (n=72) или 300 мг анифролумаба (n=141), и 297 пациентов с высоким IFNGS из TULIP-2, кто получал плацебо (n=149) или 300 мг анифролумаба (n=148) (фиг. 21).

Пациентов, которых лечили с помощью 300 мг анифролумаба, категоризировали по тертилям  $C_{ave}$ , которые в целом были соответствующими среди TULIP-1 и TULLP-2. Пациентов, которых лечили с помощью 150 мг анифролумаба, разделяли на подгруппы в зависимости от значений  $C_{ave}$  выше или ниже медианного значения (11,5 мкг мл<sup>-1</sup>), что обусловлено меньшими размерами образцов. Пациенты, которых лечили с помощью 300 мг анифролумаба, в целом характеризовались более высокими значениями  $C_{ave}$ , чем те, которых лечили с помощью 150 мг анифролумаба, и было минимальное перекрытие в наблюдаемых значениях  $C_{ave}$  между группами по причине нелинейности воздействия PK, как заявлено ранее (табл. 10-2).

Во всех тертилях  $C_{ave}$  анифролумаба 300 мг достигалось медианное значение нейтрализации PD ~80%, которое было стабильным с недели 12 до недели 52; однако вариабельность была больше в тертиле наименьшей  $C_{ave}$  по сравнению с двумя тертилями более высокой  $C_{ave}$  среди обоих испытаний (фиг. 21A, фиг. 21B). Два тертиля наибольшей  $C_{ave}$  характеризовались медианными значениями нейтрализации PD, которые выходили на плато при ~90%. Существенную и устойчивую нейтрализацию PD с помощью 300 мг анифролумаба постоянно наблюдали среди подгрупп активности заболевания на исходном уровне, включая подгруппы на основе показателя согласно SLEDAI-2K (менее 10 по сравнению с 10 или больше), дозы глюкокортикоидов для перорального применения (менее 10 по сравнению с 10 мг день<sup>-1</sup> или больше) и серологических данных волчанки (антитела к dsDNA, C3 и C4) (фиг. 22). Наоборот, в подгруппе пациентов, которых лечили с помощью анифролумаба 150 мг, которые характеризовались значениями  $C_{ave}$  ниже медианного, нейтрализация PD была в высокой степени вариабельной (большие значения MAD), хотя в числовом выражении она была выше, чем минимальное значение нейтрализации PD, наблюдаемой с применением плацебо.

##### 10.4.2.2. Анализ моделирования PK/PD

Анализ моделирования PK/PD включал 646 пациентов с высоким IFNGS из объединенных данных TULIP-1 и TULIP-2, кто получал плацебо (n=289), анифролумаб 150 мг (n=70) или анифролумаб 300 мг (n=287). Модель непрямого ответа PK/PD надлежащим образом захватывала наблюдаемые данные с помощью 95% интервала прогнозирования, как продемонстрировано визуальными оценками предсказательной способности (фиг. 23). Диагностический график результатов NONMEM показан на фиг. 25A-D. Оценки параметров модели PK/PD показаны в табл. 10-3.

$IC_{80}$  определяли как примерную концентрацию анифролумаба, требуемую для получения 80% максимального ингибирования экспрессии 21-IFNGS относительно исходного уровня. Модель обеспечивала оценку  $IC_{80}$  3,88 мкг мл<sup>-1</sup>, которая была основана на оценке  $IC_{50}$ , составляющей 6,56 нМ и молекулярной

массы анифролумаба 148 кДа. Оцененное медианное значение  $C_{\text{trough}}$  в неделю 24 было выше с применением 300 мг анифролумаба, чем с применением 150 мг анифролумаба (15,6 с помощью 0,2 мкг мл<sup>-1</sup>), благодаря нелинейности (фиг. 24). Таким образом,  $C_{\text{trough}}$  в неделю 24 превышала  $IC_{80}$  у большей доли пациентов, которых лечили с помощью анифролумаба 300 мг по сравнению 150 мг (~83% по сравнению с ~27%). Показатель 21-IFNGS на исходном уровне, оцененный в модели, составлял 13,1 у пациентов с высоким IFNGS (табл. 10-3).

Таблица 10-3. Оцененные в модели PK/PD параметры для анифролумаба

Параметр	Оценки параметров	Стандартная ошибка
$I_{\text{max}}$	0,94	0,00355
$IC_{50}$ (нМ)	6,56	0,90
Кратность изменения профиля экспрессии из 21 гена, находящегося под контролем IFN I типа, на исходном уровне, $GS_0$	13,1	0,395
$k_{\text{out}}$ (д <sup>-1</sup> )	0,746	0,479
$\text{Var}(\eta_{IC50})$	2,80	0,381
$\text{Var}(\eta_{GS0})$	0,466	0,0309
$\sigma^2$	0,182	0,00617

$GS_0$ , профиль экспрессии генов на исходном уровне;  $IC_{50}$ , активность, примерная концентрация анифролумаба, требуемая для достижения 50% максимального ингибирования экспрессии 21-IFNGS относительно исходного уровня; IFN, интерферон;  $I_{\text{max}}$ , примерная концентрация анифролумаба, требуемая для достижения максимального ингибирования экспрессии 21-IFNGS относительно исходного уровня;  $k_{\text{out}}$ , константа скорости выведения; PD, фармакодинамические показатели; PK, фармакокинетические показатели;  $\text{Var}(\eta_{IC50})$ , вариабельность  $IC_{50}$  у одного и того же или разных субъектов;  $\text{Var}(\eta_{GS0})$ , вариабельность  $GS_0$  у одного и того же или разных субъектов;  $\sigma^2$ , остаточная вариабельность.

#### 10.4.3. Нейтрализация PD в объединенных группах анифролумаба 150 мг и 300 мг

341 пациента с высоким IFNGS, которые получали 150 или 300 мг анифролумаба, категоризировали в зависимости от квартилей по нейтрализации PD (Q1 менее 51,7%, Q2 51,7%-85,3% или больше, Q3 85,3-92,6% или больше, Q4 92,6% или больше). Пациенты в группе 300 мг анифролумаба находились преимущественно в квартилях более высокой нейтрализации PD (Q2-Q4); медианное значение нейтрализации PD с недели 12 до недели 52 составляло более 86% с применением 300 мг анифролумаба по сравнению с менее 37% с применением 150 мг анифролумаба.

Из 273 пациентов с высоким IFNGS из группы 300 мг анифролумаба, включенных в анализ нейтрализации PD, 41 (15,0%) находились в квартиле наименьшей нейтрализации PD (нейтрализация менее 51,7%). Из этих 41 пациента 18 (43,9%) характеризовались показателями 21-IFNGS на исходном уровне в нижнем квартиле (Q1 менее 3,8), что было ассоциировано с более низкой нейтрализацией PD (фиг. 20). У оставшихся 23 пациентов имелась тенденция к наличию низких показателей воздействия PK; 19 находились в квартиле PK наименьшей  $C_{\text{ave}}$  при 300 мг анифролумаба ( $C_{\text{ave}}$  менее 27,6 мкг мл<sup>-1</sup>), и 4 находились во втором квартиле (27,6-39,2 мкг мл<sup>-1</sup>) (квартили PK  $C_{\text{ave}}$  300 мг анифролумаба из объединенных TULIP-1 и TULIP-2 показаны в табл. 10-4). По сравнению с популяцией с высоким IFNGS в общем (n=676), эти 23 пациента имели тенденцию к наличию более активного заболевания на исходном уровне в численном выражении с более высокими долями пациентов с положительностью в отношении антитела к dsDNA (56,2% по сравнению с 48,7%), низким показателем С3 (56,5% по сравнению с 41,7%), низким показателем С4 (47,8% по сравнению с 26,9%), показателями согласно SLEDAI-2K, составляющими 10 или больше (78,2% по сравнению с 71,9%), или более высокими дозировками глюкокортикоидов для перорального применения (12,4 по сравнению с 10,2 мг день<sup>-1</sup>).

Таблица 10-4. Квартили PK  $C_{\text{ave}}$  в случае 300 мг анифролумаба в объединенных данных TULIP-1 и TULIP-2

$C_{\text{ave}}$ (МКГ МЛ <sup>-1</sup> )		Объединенные TULIP-1 и TULIP-2
Анифролумаб 300 мг Q4W	Q1	<27,6
	Q2	27,6-<39,2
	Q3	39,2-<49,8
	Q4	≥49,8

$C_{\text{ave}}$ , средняя концентрация анифролумаба в течение периода лечения; M, медианный; PK, фармакокинетический; Q, квартиль; Q4W, каждые 4 недели. Квартили для средних концентраций PK основаны на

объединенных данных пациентов из TULIP-1 и TULIP-2, которых лечили с помощью анифролумаба 300 мг и кто завершил лечение.

#### 10.4.4. Анализ PD/эффективность

Анализ PD/эффективность включал 341 пациента с высоким IFNGS, которые получали 150 мг или 300 мг анифролумаба, и 280 пациентов, которые получали плацебо. Анализ PD/эффективность представлен на фиг. 26A и 26B. Доли пациентов с ответами согласно BICLA в неделю 52 повышались с более высокой нейтрализацией PD в группе анифролумаба (Q1 37,6%, Q2 49,4%, Q3 51,8%, Q4 58,1%); значения частоты ответа во всех квартилях анифролумаба в численном значении превышали плацебо (30%). Аналогично, доли пациентов с ответами согласно SRI(4) в неделю 52 повышались с подгруппах нейтрализации PD в группе анифролумаба (Q1 48,2%, Q2 56,5%, Q3 58,8%, Q4 64,0%); значения частоты ответа во всех квартилях анифролумаба в численном выражении превышали плацебо (40%).

Затем авторы настоящего изобретения исследовали, существует ли связь между значениями частоты ответа согласно BICLA в неделю 52 и показателем 21-IFNGS на исходном уровне. В группе 300 мг анифролумаба значения частоты ответа согласно BICLA в неделю 52 в численном выражении были больше у пациентов, которые характеризовались высоким показателем 21-IFNGS на исходном уровне (Q4 20,7 или больше) по сравнению с теми, кто характеризовался низким показателем 21-IFNGS (Q1 менее 3,8) (TULIP-1: 54% по сравнению с 40%; TULIP-2: 47% по сравнению с 43%). Однако ответы согласно BICLA были выше при применении 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо среди всех квартилей показателя 21-IFNGS на исходном уровне в TULIP-1 и TULIP-2 (фиг. 27).

#### 10.5. Обсуждение

Коррелирующие концентрации лекарственных средств, фармакодинамические параметры и эффективность могут обеспечивать важные выводы касательно взаимосвязи между механизмом действия лекарственного средства и клиническим ответом. В данном анализе авторы настоящего изобретения оценивали объединенные данные из испытаний фазы 3 TULIP-1 и TULIP-2 пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени для исследования соотношений PK/PD и PD/эффективность анифролумаба. В данном исследовании определяли связь между концентрациями анифролумаба в сыворотке крови и нейтрализацией PD генов, индуцируемых IFN I типа (21-IFNGS), что, в свою очередь, связано с улучшенной эффективностью в неделю 52 у пациентов, которые имели высокий показатель IFNGS при скрининге. Результаты подтверждают механизм действия анифролумаба; а именно, значения активности заболевания и клинической эффективности улучшались посредством блокирования пути IFN I типа и ингибирования последующей экспрессии генов, которая повышает активность заболевания SLE и управляет патогенезом при волчанке.

У пациентов с низким IFNGS при скрининге нейтрализация PD не была значимой, и, таким образом, только пациентов с высоким IFNGS включали в анализ. Также важно рассматривать конкретно пациентов с высоким IFNGS, потому что такие пациенты характеризуются более высоким клиренсом анифролумаба, чем пациенты с низким IFNGS. Повышенная экспрессия IFNGS ассоциирована с более активным, устойчивым к лечению заболеванием, повышенными концентрациями IFN- $\alpha$  в сыворотке крови, а также маркерами воспаления и иммунного нарушения регуляции в сыворотке крови, включая фактор некроза опухоли, LL-2, LFN- $\gamma$  и LL-1R2. Соответственно было установлено, что, относительно пациентов с низким IFNGS, пациенты с высоким IFNGS характеризовались более высокой активностью заболевания на исходном уровне, с большим числом пациентов, сероположительных в отношении антител к dsDNA или C3/C4, отклоняющихся от нормы, на исходном уровне. В группе плацебо пациенты с высоким IFNGS с большей вероятностью применяли лекарственные препараты для ограниченного применения в ходе испытания, чем пациенты с низким IFNGS. Лечение с помощью 300 мг анифролумаба, однако, было ассоциировано со снижением применения лекарственных препаратов для ограниченного применения у пациентов с высоким показателем IFNGS до уровня применения, сходного с наблюдаемым у пациентов с низким IFNGS. Уровень прекращения участия в лечении был ниже с применением 300 мг анифролумаба, чем с применением плацебо, у пациентов как с высоким IFNGS, так и с низким IFNGS.

Модель PK/PD, кинетические показатели интернализации IFNAR1 и информация в результате исследований SLE выглядели надежными, поскольку оценки соотносились с наблюдаемыми данными. Прогнозируемые моделью параметры свидетельствовали о сильной взаимосвязи PK/PD. Прогнозируемые ~83% пациентов в группе 300 мг анифролумаба характеризовались остаточной концентрацией анифролумаба, которая могла вызывать более чем 80% ингибирование экспрессии 21-IFNGS. В самом деле, быструю (к неделе 12), существенную (~80%) и стабильную (до недели 52) нейтрализацию 21-IFNGS наблюдали среди всех тертилей  $C_{ave}$  300 мг анифролумаба. Наоборот, лишь прогнозируемые ~27% пациентов в группе 150 мг анифролумаба характеризовались остаточной концентрацией анифролумаба, которая могла вызывать более чем 80% ингибирование 21-IFNGS. Таким образом, более низкую, более вариабельную и замедленную нейтрализацию PD наблюдали с применением 150 мг анифролумаба, особенно у пациентов с  $C_{ave}$  ниже медианной, где нейтрализация PD была минимальной и подобной таковой, наблюдаемой с применением плацебо. Более низкое воздействие анифролумаба в сыворотке крови приводило к более вариабельным профилям нейтрализации PD среди испытаний и схем введения дозы.

В небольшой подгруппе (15%) пациентов с высоким IFNGS в группе 300 мг анифролумаба не наблюдалось высокой нейтрализации PD в испытании (медианная процентная доля нейтрализации 21-IFNGS на исходном уровне составляла менее 51,7%). Около половины таких пациентов характеризовались показателями 21-IFNGS на исходном уровне, находящимися в нижнем квартиле, несмотря на присвоение статуса высокого показателя IFNGS, что объясняется дихотомической природой теста IFNGS для 4 генов, и, таким образом, они не нуждались в высокой нейтрализации PD для получения показателей 21-IFNGS, подобных контролям от здоровых людей. Другая половина таких пациентов имела низкие показатели воздействия PK, подтверждая соотношение PK/PD, и имела тенденцию к наличию в численном выражении более высокой активности заболевания на исходном уровне. Однако значения активности заболевания на исходном уровне, по видимому, не влияют на нейтрализацию PD с применением 300 мг анифролумаба в общей объединенной популяции, что дополнительно свидетельствует в пользу схемы введения дозы 300 мг анифролумаба IV и соответствующей дозы 120 мг для подкожного введения среди подгрупп пациентов, независимо от активности заболевания.

Следовательно, можно предположить, что подгруппа пациентов с низкой нейтрализацией PD может получить пользу от дозы анифролумаба выше чем 300 мг; однако отсутствует доказательство предположения, что значения частоты ответа согласно BICLA будут выше при дозах IV более 300 мг. Например, в исследовании фазы 2 MUSE значения частоты ответа согласно BICLA в неделю 52 были выше с применением 300 мг анифролумаба (53,3%), чем с применением 1000 мг анифролумаба (41,2%). Кроме того, в анализе, в котором моделировали взаимосвязь между воздействием PK и значениями частоты ответа согласно BICLA в TULIP-1 и TULIP-2, прогнозировали, что 1000 мг анифролумаба обеспечивают лишь инкрементальную пользу относительно 300 мг анифролумаба вследствие нелинейности. Однако, как показано в Примере 4: "определение оптимальной единичной дозы для подкожного введения", данная вариабельность в комбинации с вариабельностью в биологической доступности оправдывает применение неожиданно высокой дозы для подкожного введения, составляющей более 105 мг.

Нейтрализация PD 21-IFNGS была ассоциирована с улучшенной клинической эффективностью. Все quartили нейтрализации PD с помощью анифролумаба характеризовались в численном выражении большими долями имеющих ответ согласно BICLA и SRI(4), чем группа плацебо. Тем не менее, quartиль с наибольшей нейтрализацией PD с помощью анифролумаба характеризовался абсолютными уровнями имеющих ответ согласно BICLA и SRI(4) на ~21% и ~16% выше соответственно, чем quartиль с наименьшей нейтрализацией PD с помощью анифролумаба (состоящий преимущественно из пациентов в группе 150 мг анифролумаба). Данные результаты соответствуют анализам связи между PK и эффективностью в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2, в которых идентифицировано соотношение воздействие-эффективность и продемонстрировано, что во всех подгруппах PK анифролумаба имеются более высокие значения частоты ответа согласно BICLA/SRI(4), чем в группе плацебо.

Ранние изменения в маркерах PD, которые ассоциированы с клинической эффективностью в более поздние моменты времени, являются клинически значимыми. Это исследование дает основание предполагать, что степень нейтрализации IFNGS может применяться в качестве установленного маркера PD в схеме будущих испытаний анифролумаба, в которых исследуются разные популяции (такие как популяции пациентов детского возраста или с волчанкой другого типа, например, популяции с волчаночным нефритом (LN) или кожной красной волчанкой (CLE)) или разные способы введения, такие как подкожные инъекции.

300 мг анифролумаба IV каждые 4 недели выбирали в качестве оптимальной схемы введения дозы у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени по причине ее благоприятного профиля польза-риск в испытании фазы 2 MUSE.  $C_{ave}$  при применении 300 мг анифролумаба была соответствующей среди исследований и была выше, чем концентрация, обусловленная 150 мг анифролумаба, с небольшим перекрытием между подгруппами согласно нелинейному профилю PK анифролумаба. Прогнозировали, что концентрации анифролумаба в состоянии равновесия, определенные количественно с остаточными концентрациями в неделю 24, будут ~80-кратно выше с применением 300 мг анифролумаба, чем с применением 150 мг анифролумаба.

#### 10.6. Вывод

В данном документе авторы настоящего изобретения пролили свет на четкую взаимосвязь между воздействием анифролумаба в сыворотке крови и нейтрализацией PD у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени, независимо от стандартной терапии, обеспечивая доказательство для поддержания схемы введения дозы 300 мг анифролумаба IV Q4W и схемы введения дозы 120 мг анифролумаба SC QW. В самом деле, 300 мг анифролумаба обеспечивали у пациентов с высоким IFNGS достаточное воздействие PK с получением в результате быстрой, существенной и стабильной нейтрализации 21-IFNGS, которая, в свою очередь, ассоциирована с улучшенной клинической эффективностью. Такую же клиническую эффективность, таким образом, ожидают в случае дозы анифролумаба SC более 105 мг, например 120 мг, QW. 11.

Пример 7. Лечение заболевания, опосредованного IFN I типа

#### 11.1. Профиль, находящийся под контролем IFN I типа

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 IFN I типа остается сложной задачей. По этой причине был разработан маркер на основе транскриптов для оценки влияния сверхэкспрессии белка-мишени на определенный набор мРНК-маркеров. Экспрессия таких маркеров легко выявляется в цельной крови, например, с применением анализов на основе ПЦР (например, TaqMan).

Экспрессию генов можно измерять посредством RT-PCR. Подходящие праймеры и зонды для выявления генов можно найти в WO 2011028933. Подходящим набором для измерения экспрессии генов для теста IFNGS является набор QIAGEN theascreen® IFIGx RGQ RT-PCR (набор IFIGx), как описано в Brohawn et al.[26], который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Анализ 21-IFNGS состоял из 21 гена, индуцируемого IFN- $\alpha/\beta$  I типа (фиг. 28), который включает 4 гена в дихотомическом тесте IFNGS, как описано ранее [24,25].

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 (с применением теста в отношении IFN для 4 генов) (фиг. 29A). Тест в отношении IFN I типа описан в WO 2011028933 A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Профиль экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, можно использовать для идентификации субъекта, который является пациентом, характеризующимся высоким результатом теста для определения профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (IFNGS), и субъекта, который является пациентом, характеризующимся низким результатом теста для определения профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (IFNGS) (фиг. 29B). Пособием теста IFNGS для 4 генов измеряют экспрессию генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 по сравнению с 3 эталонными генами: 18S, ACTB и GAPDH, в цельной крови субъекта. Результатом теста является показатель, который сравнивают с предварительно установленным предельным значением, которое позволяет классифицировать пациентов на 2 группы с низкими или высокими уровнями экспрессии генов, индуцируемых IFN (фиг. 29B).

Показатель экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, демонстрирует корреляцию с экспрессией в пораженной заболеванием ткани, такой как кожа, при SLE. В частности, высокий показатель профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, ассоциирован с повышенной активностью заболевания и применением OCS при SLE (фиг. 29C).

IFNGS может применяться для идентификации других заболеваний, опосредованных IFN I типа, подходящих для лечения с помощью ингибитора IFNAR1. Заболевания, опосредованные IFN I типа, включают волчаночный нефрит (LN) и синдром Шегрена, при которых пациенты могут быть идентифицированы как характеризующиеся повышенным показателем IFNGS (фиг. 31A и 31B). Подобный показатель профиля, находящегося под контролем IFN I типа (показатель для 5 генов), активирован у пациентов с SSc и миозитом (фиг. 32).

#### 11.2. Волчанка

IFNGS (из 21 гена) при волчанке (SLE) нейтрализуется ингибитором передачи сигнала IFN I типа, например, антителом к IFN $\alpha$  сифалимумабом (фиг. 30A) или ингибитором рецептора IFN I типа (IFNAR1) анифролумабом (фиг. 30B). См. также раздел 10.

#### 11.3. Склеродермия

Системный склероз (склеродермия, SSc) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся хронической иммунной активацией и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса. В испытании фазы 1 с повышением дозы (исследование CP180) исследовали безопасность и переносимость анифролумаба у субъектов с SSc (фиг. 33). Показатель IFNGS у пациентов с SSc определяли как медианное значение кратности изменения (FC) показателей 5 генов, индуцируемых IFN, которые находятся среди наиболее отличимо регулируемых генов у пациентов со склеродермией по сравнению с контролем, полученным от здорового человека. 5 генов представляют собой подгруппу IFNGS для 21 гена.

IFNGS для 5 генов является повышенным в цельной крови (WB) пациентов со склеродермией, как измерено с применением профиля из 5 генов (IFI27, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6) (фиг. 31B). Показатель IFNGS для 5 генов у пациентов с SSc сравним с IFNGS для 5 генов у пациентов с SLE (фиг. 32A, 34A). Профили, находящиеся под контролем IFN, на исходном уровне в высокой степени коррелируют между пораженными тканями и периферией и с активностью заболевания на исходном уровне (фиг. 34B). Существует также положительная корреляция между показателем IFNGS для 5 генов на исходном уровне и активностью заболевания при SSc (фиг. 34C), измеренной с помощью модифицированного общего показателя оценки кожи Роднана (mRTSS).

IFNGS для 5 генов может быть нейтрализован у пациентов со склеродермией (SSc) (фиг. 35A), как описано в WO 2013/188494 (включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полно-

те). В частности, в исследовании CP180 (NCT0093082) приблизительно 2/3 пациентов с SSc являются положительными в отношении профиля, находящегося под контролем IFN I типа, на исходном уровне. После лечения с помощью анифролумаба наблюдалась быстрая и близкая к полной супрессия IFNGS (день 1) при дозе 1 мг/кг (mrk) или выше (в случае как однократной, так и нескольких доз) (фиг. 35B) с четким дозозависимым эффектом в отношении времени, в течение которого профиль оставался неингибируемым до восстановления (фиг. 35B и 35C). Было подтверждено, что показатель, связанный с IFN, применяемый для исследования CP180, который подобен тем, которые использовали при других аутоиммунных показаниях, является чувствительным маркером PD, релевантным при лечении с помощью ингибитора передачи сигнала, опосредованной IFN I типа, при SSc.

Лечение анифролумабом у пациентов SSc также обеспечивало супрессию активации T-клеток (посредством понижения уровней CXCL10 и CD40L) (фиг. 36). Анифролумаб дополнительно обеспечивал супрессию маркеров образования коллагена и активированных маркеров разложения коллагена (фиг. 36), что предполагает механизм действия, посредством которого модулируется ингибирование передачи сигнала IFN I типа в модулированной ткани пациентов с SSc. Было также дополнительное улучшение в показателях кожи (mRSS при наибольшей дозе).

В итоге, лечение пациентов со склеродермией с применением анифролумаба демонстрирует почти полную супрессию в отношении показателя, связанного с IFN I типа, в WB и коже дозозависимым образом. Показатель IFNGS повышен у пациентов с SSc, и лечение с помощью анифролумаба нейтрализует данный профиль генов. Также было показано, что анифролумаб обладает эффектом лечения у пациентов с SSc. Следовательно, ожидается, что анифролумаб характеризуется подобным эффектом лечения у пациентов SSc, также как у пациентов с SLE и LN, при сходной или той же дозе анифролумаба, которая была показана как безопасная и эффективная при SLE, т.е. 300 мг IV Q4W или эквивалентная доза SC, составляющая более 105 мг и менее 150 мг QW, в частности 120 мг SCQW.

#### 11.4. Миозит

Присутствие IFN I типа в биоптате мышц при миозите впервые наблюдали с помощью иммуногистохимических исследований [27] с последующими докладами о том, что PDC повышены в биоптатах мышц и кожи при дерматомиозите (DM) [28,29]. Наблюдали, что начало DM или полимиозита (PM) происходит после терапии на основе IFN- $\alpha$  или IFN- $\beta$ , что дает основание предполагать IFN I типа как потенциальную мишень для лечения при двух данных показаниях [30,31]. Транскрипты IFN- $\beta$ , но не IFN- $\alpha$  были сверхэкспрессированы при PM, а также при дерматомиозите/JDM7. IFN $\beta$  повышен в крови пациентов с DM и коррелирует с генами, индуцируемыми IFN I типа, в крови [32]. Анализ получения профилей экспрессии генов на основе биоптатов мышц от пациентов с миозитом показал, что большинство сверхэкспрессированных транскриптов у пациентов с DM по сравнению с нормальными контролями представляют собой гены, индуцируемые IFN- $\alpha/\beta$  [28].

Имеет место сверхэкспрессия генов, индуцируемых IFN I типа (136 генов) в крови пациентов с дерматомиозитом (DM) или полимиозитом (PM) по сравнению со здоровыми добровольцами (определенными как значение менее 4) [11] и, в частности, IFI44L и RSAD2. Greenberg et al. идентифицировали 13 маркеров PD профиля, находящегося под контролем IFN I типа, или повышенную экспрессию IFI27, RSAD2, IFI44L, IFI44, OAS1, IFIT1, ISG15, OAS3, HERC5, MX1, ESPT11, IFIT3 и IFI6 по сравнению со здоровыми донорами [11]. В исследовании MI-CP151 (NCT00533091) собирали образцы крови и биоптата мышц пациента. Определяли значения профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (показатель для 4 генов и 13 генов) на исходном уровне у пациентов с DM и PM в мышце и крови с обнаружением повышенного показателя IFNGS в цельной крови и мышце у пациентов как с DM, так и с PM (фиг. 37, 31A, 38) [10]. См. также WO 2009/011770 и WO 2009/011770, оба из которых включены в данном документе посредством ссылки.

Ингибитор передачи сигнала генов, находящихся под контролем IFN I типа (сифалимуаб), нейтрализовал показатель IFNGS для 13 генов в крови и мышце пациентов с DM и PM дозозависимым образом (исследование MI-CP151, фиг. 39). В частности, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, был максимально нейтрализован с медианным значением 91% в когорте 0,3 мг/кг при среднем значении нейтрализации среди когорт, подвергнутых лечению сифалимуабом, составляющем 47, 33 и 65%, наблюдаемым в дни 28, 56 и 98 соответственно. В день 98 четыре когорты, которых лечили сифалимуабом, демонстрировали медианное значение нейтрализации профиля генов, находящееся в диапазоне 54-91%. Лечение пациентов с миозитом с помощью сифалимуаба демонстрировало не более 80% нейтрализации профиля, находящегося под контролем IFN I типа, в мышце (фиг. 38). Большую супрессию IFNGS наблюдали дозозависимым образом во всех 4 группах дозы сифалимуаба (0,3, 1,0, 3,0 и 10 мг.кг) по сравнению с группой плацебо. Ингибирование IFN  $\alpha$  снижало инфильтрацию иммунных клеток в мышцу, пораженную миозитом (DM и PM) (фиг. 41). Сифалимуаб обеспечивал супрессию путей, находящихся после IFN I типа, в мышце пациентов с миозитом, и целевая нейтрализация коррелировала с улучшением функций мышц (MMT8) у пациентов с миозитом [10,11] (фиг. 42). Следовательно, важно отметить, целевая модуляция профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, в крови демонстрировала коррелятивную закономерность с активностью заболевания у пациентов DM



или PM (фиг. 40A). Кроме того, целевая супрессия профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, коррелировала с супрессией важных явлений передачи сигнала, связанных с заболеванием, в мышечной ткани (фиг. 40B).

В итоге, показатель IFNGS повышен у пациентов с миозитом, и лечение с помощью сифалимумаба обеспечивает нейтрализацию данного профиля генов. Данные по профилю IFNGS, таким образом, обосновано указывают на то, что путь активации IFN находится в пределах сходного диапазона в случае миозита, как и SLE. Сходная активация IFN наблюдается среди SLE, DM и PM (фиг. 32). Кроме того, общая доступность рецепторов является перевешивающим фактором выбора дозы при миозите вследствие распространенной природы рецептора IFN I типа. Данные демонстрируют, что существует сходное доступное PF/PD среди болезненных состояний (например, при сравнении SLE и SSc). Кроме того, данные по дозе для подкожного введения, доступные из исследований 06 и 08, подтверждают выбор дозы, составляющей приблизительно 120 мг SC QW, при миозите. Анифролумаб полностью супрессировал передачу сигнала IFN I типа посредством IFNAR, при этом сифалимумаб нацеливается лишь на большую часть IFN- $\alpha$  (фиг. 43). Следовательно, ожидается, что анифролумаб характеризуется подобным нейтрализующим эффектом в отношении IFNGS у пациентов миозитом, что и сифалимумаб, при сходной или той же дозе анифролумаба, которая была показана как безопасная и эффективная при SLE, т.е. 300 мг IV Q4W или эквивалентная доза SC, составляющая более 105 мг и менее 150 мг QW, в частности, 120 мг SC QW.

12. Пример 8.

### Устройство для инъекций

Анифролумаб вводят с помощью устройства для инъекций [1] [9], такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (фиг. 44A) или автоинъектор (AI) (фиг. 44B)

#### 12.1. Автоинъектор

Анифролумаб можно вводить с помощью автоинъектора [1]. Автоинъектор показан в разобранном виде (фиг. 45A) и в собранной форме (фиг. 45B). Этикеткой [4] оборачивают автоинъектор [1] и прикрепляют ее к автоинъектору (фиг. 45C). Автоинъектор состоит из корпуса [3] автоинъектора, колпачка и съемника колпачка [2], а также узла привода [5]. Единичная доза [6] жидкого состава на основе анифролумаба содержится в корпусе [3] автоинъектора. Единичную дозу [6] можно увидеть через смотровое окно [7].

##### 12.1.1.1. Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями

Анифролумаб можно вводить с помощью предварительно заполненного шприца с дополнительными принадлежностями (APFS) [8]. APFS [8] содержит единичную дозу анифролумаба [6], содержащуюся в первичном контейнере [9], показанном в собранном состоянии на фиг. 46A и в разобранном виде на фиг. 46B. Первичный контейнер [9] содержит ограничитель [16] хода поршня. Первичный контейнер характеризуется номинальным заполняемым объемом [17], составляющим 0,8 мл, но может содержать чуть больше 0,8 мл. Остальное пространство в первичном контейнере [9] занято воздушным пузырем [18]. Воздушный пузырь [18] может характеризоваться размером 3-5 мм, необязательно 4 мм. Первичный контейнер [9] характеризуется определенным положением ограничителя хода [19].

Первичный контейнер [9] предварительно заполненного шприца с дополнительными принадлежностями (APFS) поставляют в сборке PFS [8], включая предохранитель иглы [12], фланец [11] для пальца и шток [13] поршня. Этикетка [14] поставляется вместе с первичным контейнером [9] в сборке PFS [8]. Этикеткой [14] оборачивают шприц [9] в положении [15] размещения этикетки.

##### 12.1.1.2. Упаковывание

Устройство для инъекций [1] [8] поставляют в наборе [20] (фиг. 47). Этикетка [4] [14] прилагается к APFS или автоинъектору в упаковке. Этикетка содержит инструкцию по применению устройства для инъекций [1], [8]. Упаковка содержит тамперную пломбу.

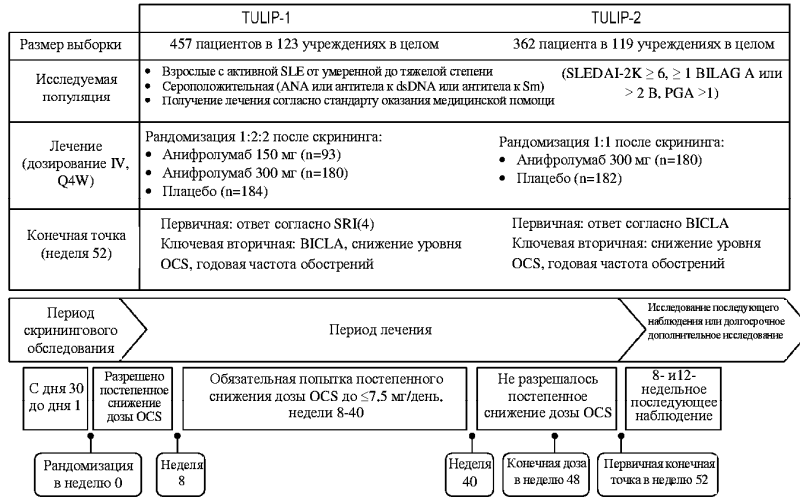
### Перечень литературных источников

Все публикации, упомянутые в описании и/или указанные ниже, включены в данный документ посредством ссылки.

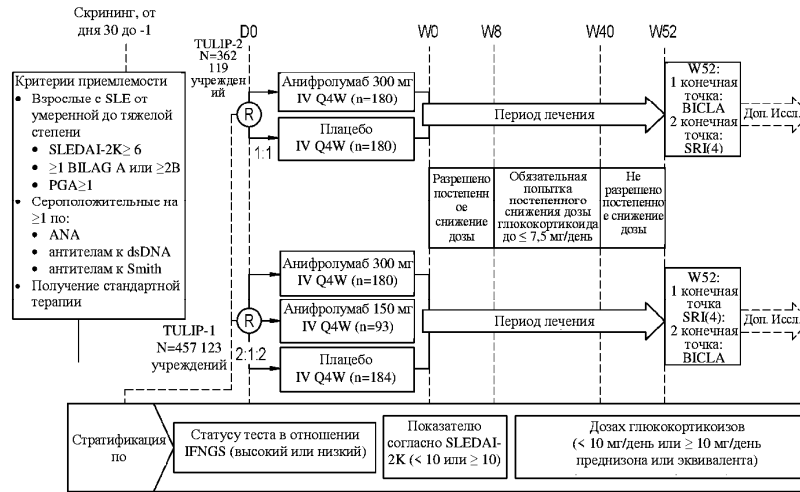
- [1] M. R. Turner and S. V. Balu-Iyer, *J. Pharm. Sci.* **107**, 1247 (2018).
- [2] B. Bittner, W. Richter, and J. Schmidt, *Biodrugs* **32**, 425 (2018).
- [3] J. Witcher *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **81**, 908 (2016).
- [4] D. A. Isenberg *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 323 (2016).
- [5] J. T. Merrill *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 332 (2016).
- [6] G. T. Ferguson *et al.*, *J. Asthma Allergy* **11**, 63 (2018).
- [7] M. Khamashta *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1909 (2016).
- [8] R. Tummala *et al.*, *Lupus Sci. Med.* **5**, e000252 (2018).
- [9] A. Psarras, P. Emery, and E. M. Vital, *Rheumatol. Oxf. Engl.* **56**, 1662 (2017).
- [10] B. W. Higgs *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 256 (2014).
- [11] S. A. Greenberg *et al.*, *Genes Immun.* **13**, 207 (2012).
- [12] J. C. Hall and A. Rosen, *Nat. Rev. Rheumatol.* **6**, 40 (2010).
- [13] L. Bolko *et al.*, *Brain Pathol. Zurich Switz.* **31**, e12955 (2021).
- [14] A.-K. Somani *et al.*, *Arch. Dermatol.* **144**, 1341 (2008).
- [15] B. Skaug and S. Assassi, *Cytokine* **132**, 154635 (2020).
- [16] B. W. Higgs *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 2029 (2011).
- [17] X. Liu *et al.*, *Arthritis Rheum.* **65**, 226 (2013).
- [18] X. Guo *et al.*, *J. Invest. Dermatol.* **135**, 2402 (2015).
- [19] R. Furie *et al.*, *Arthritis Rheumatol. Hoboken Nj* **69**, 376 (2017).
- [20] R. A. Furie *et al.*, *Lancet Rheumatol.* **1**, e208 (2019).
- [21] E. F. Morand *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **382**, 211 (2020).
- [22] Y. Tanaka and R. Tummala, *Mod. Rheumatol.* **0**, 1 (2020).
- [23] I. N. Bruce *et al.*, *Lancet Rheumatol.* **0**, (2020).
- [24] Y. Yao *et al.*, *Arthritis Rheum.* **60**, 1785 (2009).
- [25] Y. Yao *et al.*, *Hum. Genomics Proteomics HGP* **2009**, (2009).
- [26] ACR Meeting Abstracts (n.d.).
- [27] D. A. Isenberg *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.* **63**, 450 (1986).
- [28] S. A. Greenberg *et al.*, *Neurology* **65**, 1782 (2005).
- [29] J. Wenzel *et al.*, *Clin. Exp. Dermatol.* **31**, 576 (2006).
- [30] L. Dietrich, A. Bridges, and M. Albertini, *Med. Oncol.* **17**, 64 (2000).
- [31] C. Gota and L. Calabrese, *Autoimmunity* **36**, 511 (2003).
- [32] A. P. Liao *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 831 (2011).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Единичная доза для подкожного введения, содержащая 120 мг анифролумаба.
2. Предварительно заполненный шприц, содержащий единичную дозу по п.1.
3. Применение единичной дозы по п.1 или предварительно заполненного шприца по п.2 в способе лечения или предупреждения заболевания у субъекта, где применение включает подкожное введение единичной дозы субъекту, при этом заболевание представляет собой заболевание, опосредованное интерфероном I типа (IFN).
4. Применение по п.3, где заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание.
5. Применение по п.4, где заболевание представляет собой волчанку.
6. Применение по п.5, где заболевание представляет собой системную красную волчанку (SLE).
7. Применение по п.6, где заболевание представляет собой активную положительную по аутоантигенам SLE от умеренной до тяжелой степени.
8. Применение по п.5, где заболевание представляет собой волчаночный нефрит (LN).
9. Применение по п.5, где заболевание представляет собой кожную красную волчанку (CLE).
10. Применение по п.3, где заболевание представляет собой миозит.
11. Применение по п.3, где заболевание представляет собой склеродермию.



Фиг. 1А



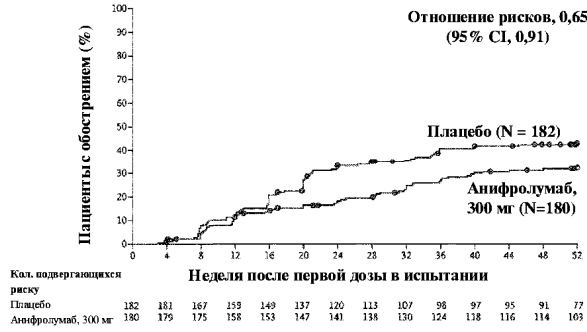
Фиг. 1В

		Анифролумаб 300 мг		Плацебо		Разрыв в лечении (95% CI)	
		n/N (частота ответа (%))	n/N (частота ответа (%))	n/N (частота ответа (%))	n/N (частота ответа (%))	Разрыв в лечении (95% CI)	Разрыв в лечении (95% CI)
BICLA, неделя 52, первичная конечная точка	TULIP-2	86/180 (47,8)	57/182 (31,5)	■	■	16,3 (6,3, 26,3)	16,3 (6,3, 26,3)
	TULIP-1	83/180 (46,1)	54/184 (29,6)	■	■	16,4 (6,7, 26,2)	16,4 (6,7, 26,2)
	MUSE	53/99 (53,5)	26/101 (25,7)	○	○	28,0 (15,1, 41,0)*	28,0 (15,1, 41,0)*
SRI(4), неделя 52, первичная конечная точка	TULIP-2	100/180 (55,5)	68/182 (37,3)	■	■	18,2 (8,1, 28,3)	18,2 (8,1, 28,3)
	TULIP-1	84/180 (46,9)	79/184 (43,0)	■	■	3,9 (-6,3, 14,1)	3,9 (-6,3, 14,1)
	MUSE	62/99 (62,6)	41/102 (40,2)	○	○	22,4 (9,0, 35,9)*	22,4 (9,0, 35,9)*
Устойчивое снижение уровня OCS	TULIP-2	45/87 (51,5)	23/83 (30,2)	■	■	21,2 (6,8, 35,7)	21,2 (6,8, 35,7)
	TULIP-1	50/103 (48,5)	23/102 (22,1)	■	■	16,7 (3,5, 29,8)	16,7 (3,5, 29,8)
	MUSE	31/25 (56,4)	17/64 (26,6)	○	○	29,8 (12,8, 46,8)*	29,8 (12,8, 46,8)*
≥50% снижение CLASL, неделя 12	TULIP-2	24/49 (49,0)	10/40 (25,0)	■	■	24,0 (4,3, 43,6)	24,0 (4,3, 43,6)
	TULIP-1	25/38 (65,8)	14/54 (25,9)	■	■	18,7 (1,4, 36,0)	18,7 (1,4, 36,0)
	MUSE*	13/27 (48,1)	4/26 (15,4)	○	○	32,8 (9,4, 52,2)*	32,8 (9,4, 52,2)*
≥50% снижение количества активных узлов суставов, неделя 52	TULIP-2	30/71 (42,2)	34/90 (37,5)	■	■	4,7 (-10,6, 20,0)	4,7 (-10,6, 20,0)
	TULIP-1	37/70 (52,9)	22/68 (32,4)	■	■	20,7 (4,7, 36,7)	20,7 (4,7, 36,7)
	MUSE*	42/58 (72,5)	24/58 (41,6)	○	○	30,9 (13,6, 48,2)*	30,9 (13,6, 48,2)*
Годовая частота обострений	TULIP-2	0,43	0,64	■	■	0,67 (0,48, 0,94)	0,67 (0,48, 0,94)
	TULIP-1	0,60	0,72	■	■	0,83 (0,60, 1,14)	0,83 (0,60, 1,14)
	MUSE*	0,53	0,72	○	○	0,80 (0,49, 1,31)*	0,80 (0,49, 1,31)*

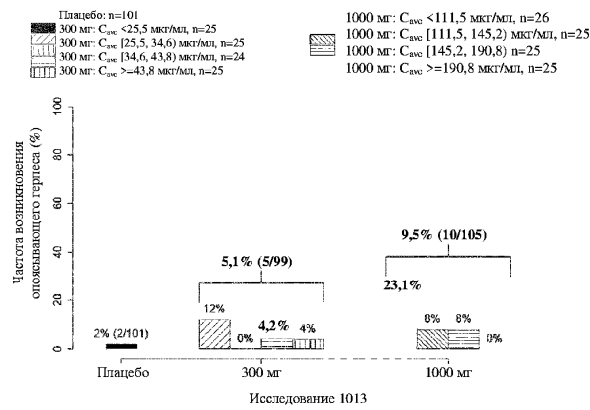
Фиг. 2



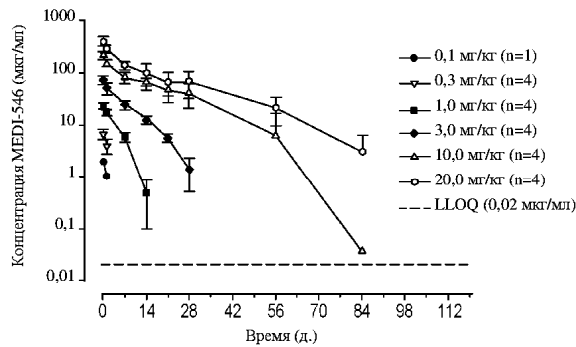
Фиг. 3А



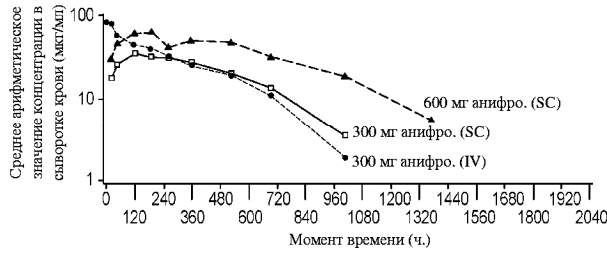
Фиг. 3В



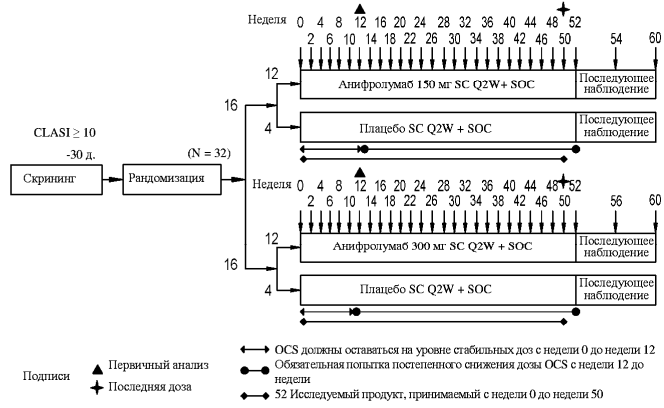
Фиг. 4



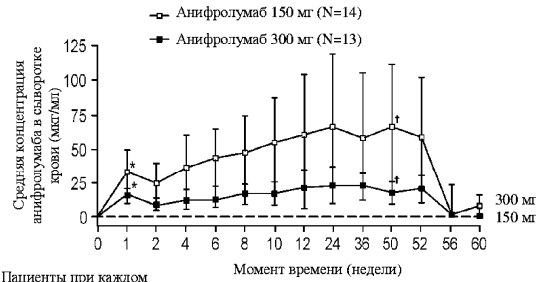
Фиг. 5А



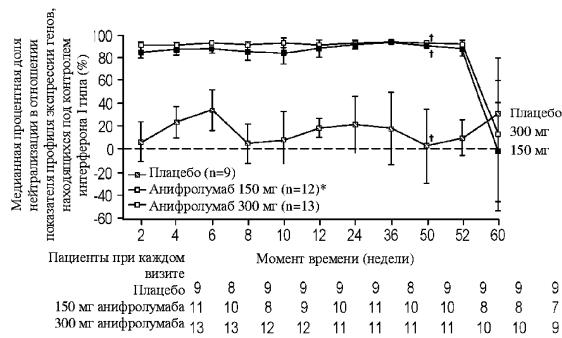
Фиг. 5В



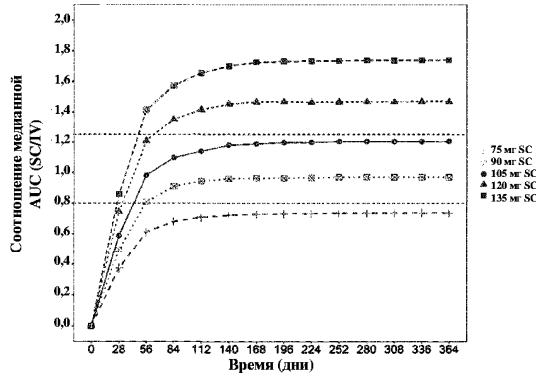
Фиг. 6А



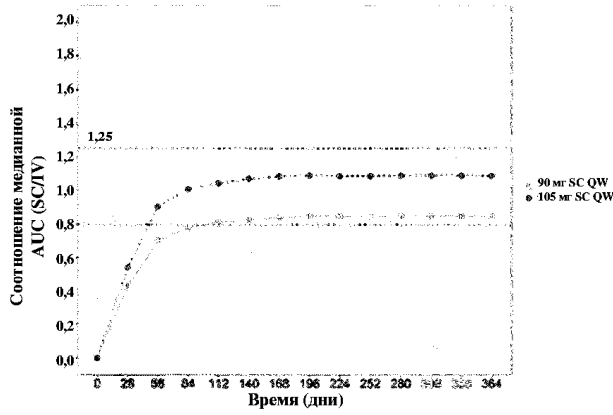
Фиг. 6В



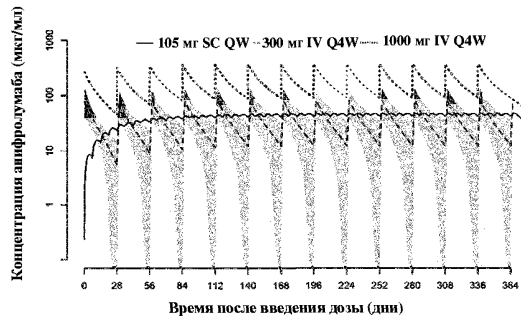
Фиг. 6С



Фиг. 7А

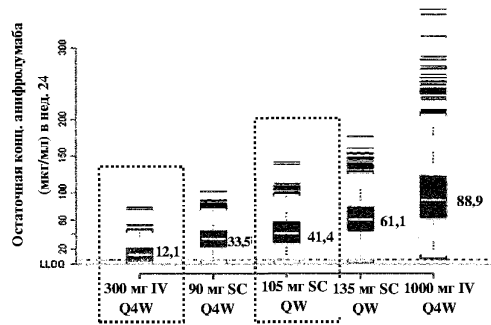


Фиг. 7В

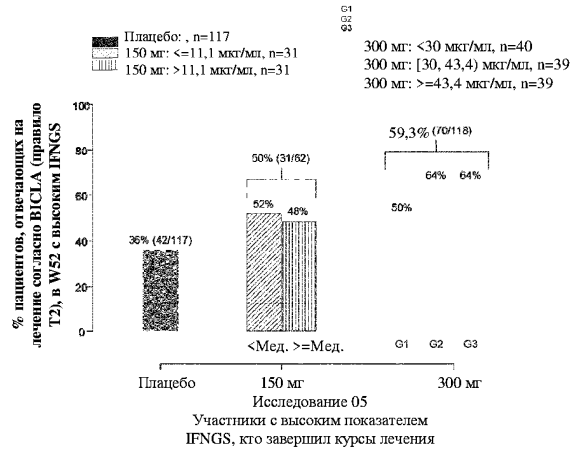


Фиг. 8А

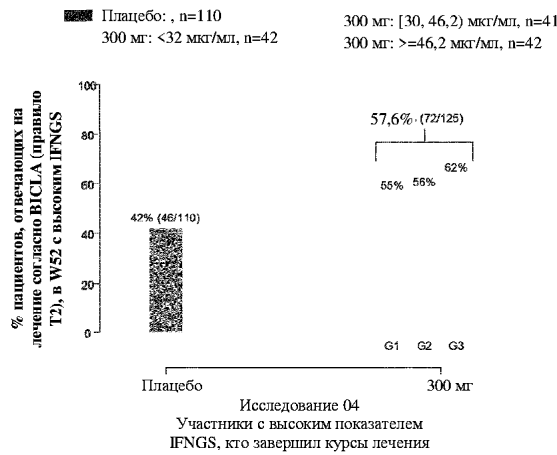
Субъекты с SLE с высоким IFNGS



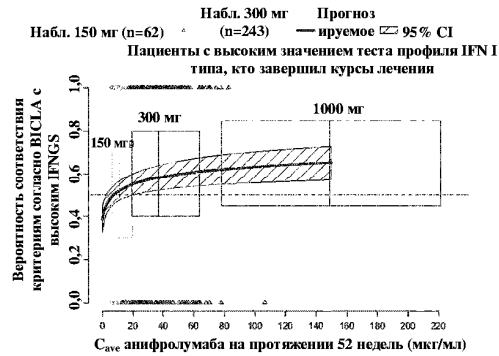
Фиг. 8В



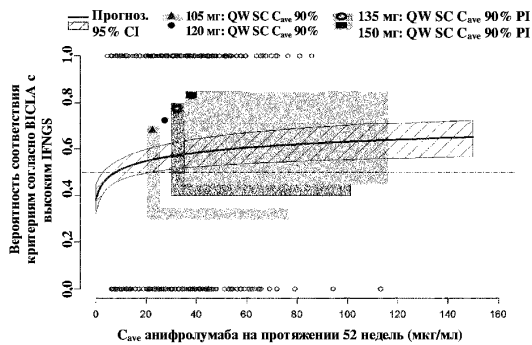
Фиг. 9А



Фиг. 9В

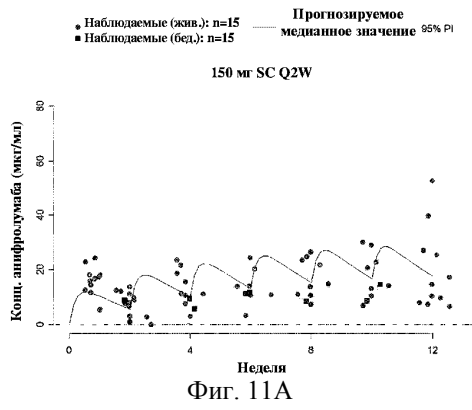


Фиг. 10А

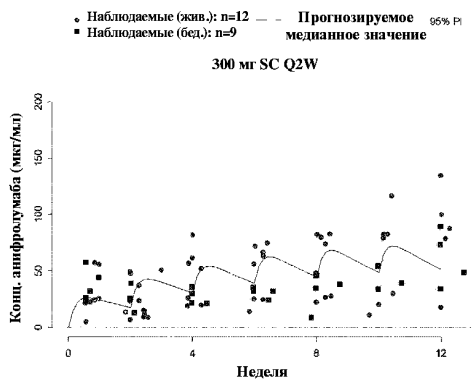


Фиг. 10В

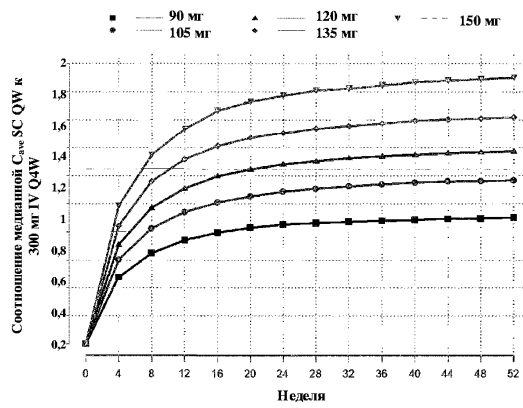
047082



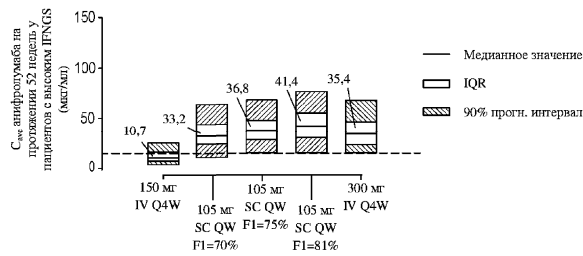
Фиг. 11А



Фиг. 11В

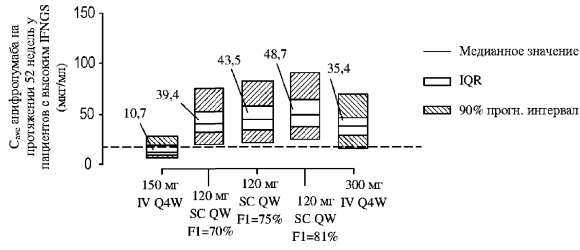


Фиг. 12

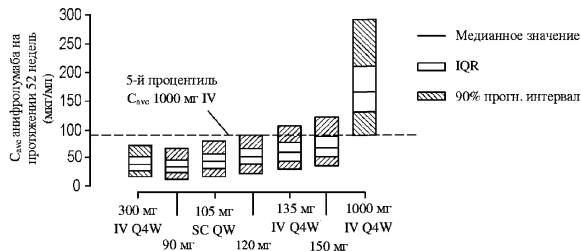


Фиг. 13А

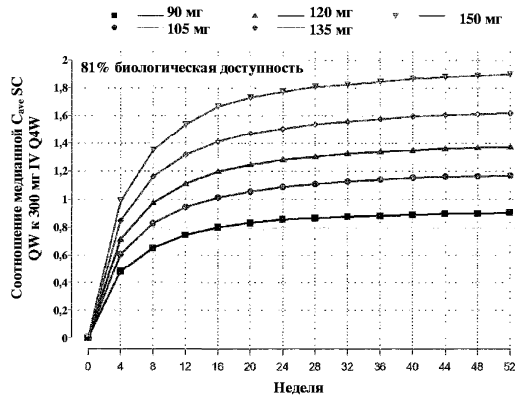




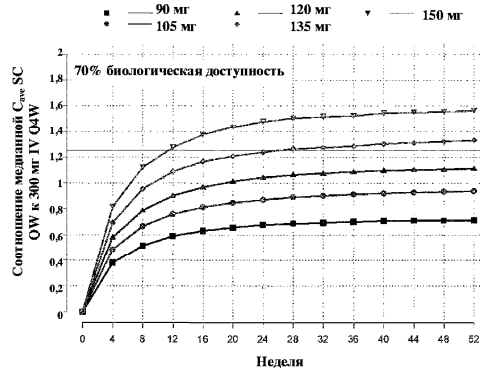
Фиг. 13В



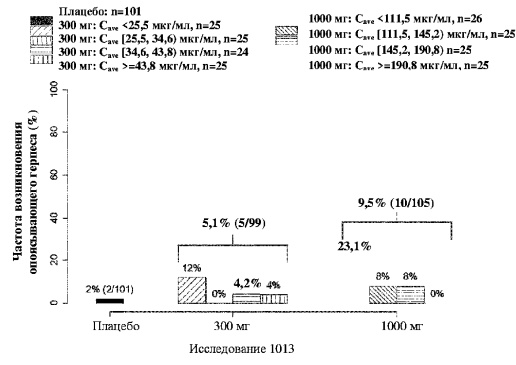
Фиг. 13С



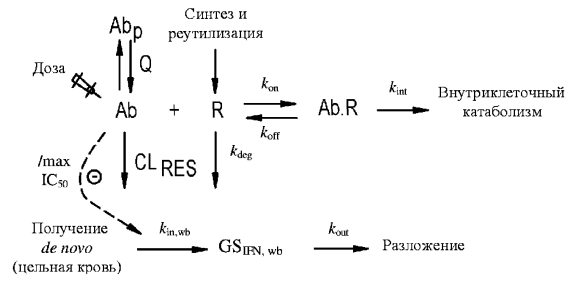
Фиг. 14А



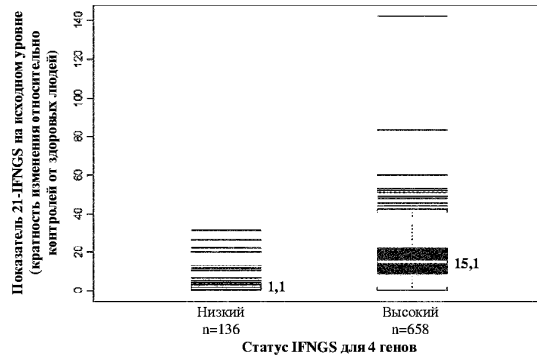
Фиг. 14В



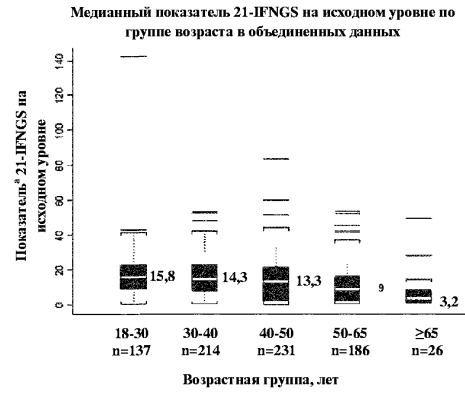
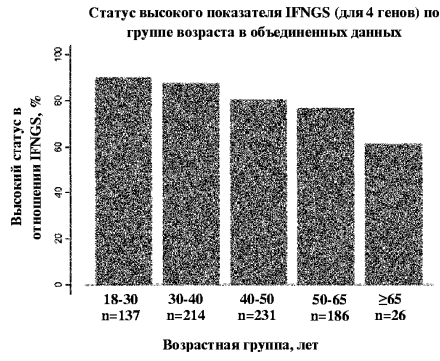
Фиг. 15



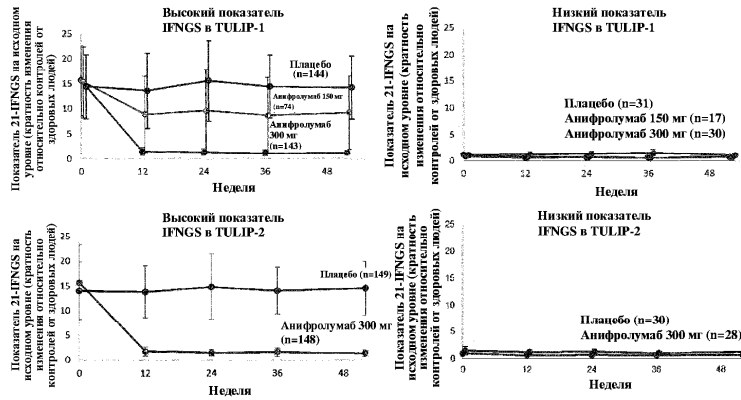
Фиг. 16



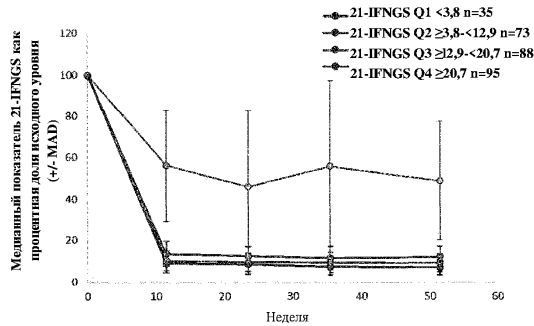
Фиг. 17



Фиг. 18

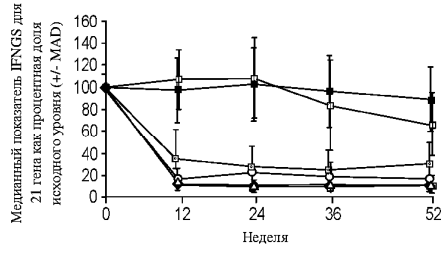


Фиг. 19

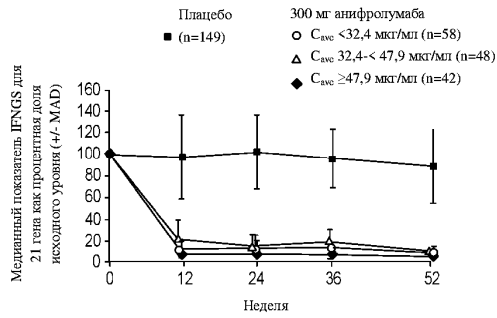


Фиг. 20

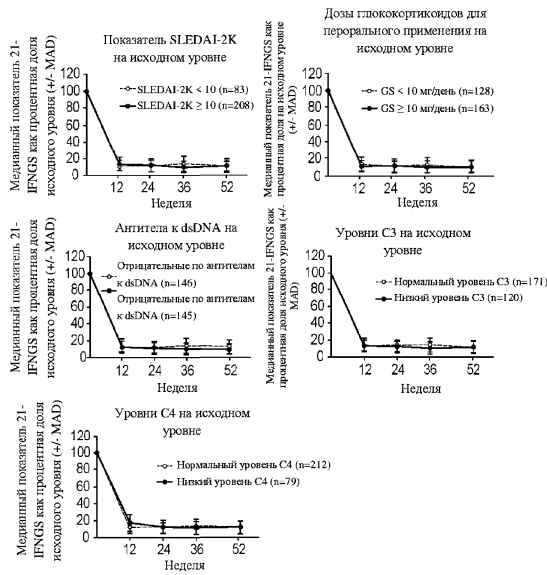
Плацебо (n=144)      150 мг анифролумаба      300 мг анифролумаба  
 ■ C<sub>авс</sub> ≤ 11,5 мкг/мл (n=42)      ○ C<sub>авс</sub> < 32,0 мкг/мл (n=63)  
 □ C<sub>авс</sub> > 11,5 мкг/мл (n=30)      △ C<sub>авс</sub> 32,0- < 44,3 мкг/мл (n=43)  
 ◇ C<sub>авс</sub> ≥ 44,3 мкг/мл (n=35)



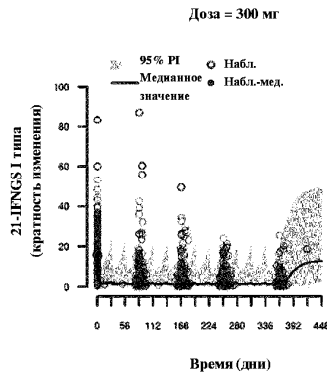
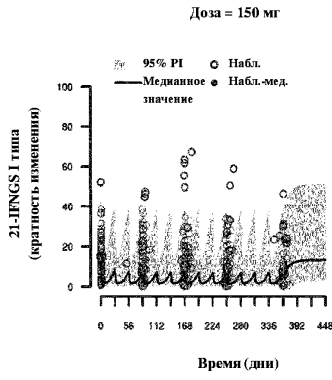
Фиг. 21А



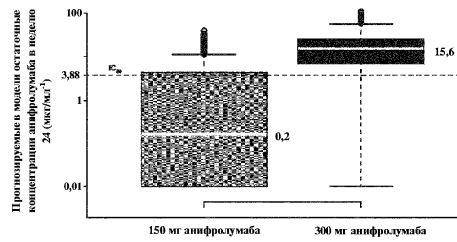
Фиг. 21В



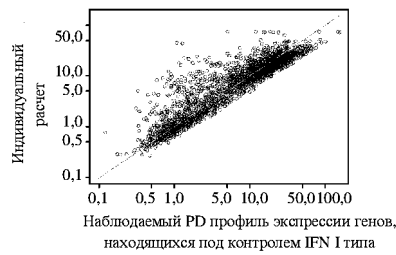
Фиг. 22



Фиг. 23



Фиг. 24

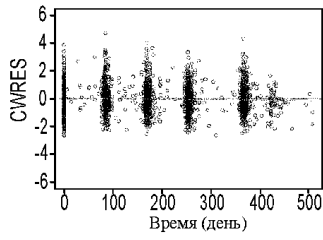


Фиг. 25А



Фиг. 25В

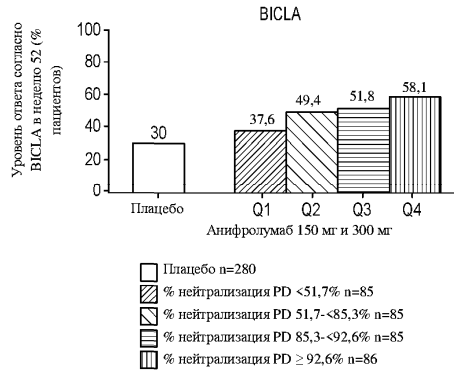
047082



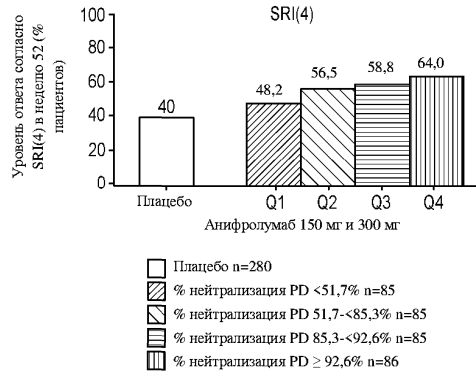
Фиг. 25С



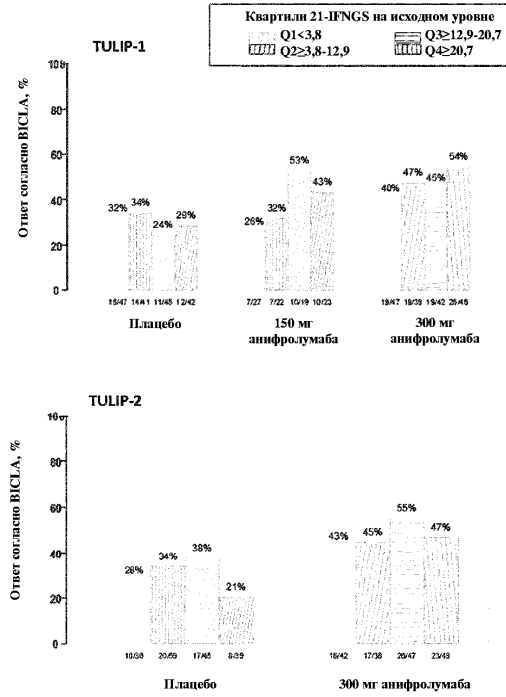
Фиг. 25D



Фиг. 26А



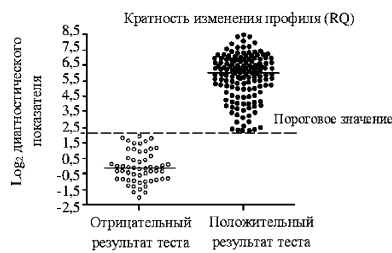
Фиг. 26В



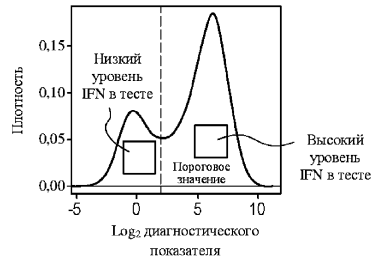
Фиг. 27

Название гена	Обозначение гена	ID генного зонда
Индукцируемый интерфероном альфа белок 27	IFI27	202411
Индукцируемый интерфероном альфа белок 6	IFI6	204415
Белок 2, содержащий домен с радикальным S-аденозилметионином	RSAD2	213797
Индукцируемый интерфероном белок 44	IFI44	214059
Белок 44, подобный белку, индуцируемому интерфероном	IFI44L	204439
Убиквитинспецифическая пептидаза 18	USP18	219211
Комплекс антигена 6 лимфоцитов, локус E	LY6E	202145
2,5-Олигоденилсинтетазы 1, 40/46 кДа	OAS1	202869
Связывающий сialовую кислоту Ig-подобный лектин 1, сialоадгезин	SIGLEC1	44673
Убиквитинподобный модификатор ISG15	ISG15	205483
Индукцируемый интерфероном белок с тетратрикопептидными повторами 1	IFIT1	203153
2'-5'-Олигоденилсинтетазы 3, 100 кДа	OAS3	218400
Домен Nest и RLD 5	HERC5	219863
Белок 1 устойчивости к миксовирусам (вирусу гриппа)	MX1	202086
Ассоциированный с лизосомами мембранный белок 3	LAMP3	205569
Белок 1 взаимодействия между клетками эпителия и стромы (молочная железа)	EPST11	227609
Индукцируемый интерфероном белок с тетратрикопептидными повторами 3	IFIT3	204747
2'-5'-Олигоденилсинтетазы 2, 69/71 кДа	OAS2	204972
Рецепторный (хемосенсорный) транспортный белок 4	RTP4	219684
Фосфолипидкрамблаза 1	PLSCR1	241916
ДНК-полимераза-транскрипированный белок 6	DNAPTP6	241812

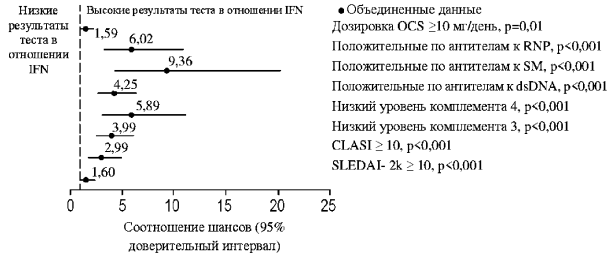
Фиг. 28



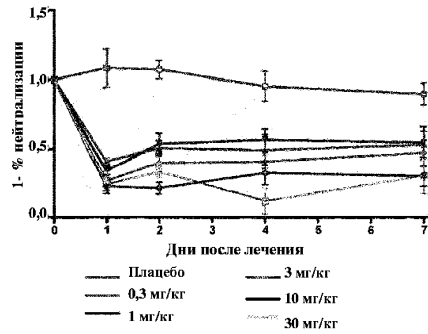
Фиг. 29А



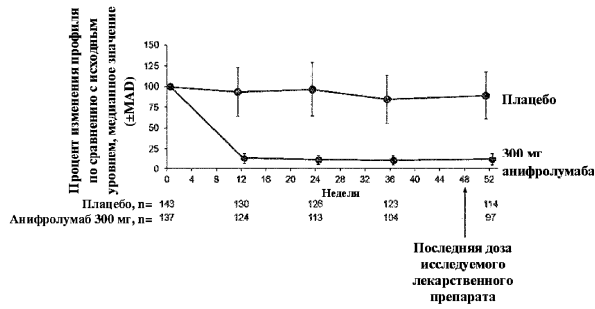
Фиг. 29В



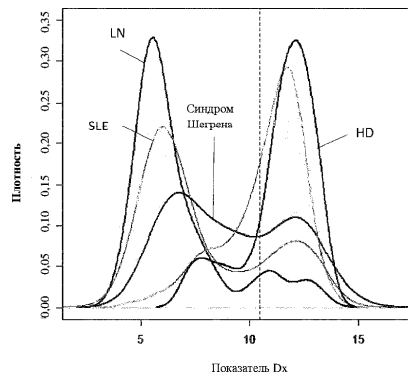
Фиг. 29С



Фиг. 30А



Фиг. 30В

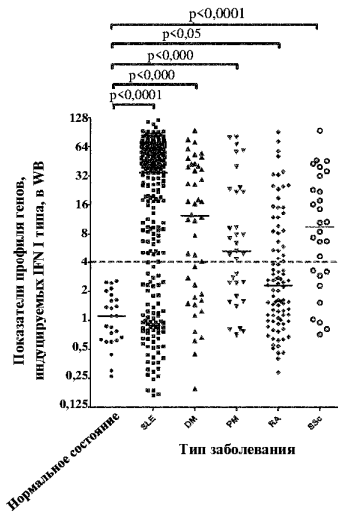


Фиг. 31А

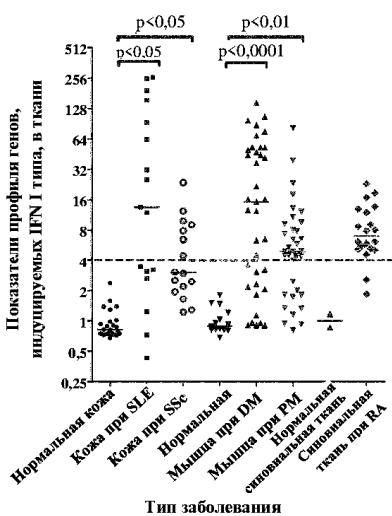




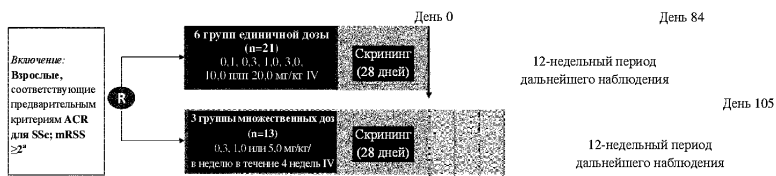
Фиг. 31В



Фиг. 32А

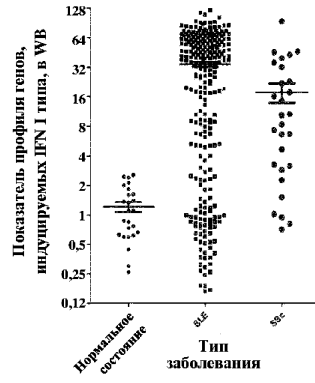


Фиг. 32В

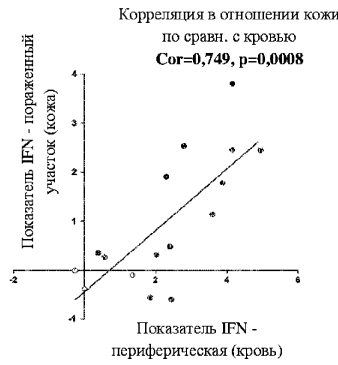


- 1 Основная цель: оценить безопасность и переносимость единичной и множественных IV повышающихся доз анифролумаба
- 2 Вторичная цель: оценить PK, иммуногенность, и PD анифролумаба

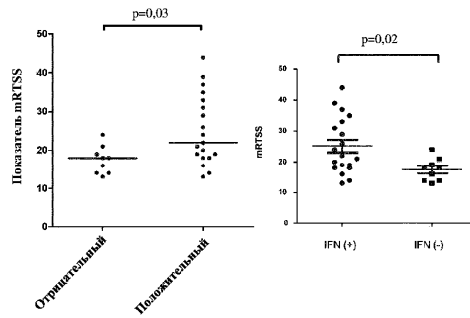
Фиг. 33



Фиг. 34А

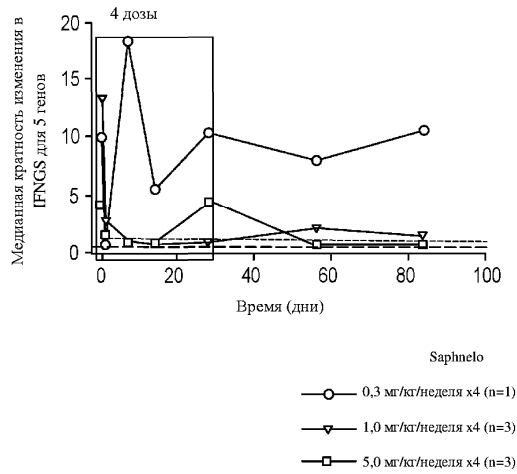


Фиг. 34В



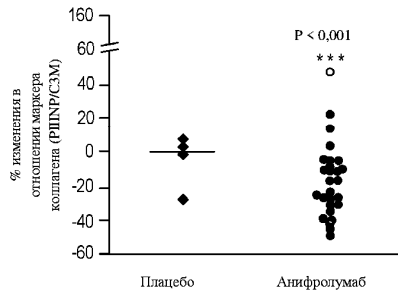
Фиг. 34С

Нейтрализация SD в отношении IFNGS



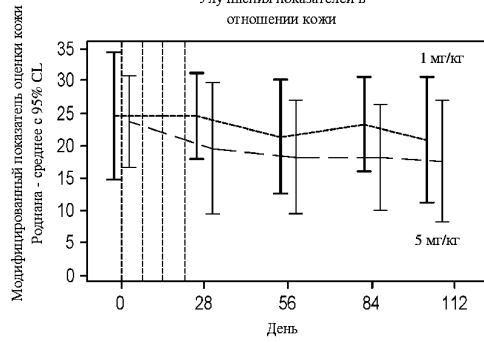
Фиг. 35

Модулирование отложений коллагена

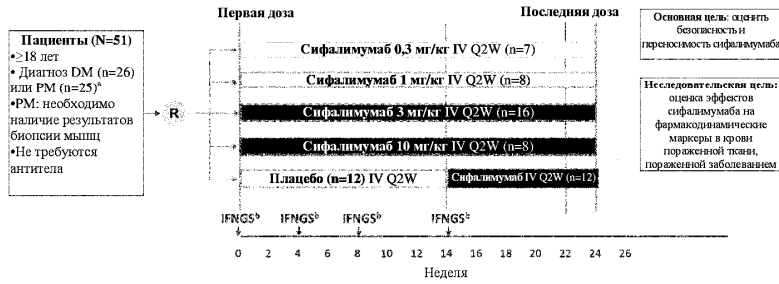


Фиг. 36А

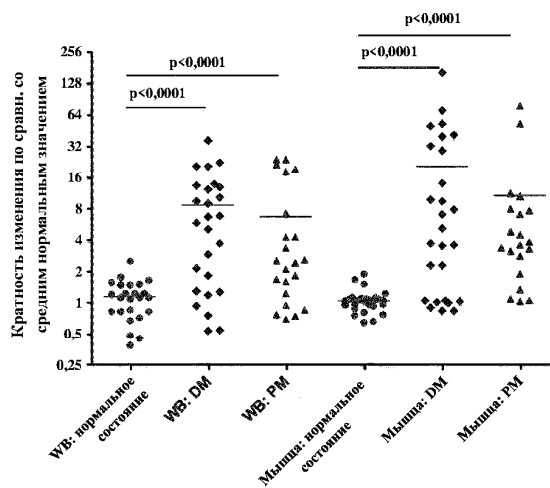
Улучшения показателей в отношении кожи



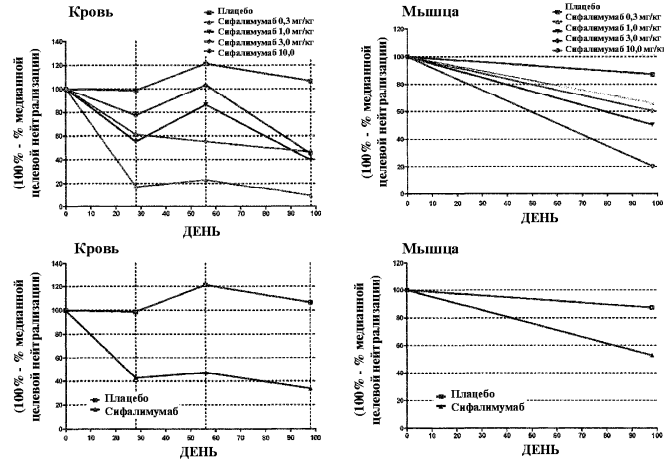
Фиг. 36В



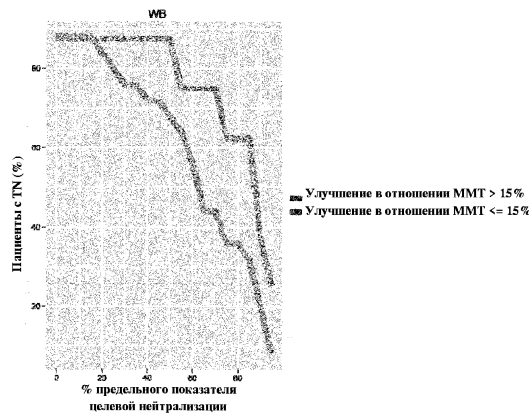
Фиг. 37



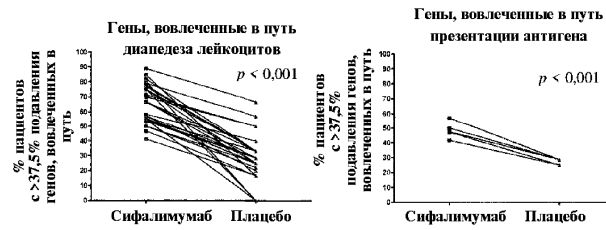
Фиг. 38



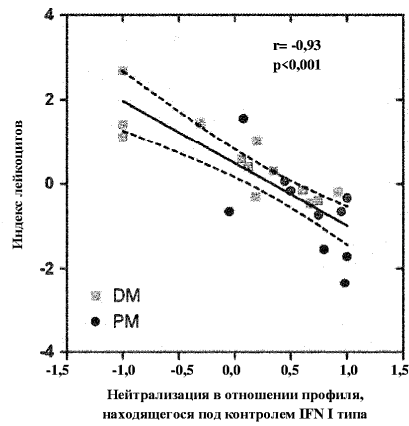
Фиг. 39



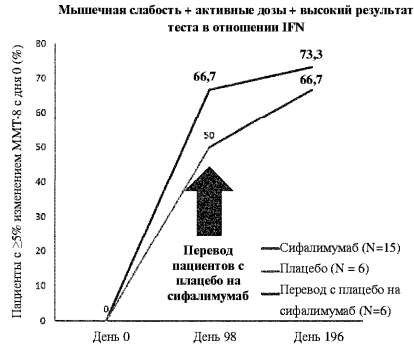
Фиг. 40А



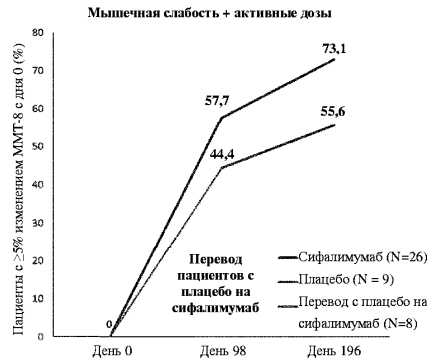
Фиг. 40В



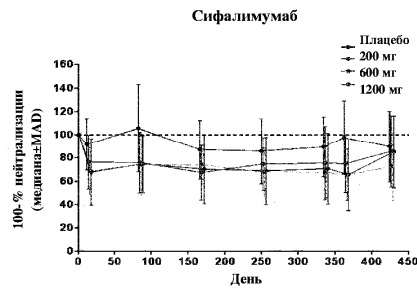
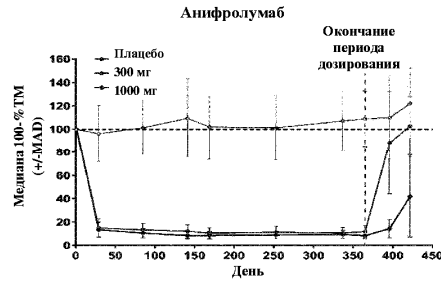
Фиг. 41



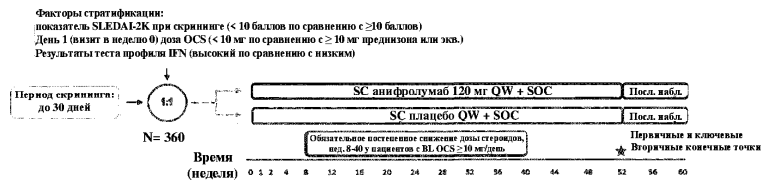
Фиг. 42А



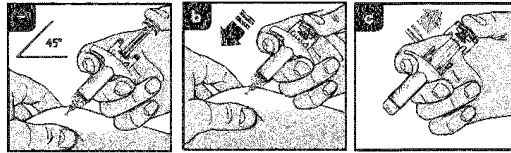
Фиг. 42В



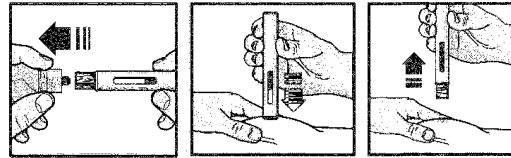
Фиг. 43



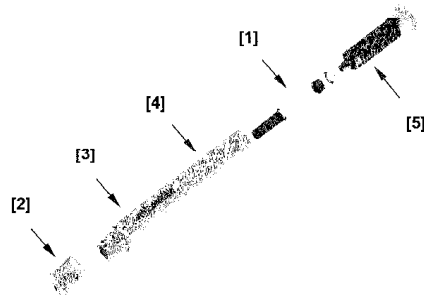
Фиг. 44А



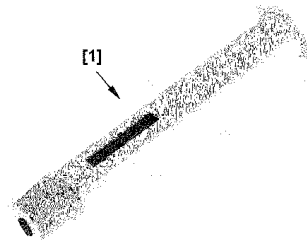
Фиг. 44В



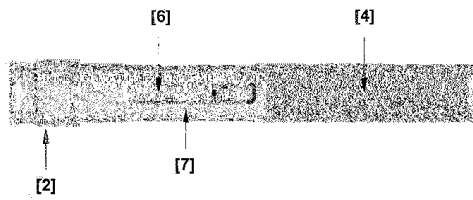
Фиг. 44С



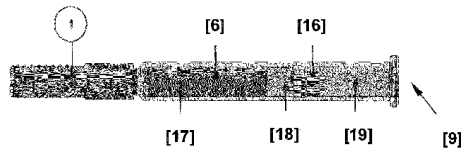
Фиг. 45А



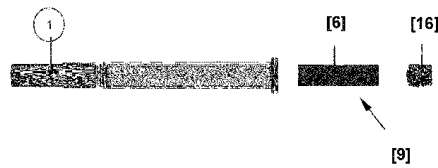
Фиг. 45В



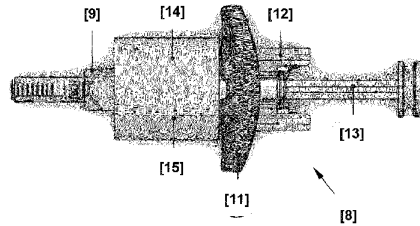
Фиг. 45С



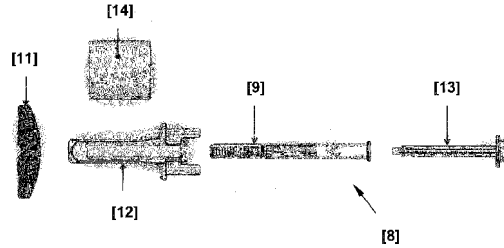
Фиг. 46А



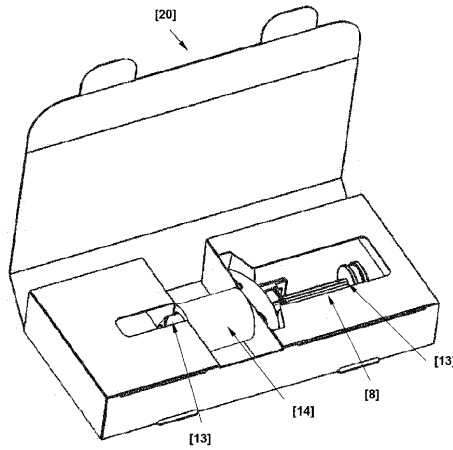
Фиг. 46В



Фиг. 46С



Фиг. 46D



Фиг. 47

Консенсуемая	EVQLVDSGAEVKKPKGSLKISCKGSGYIFTHYIAAVRQPPKGLKESNGILYFGDSIDIVSPSPQQQVITISADKSLTAY	80
SEQ ID NO: 1_anifro-VH	EVQLVDSGAEVKKPKGSLKISCKGSGYIFTHYIAAVRQPPKGLKESNGILYFGDSIDIVSPSPQQQVITISADKSLTAY	80
SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1	.....HWLA.....	56
SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2	.....ITVQSDIVYSPSPQQQ.....	31
SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2	.....	.....
SEQ ID NO: 10_anifro-HFC	.....	.....
SEQ ID NO: 11_anifro-HC	EVQLVDSGAEVKKPKGSLKISCKGSGYIFTHYIAAVRQPPKGLKESNGILYFGDSIDIVSPSPQQQVITISADKSLTAY	80
INH - anifro-HC	.....	80
Консенсуемая	LQWSSLKASDTAVYVCAHDEEGFDYWRGRLVTVSSASTKQPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLLVDFYFEPVTVSARIS	160
SEQ ID NO: 1_anifro-VH	LQWSSLKASDTAVYVCAHDEEGFDYWRGRLVTVSSASTKQPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLLVDFYFEPVTVSARIS	160
SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1	.....	136
SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2	.....	113
SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2	.....HDEEGFDY.....	62
SEQ ID NO: 10_anifro-HFC	.....ASTKQPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLLVDFYFEPVTVSARIS	43
SEQ ID NO: 11_anifro-HC	LQWSSLKASDTAVYVCAHDEEGFDYWRGRLVTVSSASTKQPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLLVDFYFEPVTVSARIS	160
INH - anifro-HC	LQWSSLKASDTAVYVCAHDEEGFDYWRGRLVTVSSASTKQPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLLVDFYFEPVTVSARIS	160
Консенсуемая	GALTSQVHTFPAVLQSGSLVLSLSSVTPSSSLGTQTYICVWHRKPSNTKVKRIVKPSCKNTHTCPKPAPEFEGGSPV	240
SEQ ID NO: 1_anifro-VH	GALTSQVHTFPAVLQSGSLVLSLSSVTPSSSLGTQTYICVWHRKPSNTKVKRIVKPSCKNTHTCPKPAPEFEGGSPV	240
SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1	.....	218
SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2	.....	191
SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2	.....	142
SEQ ID NO: 10_anifro-HFC	GALTSQVHTFPAVLQSGSLVLSLSSVTPSSSLGTQTYICVWHRKPSNTKVKRIVKPSCKNTHTCPKPAPEFEGGSPV	123
SEQ ID NO: 11_anifro-HC	GALTSQVHTFPAVLQSGSLVLSLSSVTPSSSLGTQTYICVWHRKPSNTKVKRIVKPSCKNTHTCPKPAPEFEGGSPV	240
INH - anifro-HC	GALTSQVHTFPAVLQSGSLVLSLSSVTPSSSLGTQTYICVWHRKPSNTKVKRIVKPSCKNTHTCPKPAPEFEGGSPV	240
Консенсуемая	FLPFPKPKDTLMTSRITPEVTVVWVSHEDHVKQSNVYGVVAVHAKTPEKRFQVNSVYRWVSLTVLHQQLNKGKVC	420
SEQ ID NO: 1_anifro-VH	FLPFPKPKDTLMTSRITPEVTVVWVSHEDHVKQSNVYGVVAVHAKTPEKRFQVNSVYRWVSLTVLHQQLNKGKVC	328
SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1	.....	290
SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2	.....	271
SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2	.....	222
SEQ ID NO: 10_anifro-HFC	FLPFPKPKDTLMTSRITPEVTVVWVSHEDHVKQSNVYGVVAVHAKTPEKRFQVNSVYRWVSLTVLHQQLNKGKVC	203
SEQ ID NO: 11_anifro-HC	FLPFPKPKDTLMTSRITPEVTVVWVSHEDHVKQSNVYGVVAVHAKTPEKRFQVNSVYRWVSLTVLHQQLNKGKVC	320
INH - anifro-HC	FLPFPKPKDTLMTSRITPEVTVVWVSHEDHVKQSNVYGVVAVHAKTPEKRFQVNSVYRWVSLTVLHQQLNKGKVC	320
Консенсуемая	CYVSNKALPASIEKTSKAGQPREPQVYVLPSPREHTKQVSLTCLVKGFPYSDIAVVESHGQPEINWKTTPVALDS	480
SEQ ID NO: 1_anifro-VH	CYVSNKALPASIEKTSKAGQPREPQVYVLPSPREHTKQVSLTCLVKGFPYSDIAVVESHGQPEINWKTTPVALDS	480
SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1	.....	370
SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2	.....	351
SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2	.....	302
SEQ ID NO: 10_anifro-HFC	CYVSNKALPASIEKTSKAGQPREPQVYVLPSPREHTKQVSLTCLVKGFPYSDIAVVESHGQPEINWKTTPVALDS	283
SEQ ID NO: 11_anifro-HC	CYVSNKALPASIEKTSKAGQPREPQVYVLPSPREHTKQVSLTCLVKGFPYSDIAVVESHGQPEINWKTTPVALDS	480
INH - anifro-HC	CYVSNKALPASIEKTSKAGQPREPQVYVLPSPREHTKQVSLTCLVKGFPYSDIAVVESHGQPEINWKTTPVALDS	480
Консенсуемая	DGSEFLYSKLTVDKSRAGQAVVSCSVVHEALHHPYQKSLSLSPK	447
SEQ ID NO: 1_anifro-VH	DGSEFLYSKLTVDKSRAGQAVVSCSVVHEALHHPYQKSLSLSPK	117
SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1	.....	5
SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2	.....	17
SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2	.....	8
SEQ ID NO: 10_anifro-HFC	DGSEFLYSKLTVDKSRAGQAVVSCSVVHEALHHPYQKSLSLSPK	348
SEQ ID NO: 11_anifro-HC	DGSEFLYSKLTVDKSRAGQAVVSCSVVHEALHHPYQKSLSLSPK	447
INH - anifro-HC	DGSEFLYSKLTVDKSRAGQAVVSCSVVHEALHHPYQKSLSLSPK	447

Фиг. 48

Консенсусная	ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFFAHYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSDFTLITIRLE	80
SEQ ID NO: 2_anifro-VK	ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFFAHYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSDFTLITIRLE	80
SEQ ID NO: 6_anifro-LCDR1	-----RASQSVSSSFFA-----	57
SEQ ID NO: 7_anifro-LCDR2	-----GASSRAT-----	30
SEQ ID NO: 8_anifro-LCDR3	-----	
SEQ ID NO: 09_anifro-LFc	-----	
SEQ ID NO: 12_anifro-LC	ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFFAHYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSDFTLITIRLE	80
Консенсусная	PEDFAVYYCQQYDSSAITFGQGRLEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNWFYPREAKVQHKVDNALQSGNS	160
SEQ ID NO: 2_anifro-VK	PEDFAVYYCQQYDSSAITFGQGRLEIK-----	160
SEQ ID NO: 6_anifro-LCDR1	-----	137
SEQ ID NO: 7_anifro-LCDR2	-----	110
SEQ ID NO: 8_anifro-LCDR3	-----QQYDSSAIT-----	71
SEQ ID NO: 09_anifro-LFc	-----RTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNWFYPREAKVQHKVDNALQSGNS	52
SEQ ID NO: 12_anifro-LC	PEDFAVYYCQQYDSSAITFGQGRLEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNWFYPREAKVQHKVDNALQSGNS	160
Консенсусная	QESVTEQDSKDSIYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	215
SEQ ID NO: 2_anifro-VK	-----	188
SEQ ID NO: 6_anifro-LCDR1	-----	12
SEQ ID NO: 7_anifro-LCDR2	-----	7
SEQ ID NO: 8_anifro-LCDR3	-----	9
SEQ ID NO: 09_anifro-LFc	QESVTEQDSKDSIYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	187
SEQ ID NO: 12_anifro-LC	QESVTEQDSKDSIYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	215

Фиг. 49

