

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490240 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.21

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

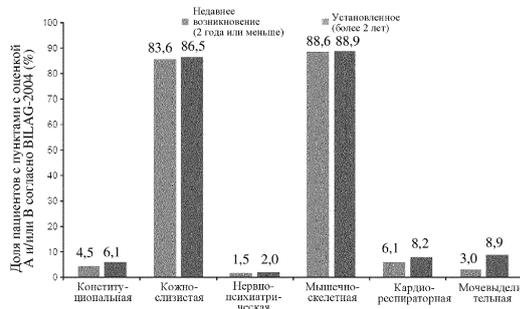
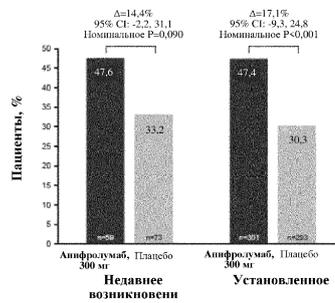
(22) Дата подачи заявки
2022.07.26

(54) ЛЕЧЕНИЕ ВОЛЧАНКИ

(31) 63/225,974; 63/254,663
(32) 2021.07.27; 2021.10.12
(33) US
(86) PCT/EP2022/070860
(87) WO 2023/006700 2023.02.02
(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Линдхольм Катарина (SE), Туммала
Раджендра (US), Махо Эммануэль
(GB)
(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)

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



A1

202490240

202490240

A1

ЛЕЧЕНИЕ ВОЛЧАНКИ

1. ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1.1. Системная красная волчанка (SLE)

[0001] 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 субъектов с заболеванием умеренной или тяжелой степени. Долгосрочный прогноз для многих субъектов остается неблагоприятным.

[0002] Существенной проблемой, ассоциированной с лечением SLE, являются неоднородные клинические проявления SLE¹. При SLE может поражаться любой орган, при этом чаще всего поражаются кожа, суставы и почки²⁻⁴. Неполный контроль заболевания приводит к прогрессирующему повреждению органов, ухудшению качества жизни и повышению смертности, при этом примерно у половины всех пациентов со SLE повреждение органов развивается в течение 10 лет после постановки диагноза^{5,6}. Остается потребность в медицинском вмешательстве, которое обеспечивает улучшение в отношении активности заболевания SLE во многих системах.

[0003] Клинические проявления SLE включают без ограничения конституциональные симптомы, алопецию, виды сыпи, серозит, артрит, нефрит, васкулит, лимфаденопатию, спленомегалию, гемолитическую анемию, когнитивную дисфункцию и другие варианты поражения нервной системы. Увеличение количества госпитализаций и проявлений побочных эффектов лекарственных препаратов, включая длительный прием кортикостероидов для перорального применения (OCS) и других иммуносупрессивных средств лечения, усугубляют бремя заболевания при SLE⁷⁻⁹.

[0004] Все средства терапии, используемые в настоящее время для лечения SLE, характеризуются хорошо известными профилями неблагоприятных эффектов, и существует медицинская потребность в идентификации новых целевых средств терапии, особенно средств, которые могут снизить потребность в кортикостероидах и цитотоксических средствах. На данный момент существует только 1 новое средство лечения (белимуаб) от SLE, одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) за примерно 50 лет, прошедших с тех пор, как гидроксихлорохин был одобрен для применения при дискоидной волчанке и SLE. Однако белимуаб одобрен не повсеместно, и его применение было ограниченным. Многие средства, применяемые в настоящее время для лечения SLE, такие как азатиоприн, циклофосфамид и мофетила микофенолат/микофеноловая кислота, не были одобрены для

лечения данного заболевания. Кроме того, все данные лекарственные средства имеют хорошо задокументированные проблемы с безопасностью и не эффективны у всех пациентов в отношении всех проявлений волчанки. Противомаларийные средства (например, гидроксихлорохин) и кортикостероиды можно использовать для контроля артралгии, артрита и видов сыпи. Другие средства лечения включают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID); анальгетики при лихорадке, артралгии и артрите и солнцезащитные кремы для местного применения для минимизации светочувствительности. Часто субъектам с заболеванием умеренной или тяжелой степени бывает трудно при постепенном снижении дозы полностью отказаться от кортикостероидов, которые вызывают длительную заболеваемость и могут способствовать ранней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний^{8,10}. Даже небольшие суточные дозы преднизона, составляющие от 5 до 10 мг, при длительном применении несут повышенные риски побочных эффектов, таких как катаракта, остеопороз и ишемическая болезнь сердца⁸.

[0005] Клиническая разработка нового лекарственного средства является длительным и дорогостоящим процессом с низкими шансами на успех. Что касается молекул, которые входят в фазу клинической разработки, то менее 10% в конечном итоге будут одобрены регуляторными органами в области здравоохранения¹¹. Кроме того, ранние стадии клинической разработки биотерапевтических средств намного дольше, чем ранние стадии разработки малых молекул.

[0006] Испытания фазы II проводят на небольшом количестве добровольцев, у которых имеется представляющее интерес заболевание. Их проводят для тестирования безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики. Испытание фазы II может обеспечить предварительные доказательства эффективности лекарственного средства. Тем не менее, небольшое количество участников и основные проблемы безопасности в рамках испытания фазы II обычно ограничивают его способность для установления эффективности. Испытание фазы III необходимо для демонстрации эффективности и безопасности клинического кандидата. Критически важно то, что многие клинические кандидаты, которые продемонстрировали многообещающие результаты в фазе II, не проходят фазу III. Более 90% новых терапевтических средств, входящих в испытания фазы I, отсеиваются в ходе клинической разработки, главным образом по причине недостаточной эффективности или безопасности. Вероятность успеха в фазе III после успешной фазы II составляет менее 50%¹².

[0007] Процесс разработки лекарственных средств особенно сложен в случае SLE. Это связано с тем, что SLE является особенно сложным и малоизученным заболеванием.

Не только наше понимание генетики SLE является недостаточным, но и наше понимание патогенеза большинства клинических проявлений все еще является относительно ограниченным по сравнению с другим заболеванием.

[0008] Сложность SLE ставит перед теми, кто хочет разработать новые терапевтические средства, проблему состоящую в том, что популяция пациентов характеризуется большой неоднородностью¹³. Это еще больше усложняет разработку протоколов клинических испытаний при SLE, например, в отношении выбора критериев включения и первичных и вторичных конечных точек. Дополнительно, трудно прогнозировать протекание заболевания у каждого пациента. Это неизбежно повышает фоновый шум, который снижает статистическую мощность испытания. Высокая частота ответа на плацебо ограничивает диапазон, в котором тестируемое новое лекарственное средство может демонстрировать сигнал эффективности, что еще больше затрудняет проведение клинических испытаний и интерпретацию их результатов.

[0009] Сложность разработки эффективных терапевтических средств для лечения SLE приводит к еще более высокой частоте неудач при разработке терапевтических средств в данной области в клинических испытаниях по сравнению с терапевтическими средствами для других показаний. Таким образом, разработка новых терапевтических средств для лечения SLE оказалась чрезвычайно сложной задачей. Существует много примеров клинических кандидатов, которые демонстрировали многообещающие результаты в фазе II, но не демонстрировали эффективность и/или безопасность в последующей фазе или испытаниях фазы III.

[0010] В отношении SLE остается неудовлетворенная клиническая потребность, особенно у пациентов, характеризующихся устойчивостью к традиционным иммуносупрессивным средствам терапии и иммуномодуляторам. Существует также подгруппа пациентов со SLE, у которых заболевание остается рефрактерным к существующим средствам лечения (рефрактерное заболевание, RD). Заболеваемость и смертность от активной SLE у таких пациентов остаются высокими, и поиск безопасных и эффективных средств терапии для них продолжается.

1.2. Стероиды

[0011] Глюкокортикоиды остаются основным средством лечения SLE, при этом дозы изменяются 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 степени

повреждения, при этом дозы от достаточно низких до умеренных также могут быть связаны с повышением степени повреждения.

[0012] Глюкокортикоиды являются наиболее часто применяемым средством терапии для пациентов со SLE, что обусловлено их иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами, которые обеспечивают снижение активности заболевания и предупреждение обострений. Вплоть до 80% пациентов со SLE подвергаются воздействию глюкокортикоидов, при этом большинство из них получают долгосрочное лечение. Хотя это может обеспечить краткосрочную эффективность, частое или поддерживающее применение средства терапии в виде глюкокортикоидов для перорального применения сопряжено со значительным бременем токсичности, которая может независимо способствовать заболеваемости и смертности и может отрицательно влиять на качество жизни, связанное с состоянием здоровья. Следовательно, необходимы новые, эффективные и долгосрочные средства лечения SLE, которые дадут возможность снизить общую активность заболевания и снизить применение глюкокортикоидов.

1.3. IFN типа I и анифролумаб

[0013] Анифролумаб (MEDI-546) представляет собой моноклональное антитело (mAb) на основе каппа-цепи иммуноглобулина G1 (IgG1κ) человека, направленное на субъединицу 1 рецептора интерферона типа I (IFNAR1). Он состоит из 2 идентичных легких цепей и 2 идентичных тяжелых цепей с общей молекулярной массой примерно 148 кДа. Анифролумаб ингибирует связывание IFN типа I с рецептором интерферона типа I (IFNAR) и ингибирует биологическую активность всех IFN типа I.

[0014] Интерфероны типа I (IFN) представляют собой цитокины, которые вовлечены в патогенез SLE, о чем свидетельствует обнаружение повышенной экспрессии IFN-стимулируемых генов у большинства пациентов со SLE. В испытании фазы 3 TULIP-2 анифролумаба у пациентов со SLE со степенью от умеренной до тяжелой ответ на лечение (оцененный с использованием комплексной оценки волчанки [BICLA] согласно Британской группе по оценке волчанки [BILAG]) был достигнут у значительно большего количества пациентов, получавших анифролумаб, по сравнению с плацебо в неделю 52¹⁴. Сходные результаты с этой комбинированной конечной точкой наблюдали в испытаниях в фазе 2 MUSE и фазе 3 TULIP-1^{15,16}.

1.4. Вывод

[0015] Существует большая неудовлетворенная потребность в средстве терапии SLE с лучшим профилем эффективности и безопасности, чем доступные в настоящее время средства терапии^{17,18}. Как описано выше, были предложены и подвергнуты клиническим испытаниям большое количество и широкий спектр различных биологических препаратов,

но в данных испытаниях не были достигнуты клинически значимые конечные точки в базовых исследованиях. Для многих предложенных терапевтических средств первоначальная перспектива, существующая в фазе II, не преобразовалась в значительный и значимый клинический эффект в последующих базовых клинических испытаниях фазы III. Кроме того, существует потребность в терапии SLE, которая была бы эффективной в отношении многих доменов органов. Кроме того, даже одобренные методы лечения SLE не позволяют снизить дозу стероидов у многих пациентов. Существует также подгруппа пациентов с рефрактерным заболеванием, т. е. у которых имеется SLE со степенью от умеренной до тяжелой, несмотря на лечение стандартными средствами терапии. Таким образом, остается потребность в безопасном и эффективном средстве лечения SLE, для которого доказано наличие клинически благоприятного эффекта, например, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании фазы III¹⁹.

[0016] Настоящее изобретение позволяет решить одну или несколько из вышеупомянутых проблем.

2. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] Настоящее изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1), где посредством способа снижают активность SLE у субъекта по сравнению с активностью SLE у субъекта до лечения ингибитором IFNAR1, и где субъект получил предшествующее лечение одним или несколькими иммуномодуляторами до введения ингибитора IFNAR1.

[0018] Настоящее изобретение также относится к способу идентификации субъекта в качестве подходящего для лечения ингибитором IFNAR1, при этом способ включает идентификацию субъекта в качестве получавшего предшествующее лечение одним или несколькими иммуномодуляторами до введения ингибитора IFNAR1 и введение субъекту ингибитора IFNAR1.

[0019] Настоящее изобретение также относится к способу лечения SLE у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту ингибитора IFNAR1, где посредством способа снижают активность SLE у субъекта по сравнению с активностью SLE у субъекта до лечения ингибитором IFNAR1, и где у субъекта имеется тяжелая, установленная и/или рефрактерная SLE.

[0020] Настоящее изобретение подтверждается, среди прочего, данными, представленными в данном документе впервые и полученными в результате двух многоцентровых многонациональных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний фазы III (NCT02446899 и NCT02962960),

которые демонстрируют, что ингибитор IFNAR1 (анифролумаба) обеспечивает лечение SLE у пациентов, которые ранее получали лечение одним или несколькими биологическими препаратами-иммуномодуляторами, при этом заболевание SLE у субъекта не контролировалось. Лечение анифролумабом более эффективно у этих пациентов по сравнению с пациентами, не получавшими биологические препараты. Настоящее изобретение также подтверждается данными, представленными в данном документе впервые и демонстрирующими, что ингибитор IFNAR1 обеспечивает лечение SLE у субъектов, у которых имеется SLE со степенью от умеренной до тяжелой, несмотря на стандартную терапию (т. е. рефрактерное заболевание).

3. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: распределение показателей по IFN

Фиг. 2: предыдущее применение биологических иммуномодуляторов

[0021] **Фиг. 2А:** противоопухолевые и иммуномодулирующие средства. **Фиг. 2А:** костно-мышечная система. Процентные доли представлены на основе данных от всех пациентов в полном наборе анализа в пределах соответствующей группы исследования и лечения. Все лекарственные препараты кодируются с использованием WHO-DD версии 2019SEP01 В3. Предыдущее применение: дата окончания наступает до введения дозы исследуемого продукта (анифролумаба) в день 1. Биологические иммуномодуляторы идентифицируются с использованием (уровень 4 АТС, и предпочтительным термином является: L04AA = селективные иммуносупрессанты, за исключением предпочтительных терминов МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ, МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА ГИДРОХЛОРИД, МИКОФЕНОЛАТ НАТРИЯ, МИКОФЕНОЛАТНАЯ КИСЛОТА, АПРЕМИЛАСТ, БАРИЦИТИНИБ, ИГУРАТИМОД и ЛЕФЛУНОМИД) или (уровень 3 АТС: L01X = ДРУГИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА) или (предпочтительные термины: АДАЛИМУМАБ, БЛИСИБИМОД, ЭТАНЕРЦЕПТ, ИНФЛИКСИМАБ, РОНТАЛИЗУМАБ, СИФАЛИМУМАБ, ТАБАЛУМАБ и УСТЕНКИНУМАБ). Пул фазы III включает исследование 04 (D3461C00004) и исследование 05 (D3461C00005) (за исключением группы, получавшей 150 мг, из исследования 05). АТС – анатомо-терапевтическо-химическая система классификации; N – число пациентов в группе лечения; WHO-DD – словарь лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

Фиг. 3: исходные демографические данные, характеристики заболевания и средства лечения SLE у пациентов со SLE, получавших биологические препараты и не получавших биологические препараты, объединенные из испытаний TULIP-1 и TULIP-2

[0022] Исходные демографические данные, характеристики заболевания и средства лечения SLE, отличные от биологических препаратов, в целом были сходными между группами.

Фиг. 4: форест-график конечных точек эффективности у пациентов со SLE, получавших биологические препараты и не получавших биологические препараты, по данным, объединенным из испытаний TULIP-1 и TULIP-2

[0023] Анифролумаб ассоциировался с большими различиями в лечении по сравнению с плацебо (Δ) у пациентов, получавших биологические препараты, по сравнению с пациентами, не получавшими биологические препараты, по конечным точкам, включая ответ согласно BICLA ($\Delta=19,4$ по сравнению с $\Delta=16,6$), ответ, соответствующий SRI(4) ($\Delta=25,3$ по сравнению с $\Delta=9,1$), и постепенные снижения доз GC для перорального применения ($\Delta=24,7$ по сравнению с $\Delta=17,5$).

Фиг. 5: частота ответа согласно BICLA в неделю 52 при предыдущем применении абатацепта, подход со стратификацией данных на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля

[0024] **Фиг. 5А:** предыдущее применение абатацепта. **Фиг. 5В:** без предыдущего применения абатацепта. Исходный уровень определяют в виде последнего измерения перед рандомизацией и введением дозы исследуемого продукта в день 1. Пул фазы III включает исследование 04 (D3461C00004) и исследование 05 (D3461C00005) (за исключением группы, получавшей 150 мг, из исследования 05). Ответ согласно BICLA определяют как снижение всех исходных оценок А и В по BILAG-2004 и отсутствие ухудшения в других системах органов, отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем в SLEDAI-2К и отсутствие увеличения PGA на 0,030 балла или больше по 3-балльной шкале VAS по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, получавшие лечение лекарственным препаратом для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение, а также те, кто прекратил применение исследуемого продукта (анифролумаба), считаются не восприимчивыми к лечению. Доли восприимчивых/невосприимчивых (процентные доли), различие в оценках и ассоциированный 95% CI рассчитывают с использованием подхода со стратификацией данных на основе метода СМН, при этом факторы стратификации являются следующими: оценка по SLEDAI-2К при скрининге, доза OCS в день 1 и результат теста для определения

профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I, при скрининге. В объединенный анализ для исследования добавляют дополнительный фактор стратификации (исследование 04 по сравнению с исследованием 05). Представленные номинальные р-значения основаны на этой модели СМН. Предыдущее применение: дата окончания терапии наступает до введения дозы исследуемого продукта в день 1.

Фиг. 6: частота ответа согласно BICLA в неделю 52 при предыдущем применении белимумаба, подход со стратификацией данных на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля

[0025] Фиг. 6А: предыдущее применение белимумаба. **Фиг. 6В:** без предыдущего применения белимумаба. Исходный уровень определяют в виде последнего измерения перед рандомизацией и введением дозы исследуемого продукта в день 1. Пул фазы III включает исследование 04 (D3461C00004) и исследование 05 (D3461C00005) (за исключением группы, получавшей 150 мг, из исследования 05). Ответ согласно BICLA определяют как снижение всех исходных оценок А и В по BILAG-2004 и отсутствие ухудшения в других системах органов, отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем в SLEDAI-2K и отсутствие увеличения PGA на 0,030 балла или больше по 3-балльной шкале VAS по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, получавшие лечение лекарственным препаратом для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение, а также те, кто прекратил применение исследуемого продукта (анифролумаба), считаются не восприимчивыми к лечению. Доли восприимчивых/невосприимчивых (процентные доли), различие в оценках и ассоциированный 95% CI рассчитывают с использованием подхода со стратификацией данных на основе метода СМН, при этом факторы стратификации являются следующими: оценка по SLEDAI-2K при скрининге, доза OCS в день 1 и результат теста для определения профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I, при скрининге. В объединенный анализ для исследования добавляют дополнительный фактор стратификации (исследование 04 по сравнению с исследованием 05). Представленные номинальные р-значения основаны на этой модели СМН. Предыдущее применение: дата окончания терапии наступает до введения дозы исследуемого продукта в день 1.

Фиг. 7: частота ответа согласно BICLA в неделю 52 при предыдущем применении эспратузумаба, подход со стратификацией данных на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля

[0026] Фиг. 7А: предыдущее применение эспратузумаба. **Фиг. 7В:** без предыдущего применения эспратузумаба. Исходный уровень определяют в виде последнего измерения перед рандомизацией и введением дозы исследуемого продукта в день 1. Пул фазы III

включает исследование 04 (D3461C00004) и исследование 05 (D3461C00005) (за исключением группы, получавшей 150 мг, из исследования 05). Ответ согласно BICLA определяют как снижение всех исходных оценок А и В ВІLAG-2004 и отсутствие ухудшения в других системах органов, отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем в SLEDAI-2K и отсутствие увеличения PGA на 0,030 балла или больше по 3-балльной шкале VAS по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, получавшие лечение лекарственным препаратом для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение, а также те, кто прекратил применение исследуемого продукта (анифролумаба), считаются не восприимчивыми к лечению. Доли восприимчивых/невосприимчивых (процентные доли), различие в оценках и ассоциированный 95% CI рассчитывают с использованием подхода со стратификацией данных на основе метода CMH, при этом факторы стратификации являются следующими: оценка по SLEDAI-2K при скрининге, доза OCS в день 1 и результат теста для определения профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I, при скрининге. В объединенный анализ для исследования добавляют дополнительный фактор стратификации (исследование 04 по сравнению с исследованием 05). Представленные номинальные р-значения основаны на этой модели CMH. Предыдущее применение: дата окончания терапии наступает до введения дозы исследуемого продукта в день 1.

Фиг. 8: частота ответа согласно BICLA в неделю 52 при предыдущем применении ритуксимаба, подход со стратификацией данных на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля

[0027] Фиг. 8А: предыдущее применение ритуксимаба. **Фиг. 8В:** без предыдущее применения ритуксимаба. Исходный уровень определяют в виде последнего измерения перед рандомизацией и введением дозы исследуемого продукта в день 1. Пул фазы III включает исследование 04 (D3461C00004) и исследование 05 (D3461C00005) (за исключением группы, получавшей 150 мг, из исследования 05). Ответ согласно BICLA определяют как снижение всех исходных оценок А и В ВІLAG-2004 и отсутствие ухудшения в других системах органов, отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем в SLEDAI-2K и отсутствие увеличения PGA на 0,030 балла или больше по 3-балльной шкале VAS по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, получавшие лечение лекарственным препаратом для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение, а также те, кто прекратил применение исследуемого продукта (анифролумаба), считаются не восприимчивыми к лечению. Доли восприимчивых/невосприимчивых (процентные доли), различие в оценках и ассоциированный 95% CI рассчитывают с использованием подхода со стратификацией

данных на основе метода СМН, при этом факторы стратификации являются следующими: оценка по SLEDAI-2К при скрининге, доза OCS в день 1 и результат теста для определения профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I, при скрининге. В объединенный анализ для исследования добавляют дополнительный фактор стратификации (исследование 04 по сравнению с исследованием 05). Представленные номинальные р-значения основаны на этой модели СМН. Предыдущее применение: дата окончания терапии наступает до введения дозы исследуемого продукта в день 1.

Фиг. 9: частота ответа согласно BICLA в неделю 52 при предыдущем применении сифалимумаба, подход со стратификацией данных на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля

[0028] Фиг. 9А: предыдущее применение сифалимумаба. **Фиг. 9В:** без предыдущего применения сифалимумаба. Исходный уровень определяют в виде последнего измерения перед рандомизацией и введением дозы исследуемого продукта в день 1. Пул фазы III включает исследование 04 (D3461C00004) и исследование 05 (D3461C00005) (за исключением группы, получавшей 150 мг, из исследования 05). Ответ согласно BICLA определяют как снижение всех исходных оценок А и В BILAG-2004 и отсутствие ухудшения в других системах органов, отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем в SLEDAI-2К и отсутствие увеличения PGA на 0,030 балла или больше по 3-балльной шкале VAS по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, получавшие лечение лекарственным препаратом для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение, а также те, кто прекратил применение исследуемого продукта (анифролумаба), считаются не восприимчивыми к лечению. Доли восприимчивых/невосприимчивых (процентные доли), различие в оценках и ассоциированный 95% CI рассчитывают с использованием подхода со стратификацией данных на основе метода СМН, при этом факторы стратификации являются следующими: оценка по SLEDAI-2К при скрининге, доза OCS в день 1 и результат теста для определения профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I, при скрининге. В объединенный анализ для исследования добавляют дополнительный фактор стратификации (исследование 04 по сравнению с исследованием 05). Представленные номинальные р-значения основаны на этой модели СМН. Предыдущее применение: дата окончания терапии наступает до введения дозы исследуемого продукта в день 1.

Фиг. 10: частота ответа согласно BICLA в неделю 52 при предыдущем применении табалумаба, подход со стратификацией данных на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля

[0029] Фиг. 10А: предыдущее применение табалумаба. **Фиг. 10В:** без предыдущего применения табалумаба. Исходный уровень определяют в виде последнего измерения перед рандомизацией и введением дозы исследуемого продукта в день 1. Пул фазы III включает исследование 04 (D3461C00004) и исследование 05 (D3461C00005) (за исключением группы, получавшей 150 мг, из исследования 05). Ответ согласно BICLA определяют как снижение всех исходных оценок А и В BILAG-2004 и отсутствие ухудшения в других системах органов, отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем в SLEDAI-2K и отсутствие увеличения PGA на 0,030 балла или больше по 3-балльной шкале VAS по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, получавшие лечение лекарственным препаратом для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение, а также те, кто прекратил применение исследуемого продукта (анифролумаба), считаются не восприимчивыми к лечению. Доли восприимчивых/невосприимчивых (процентные доли), различие в оценках и ассоциированный 95% CI рассчитывают с использованием подхода со стратификацией данных на основе метода CMH, при этом факторы стратификации являются следующими: оценка по SLEDAI-2K при скрининге, доза OCS в день 1 и результат теста для определения профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I, при скрининге. В объединенный анализ для исследования добавляют дополнительный фактор стратификации (исследование 04 по сравнению с исследованием 05). Представленные номинальные р-значения основаны на этой модели CMH. Предыдущее применение: дата окончания терапии наступает до введения дозы исследуемого продукта в день 1.

Фиг. 11: частота ответа согласно BICLA в неделю 52 при предыдущем применении ингибиторов TNF, подход со стратификацией данных на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля

[0030] Фиг. 11А: предыдущее применение ингибиторов TNF. **Фиг. 11В:** без предыдущего применения ингибиторов TNF. Исходный уровень определяют в виде последнего измерения перед рандомизацией и введением дозы исследуемого продукта в день 1. Пул фазы III включает исследование 04 (D3461C00004) и исследование 05 (D3461C00005) (за исключением группы, получавшей 150 мг, из исследования 05). Ответ согласно BICLA определяют как снижение всех исходных оценок А и В BILAG-2004 и отсутствие ухудшения в других системах органов, отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем в SLEDAI-2K и отсутствие увеличения PGA на 0,030 балла или больше

по 3-балльной шкале VAS по сравнению с исходным уровнем. Субъекты, получавшие лечение лекарственным препаратом для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение, а также те, кто прекратил применение исследуемого продукта (анифролумаба), считаются не восприимчивыми к лечению. Доли восприимчивых/невосприимчивых (процентные доли), различие в оценках и ассоциированный 95% CI рассчитывают с использованием подхода со стратификацией данных на основе метода CMH, при этом факторы стратификации являются следующими: оценка по SLEDAI-2K при скрининге, доза OCS в день 1 и результат теста для определения профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I, при скрининге. В объединенный анализ для исследования добавляют дополнительный фактор стратификации (исследование 04 по сравнению с исследованием 05). Представленные номинальные р-значения основаны на этой модели CMH. Предыдущее применение: дата окончания терапии наступает до введения дозы исследуемого продукта в день 1. Ингибиторы TNF идентифицированы с использованием предпочтительных терминов: адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб.

Фиг. 12: безопасность у пациентов со SLE, получавших биологические препараты и не получавших биологические препараты, по данным, объединенным из испытаний TULIP-1 и TULIP-2

[0031] Частота возникновения серьезных нежелательных явлений была выше у пациентов, получавших биологические препараты, по сравнению с пациентами, не получавшими биологические препараты, анифролумабом и плацебо.

Фиг. 13: профили зависимости средней концентрации анифролумаба в сыворотке крови от времени

[0032] **Фиг. 13А:** исследование MI-CP180 у SSc – профили зависимости средней концентрации анифролумаба в сыворотке крови от времени после однократной дозы для введения 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. 13В:** исследование 06 у здоровых добровольцев – профили зависимости средней концентрации анифролумаба в сыворотке крови от времени после однократной дозы для SC и IV введения. Образцы с фактическим временем сбора, отклоняющимся от номинального времени сбора на более 10%, исключали из расчета среднего значения. IV – внутривенный; N – число субъектов; SC – подкожный.

Фиг. 14: схема исследования и результаты исследования 08

[0033] **Фиг. 14А:** схема исследования фазы II анифролумаба для SC введения с участием пациентов со SLE. В исследовании 08 (NCT02962960) оценивали эффект двух доз

анифролумаба раз в две недели. **Фиг. 14В:** изменение средней концентрации анифролумаба в сыворотке крови с течением времени. **Фиг. 14С:** осуществляемая анифролумабом нейтрализация профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I.

Фиг. 15: рассчитанные медианное соотношение AUC (SC/IV)

[0034] **Фиг. 15А:** рассчитанное медианное соотношение AUC (SC/IV) на протяжении недель 0-52 для различных доз для SC введения. Рассчитанное медианное соотношение AUC (SC/IV), основанное на расчетной 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 каждые 7 дней (QW); дозу IV вводят один раз каждые 4 недели (Q4W) в дозе, составляющей 300 мг. На основании AUC обе дозы и 90 и 105 мг SC QW, по-видимому, сходны с 300 мг IV. **Фиг. 15В:** рассчитанное медианное соотношение AUC (SC/IV) для доз 90 мг и 105 мг SC QW. Рассчитанное медианное соотношение AUC (SC/IV), основанное на расчетной биологической доступности, являющейся на ~7% ниже, чем биологическая доступность, рассчитанная по данным исследования 06, на протяжении недель 0-52, где доза для подкожного введения представляет собой либо 90 мг SC QW, либо 105 мг SC.

Фиг. 16: изменение концентрации анифролумаба с течением времени при разных дозах

[0035] **Фиг. 16А:** график, демонстрирующий (рассчитанные) остаточные концентрации анифролумаба в плазме крови пациента, которому вводили (i) 105 мг анифролумаба подкожно один раз каждые 7 дней (прямая линия); (ii) 300 мг анифролумаба внутривенно один раз каждые 4 недели (нижняя пунктирная линия) или (ii) 1000 мг анифролумаба внутривенно один раз каждые 4 недели (верхняя пунктирная линия). Затемненная область представляет собой область между 5-ым и 95-ым перцентилями для дозы 300 мг IV Q4W. **Фиг. 16В:** остаточная концентрация анифролумаба у субъектов со SLE с высоким значением IFNGS. Рассчитанные остаточные концентрации анифролумаба в плазме крови у пациентов с высоким значением 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. Исходя из остаточной концентрации, прогнозировали, что обе дозы, и 90 и 105 мг SC QW, будут характеризоваться более высокими уровнями PD-параметра, представляющего собой подавление, чем в случае 300 мг IV.

Фиг. 17: положительное соотношение уровня воздействия и ответа согласно BICLA, наблюдаемое в TULIP 1 и TULIP 2 у пациентов с высоким значением IFNGS

[0036] **Фиг. 17А:** TULIP I, в случае плацебо, 150 мг и 300 мг анифролумаба. **Фиг. 17В:** TULIP II, в случае плацебо и 300 мг.

Фиг. 18: ответ согласно BICLA в зависимости от дозы

[0037] **Фиг. 18А:** кривая зависимости ответа от дозы для вероятности соответствия критериям ответа согласно BICLA (у пациентов с высоким значением IFNGS) в зависимости от C_{ave} анифролумаба в течение 52 недель, демонстрирующая прогнозируемое среднее значение (серая линия) и 95% доверительный интервал (CI) (заштрихованная область). Пациенты сгруппированы по дозе (150 мг, n=62; 300 мг, n=242; и 1000 мг). **Фиг. 18В:** прогнозируемые PK и эффективность для разных доз для SC введения. Вероятность соответствия BICLA (у пациентов с высоким значением IFNGS) в случае доз для подкожного введения раз в неделю, начиная с 105 мг и до 150 мг. Получение данных предполагает отсутствие случаев задержки/прекращения введения дозы.

Фиг. 19: значения C_{trough} после инъекции в бедро по сравнению с инъекцией в область живота

[0038] **Фиг. 19А:** введение 150 мг SC Q2W. **Фиг. 19В:** введение 300 мг SC Q2W.

Фиг. 20: прогнозирование воздействия на основании 81-87% биологической доступности и предварительного моделирования PK

[0039] Соотношение средней C_{ave} анифролумаба, прогнозируемое для дозы 90-150 мг SC QW и дозы 300 мг Q4W на основании предварительного моделирования PK и допущений в отношении биологической доступности.

Фиг. 21: C_{ave} анифролумаба в течение 52 недель у пациентов с высоким значением IFNGS для разных доз для SC и IV введения

[0040] **Фиг. 21А:** введение 105 мг SC QW. **Фиг. 21В:** введение 120 мг SC QW. **Фиг. 21С:** наложение с данными для дозы 1000 мг IV Q4W.

Фиг. 22: медианное соотношение C_{ave} для введения SC QW и введения 300 мг IV Q4W.

[0041] **Фиг. 22А:** предполагаемая биологическая доступность 81%. **Фиг. 22В:** предполагаемая биологическая доступность 70%.

Фиг. 23: средняя концентрация анифролумаба относительно частоты возникновения опоясывающего герпеса

[0042] Частота возникновения опоясывающего герпеса (%) у пациентов в исследовании 1013, получающих плацебо, 300 мг IV анифролумаба или 1000 мг IV анифролумаба.

Фиг. 24: исходные демографические данные, характеристики заболевания SLE и средства лечения по данным, объединенным из испытаний TULIP-1 и TULIP-2

[0043] **Фиг. 24А:** исходные демографические данные по данным, объединенным из TULIP-1 и TULIP-2. **Фиг. 24В:** исходные характеристики заболевания по данным, объединенным из TULIP-1 и TULIP-2. **Фиг. 24С:** исходные средства лечения SLE по

данным, объединенным из TULIP-1 и TULIP-2. Пациенты с установленным заболеванием по сравнению с пациентами с недавно возникшим заболеванием с большей вероятностью характеризовались высоким профилем экспрессии генов, индуцированных IFN (IFNGS) (83,5% по сравнению с 78,8%), были положительными по антителам к dsDNA (45,6% по сравнению с 38,6%) и характеризовались низким уровнем компонента 4 системы комплемента (C4) (24,7% по сравнению с 16,7%), характеризовались наличием 1 или больше пунктов с оценкой А согласно BILAG-2004 (49,7% по сравнению с 43,9%) и характеризовались более высокой средней общей оценкой по SDI (0,7 по сравнению с 0,1). Пациенты с установленным заболеванием по сравнению с пациентами с недавно возникшим заболеванием с большей вероятностью получали глюкокортикоиды (GC) для перорального применения (83,2% по сравнению с 76,5%) и/или иммуносупрессанты (49,8% по сравнению с 40,9%), но не противомаларийные средства (69,5% по сравнению с 78,0%). С – комплемент; CLASI – индекс распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки; PGA – общая оценка, осуществляемая врачом; SD – стандартное отклонение; SDI – индекс повреждения согласно SLICC/ACR. IST – иммуносупрессанты. ^a Иммуносупрессанты: азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловая кислота и мизорибин.

Фиг. 25: лечение анифролумабом установленного заболевания

[0044] **Фиг. 25А:** доля пациентов с ответом согласно BICLA в неделю 52 в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2. **Фиг. 25В:** оценки поражения органов согласно BILAG-2004 на исходном уровне в зависимости от продолжительности заболевания. Результаты пациентов основаны на результатах всех пациентов в соответствующей группе заболевания и продолжительности заболевания, которые получали либо лечение анифролумабом в дозе 300 мг, либо плацебо. Домены органов (желудочно-кишечный, офтальмологический, гематологический) не были включены в график, поскольку 1% пациентов в каждой группе продолжительности заболевания имел оценку А или В согласно BILAG-2004. Объединение фазы 3 включает результаты из TULIP-1 и TULIP-2 (исключая группу 150 мг анифролумаба из TULIP-1).

Фиг. 26: форест-график ответа согласно BICLA в соответствии со стандартной терапией на исходном уровне у пациентов со SLE в TULIP-1 и TULIP-2

[0045] BICLA – комплексная оценка волчанки согласно BILAG; CI – доверительный интервал; GC – глюкокортикоид; IFNGS – профиль экспрессии генов, индуцированных интерфероном; n – число пациентов, восприимчивых к лечению; N – число пациентов в группе; PGA – общая оценка, осуществляемая врачом. Необходимый ответ согласно BICLA: сокращение всех оценок А по BILAG-2004 на исходном уровне или 2 или больше

новых оценок B0 по BILAG-2004; отсутствие увеличения оценки по SLEDAI-2K по сравнению с исходным уровнем; отсутствие увеличения оценки по PGA на 0,3 балла или больше по сравнению с исходным уровнем; отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение, и отсутствие прекращения приема исследуемого продукта. Частоты ответа, различия в частотах ответа и ассоциированные с ними 95% CI были рассчитаны с использованием метода Кохрана-Мантеля-Хензеля со стратификацией данных, при этом факторы стратификации представляли собой оценку по SLEDAI-2K при скрининге (менее 10 по сравнению с 10 или больше), исходную дозировку GC для перорального применения (менее 10 по сравнению с 10 или больше мг/сутки преднизона или эквивалента), статус IFNGS (высокий или низкий) и исследование. ^aПреднизон или эквивалент. ^bИммуносупрессанты представляли собой 1 или больше из азатиоприна, метотрексата, микофенолата или микофеноловой кислоты.

Фиг. 27: устройство для доставки

[0046] Анифролумаб вводят с помощью устройства для инъекций [1] [9], такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (фиг. 27A) или автоинъектор (AI) (фиг. 27B).

Фиг. 28: автоинъектор

[0047] Автоинъектор для введения анифролумаба, его функциональный вариант в разобранном виде (фиг. 28A), собранный (фиг. 28B) и заполненный лекарственным веществом (фиг. 28C).

Фиг. 29: предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями

[0048] Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (APFS) для анифролумаба или его функционального варианта. Основная трубка показана в собранной форме (фиг. 29A) и в разобранном виде (фиг. 29B). APFS с его дополнительными компонентами показан в собранной форме (фиг. 29C) и в разобранном виде (фиг. 29D).

Фиг. 30: упаковка для устройства для доставки

4. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

4.1. Способ лечения системной красной волчанки (SLE)

[0049] Настоящее изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1), где посредством способа снижают активность SLE у субъекта по сравнению с активностью SLE у субъекта до лечения ингибитором IFNAR1, и где субъект получил предшествующее лечение одним или несколькими иммуномодуляторами до введения ингибитора IFNAR1. Активность

заболевания SLE относится к патологии, ассоциированной с заболеванием SLE, например, входящей в перечень в индексе активности системной красной волчанки 2000 (SLEDAI 2K)²⁰, индексе повреждения Международной организации сотрудничества клиник, изучающих системную красную волчанку/Американской коллегии ревматологии²⁰, индексе распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI)²¹, индексе британской группы по изучению волчанки 2004^{22,23} или критериях классификации ACR для SLE (ACR 1997²⁴ и/или EULAR/ACR 2019²⁵). Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать ответ, определенный по комплексной оценке волчанки согласно BILAG (BICLA), у субъекта. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать достижение ответа, соответствующего SRI(4), у субъекта. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение годовой частоты обострений у субъекта.

[0050] Способность ингибитора IFNAR1 снижать активность заболевания SLE у субъекта, невосприимчивого к лечению одним или несколькими иммуномодуляторами, или у субъекта, у которого возник рецидив во время или после лечения одним или несколькими иммуномодуляторами, может быть продемонстрирована в клиническом испытании фазы III, при этом необязательно клиническое испытание фазы III представляет собой многоцентровое, многонациональное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование.

4.2. Способ идентификации субъекта

[0051] Настоящее изобретение также относится к способу идентификации субъекта в качестве подходящего для лечения ингибитором IFNAR1, при этом способ включает идентификацию субъекта в качестве получавшего предшествующее лечение одним или несколькими иммуномодуляторами до введения ингибитора IFNAR1 и введение субъекту ингибитора IFNAR1. Способ может включать идентификацию субъекта, как характеризующегося активностью тяжелого, рефрактерного и/или установленного заболевания SLE до начала лечения ингибитором IFNAR1. Тяжелая форма SLE может быть определена как оценка по SLEDAI-2K, составляющая 10 или больше. Тяжелая форма SLE может быть определена как оценка A согласно BILAG-2004 для 1 или больше органов. Тяжелая форма SLE может быть определена как оценка активности по CLASI, составляющая 10 или больше. Тяжелая форма SLE может быть определена как 6 или больше опухших и 6 или больше болезненных суставов. Тяжелая форма SLE может быть определена как общая оценка по SDI (индекс повреждения согласно SLICC/ACR), составляющая 1 или больше. Тяжелая форма SLE может быть определена как оценка A согласно BILAG-2004 для 1 или больше органов, оценка активности по CLASI,

составляющая 10 или больше, 6 или больше опухших и 6 или больше болезненных суставов и/или общая оценка по SDI, составляющая 1 или больше. Рефрактерную SLE можно определить как тяжелую SLE, имеющуюся несмотря на стандартное лечение глюкокортикоидами для перорального применения, противомаларийными средствами, NSAID и/или одним или несколькими иммуносупрессантами. Один или несколько иммуносупрессантов могут включать азатиоприн, метотрексат, микофенолат.

[0052] Способ может включать идентификацию субъекта в качестве субъекта, у которого SLE диагностирована за по меньшей мере 2 года до лечения ингибитором IFNAR1. Способ может включать идентификацию субъекта в качестве субъекта, характеризующегося высоким профилем экспрессии генов, индуцированных IFN, являющегося положительным по антителам к dsDNA, характеризующегося низким уровнем компонента 4 системы комплемента (C4), характеризующегося наличием 1 или больше пунктов с оценкой A согласно BILAG-2004 и/или характеризующегося более высокой средней общей оценкой по SDI. Низкий уровень комплемента можно определить как менее приблизительно 0,1 г/л C4 в крови и/или менее приблизительно 0,9 г/л C3 в крови.

4.3. Иммуномодуляторы

Один или несколько иммуномодуляторов могут предусматривать биологический препарат. Один или несколько иммуномодуляторов могут предусматривать абатацепт, атацицепт, белимумаб, эпрутузумаб, ритуксимаб, табалумаб, сифалимумаб, адалимумаб и/или инфликсимаб. Один или несколько иммуномодуляторов могут предусматривать слитый белок, содержащий CTLA-4. Слитый белок, содержащий CTLA-4, может представлять собой абатацепт или его функциональный эквивалент. Слитый белок, содержащий CTLA-4, может представлять собой абатацепт или его функциональный эквивалент. Один или несколько иммуномодуляторов могут предусматривать антитело к BAFF. Антитело к BAFF может представлять собой белимумаб или его функциональный эквивалент. Один или несколько иммуномодуляторов могут предусматривать антитело к CD20. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб или его функциональный эквивалент. Один или несколько иммуномодуляторов предусматривают антитело к IFN типа I. Антитело к IFN типа I может представлять собой сифалимумаб или его функциональный эквивалент. Один или несколько иммуномодуляторов предусматривают белимумаб и ритуксимаб. Один или несколько иммуномодуляторов могут не предусматривать ингибитор IFNAR1.

[0053] Субъект мог получать предшествующее лечение иммуномодулирующим средством за по меньшей мере 3 месяца до лечения ингибитором IFNAR1. Субъект мог получать предшествующее лечение иммуномодулирующим средством за по меньшей мере 2 месяца до лечения ингибитором IFNAR1. Субъект мог получать предшествующее

лечение иммуномодулирующим средством в течение месяца до лечения ингибитором IFNAR1.

4.4. Ингибитор IFNAR1

[0054] “Ингибитор рецептора интерферона типа I” относится к молекуле, которая является антагонистической в отношении рецептора лигандов, относящихся к интерферонам типа I, таких как интерферон- α и интерферон- β . Такие ингибиторы после введения пациенту предпочтительно обеспечивают снижение экспрессии по меньшей мере 1 (предпочтительно по меньшей мере 4) гена, являющегося фармакодинамическим (PD) маркером, выбранного из группы, состоящей из IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, HERC5, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPST1, IFIT3, LY6E, OAS2, PLSCR1, SIGLEC1, USP18, RTP4 и DNAPTP6. По меньшей мере 4 подходящих гена могут представлять собой IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2. “Рецептор интерферона типа I” предпочтительно представляет собой рецептор интерферона- α/β (IFNAR).

[0055] Например, ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые ингибируют активность IFN типа I (за счет ингибирования рецептора). Примером подходящего антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (который ингибирует активность IFN типа I) является антагонист рецептора интерферона- α/β (IFNAR). Ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые ингибируют активность IFN типа I. Дополнительно или в качестве альтернативы, ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой низкомолекулярный ингибитор рецептора интерферона типа I (например, для фармакологического ингибирования активности рецептора интерферона типа I).

[0056] 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.

[0057] Антитело может содержать определяющую комплементарность область 1 переменной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 2 переменной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 3 переменной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 1 переменной области

легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 2 переменной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 3 переменной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

[0058] Антитело может содержать переменную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1. Антитело может содержать переменную 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 у Kabat, и где указанное антитело проявляет сниженную аффинность в отношении по меньшей мере одного лиганда Fc 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.

[0059] Антитело может содержать: (a) определяющую комплементарность область 1 переменной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; (b) определяющую комплементарность область 2 переменной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; (c) определяющую комплементарность область 3 переменной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; (d) определяющую комплементарность область 1 переменной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; (e) определяющую комплементарность область 2 переменной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; (f) определяющую комплементарность область 3 переменной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

[0060] Антитело может содержать (а) человеческую тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11; и (b) человеческую легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

[0061] Ингибитор IFNAR1 может представлять собой анифролумаб или его функциональный вариант.

4.5. Дозы и способы введения

[0062] Способ может предусматривать введение субъекту дозы для внутривенного введения анифролумаба или его функционального варианта. Доза для внутривенного введения может составлять 300 мг или больше анифролумаба или его функционального варианта. Доза для внутривенного введения может составлять 1000 мг или меньше. Доза для внутривенного введения может составлять приблизительно 300 мг, приблизительно 900 мг или приблизительно 1000 мг. Дозу для внутривенного введения можно вводить каждые четыре недели (Q4W).

[0063] Способ может предусматривать введение дозы для подкожного введения анифролумаба или его функционального варианта. Доза для подкожного введения может составлять от более 105 мг до менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Доза для подкожного введения может составлять 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Доза для подкожного введения может составлять приблизительно 120 мг. Дозу для подкожного введения можно вводить за одну стадию введения. Дозу для подкожного введения можно вводить с интервалами 6-8 дней. Дозу для подкожного введения можно вводить один раз в неделю. Доза для подкожного введения может характеризоваться объемом от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл. Доза для подкожного введения может характеризоваться объемом приблизительно 0,8 мл.

[0064] Субъект может являться пациентом с высоким результатом в тесте для определения профиля экспрессии генов, стимулируемых интерфероном типа I (IFNGS), до лечения. Способ может включать идентификацию субъекта в качестве пациента с высоким результатом в тесте в отношении IFNGS до лечения.

[0065] Множество пациентов со SLE получают кортикостероиды (глюкокортикоиды, кортикостероиды для перорального применения, OCS). Однако кортикостероиды ассоциированы с повреждением органов. Анифролумаб позволяет постепенно снижать дозу кортикостероидов (глюкокортикоидов) у пациентов со SLE (уменьшение потребности в стероидах). Способ лечения или способ может включать введение кортикостероида субъекту, где необязательно кортикостероид представляет собой кортикостероид для перорального применения. Способ может включать постепенное

снижение дозы кортикостероидов, вводимых субъекту (уменьшение потребности в стероидах). 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 меньшую дозу. Вторая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную 5 мг преднизона, или меньшую дозу. Способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в сутки. Первая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную приблизительно 10 мг преднизона. Способ может предусматривать постепенное снижение дозы кортикостероида, вводимого пациенту, от 10 мг или больше в сутки до менее 10 мг в сутки. Способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в сутки. 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.

4.6. Уменьшение потребности в стероидах

[0066] Способ может включать лечение субъекта с уменьшением потребности в стероидах, при этом дозу стероида, вводимого субъекту, постепенно снижают от исходной дозы до уменьшения потребности до дозы после уменьшения потребности. Доза после уменьшения потребности может составлять 7,5 мг/сутки или меньше преднизона или предусматривать дозу, эквивалентную этой дозе преднизона. Доза до уменьшения потребности может составлять 20 мг/сутки преднизона или предусматривать дозу, эквивалентную этой дозе преднизона. Стероид может предусматривать глюкокортикоид. Стероид может предусматривать глюкокортикоид для перорального применения. Стероид может быть выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, мометазона, флутиказона, флуоцинолона ацетонида, флуоцинолона, флурандренолона ацетонида, циклесонида, будесонида, беклометазона, дефлазакорта, флунизолида, 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, фторметолона, галцинонида, галобетазола, десонида, дифлоразона, флурандренолида, флуоцинонида, предникарбата, дезоксиметазона, флупреднизолона, преднизона, азеластина, дексаметазон-21-фосфата, флудрокортизона, флуметазона, флуоцинонида, галопредона, гидрокортизон-17-валерата, гидрокортизон-17-бутирата, гидрокортизон-21-

ацетата, преднизолона, преднизолон-21-фосфата, клобетазола пропионата, триамцинолона ацетонида или их смеси. Стероид может представлять собой преднизон.

4.7. Единичная доза

[0067] Настоящее изобретение также относится к единичной дозе для применения в способах по настоящему изобретению, где единичная доза содержит от менее 105 мг до 150 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.

[0068] Единичная доза может содержать 135 мг или меньше (т. е. 135 мг или менее) 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 сути может состоять из анифролумаба или его функционального варианта в диапазоне от более 105 мг до менее 150 мг. Единичная доза по сути может состоять из 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза по сути 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 характеризоваться объемом от приблизительно 0,5 до приблизительно 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 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 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 гистидин-HCL, 130 мМ трегалозы и 0,05% вес/об. полисорбата 80. Состав может характеризоваться рН, составляющим приблизительно 5,9.

[0069] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения 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 135 мг или меньше (т. е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

[0070] 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 более) 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 приблизительно 20-80 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую приблизительно 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 более). 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 более). 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 более). Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую приблизительно 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 приблизительно 40-70 мкг/мл.

[0071] Доза или единичная доза может обеспечивать терапевтический эффект у субъекта, который по меньшей мере эквивалентен терапевтическому эффекту, обеспечиваемому введением дозы для внутривенного введения, составляющей 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, вводимой один раз каждые (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 дозы для внутривенного введения, составляющей 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, один раз каждые 4 недели (Q4W). Анифролумаб или его функциональный вариант могут содержаться в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция 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 может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизин-НСl, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидин-НСl.

[0072] 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 характеризоваться объемом, который обеспечивает ее подходящую доставку за одну стадию подкожного введения. Доза или единичная доза может характеризоваться объемом от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл. Доза или единичная доза может характеризоваться объемом менее 1 мл. Доза или единичная доза может характеризоваться объемом приблизительно 0,8 мл.

4.8. Субъект

[0073] Субъект может представлять собой субъекта-человека. Субъект может представлять собой взрослого. Субъект может представлять собой пациента с повышенным профилем экспрессии генов, индуцированных IFN типа I. Субъект может являться пациентом с высоким результатом в тесте для определения профиля экспрессии генов, стимулируемых интерфероном типа I (IFNGS), перед введением дозы или единичной дозы. Субъект может характеризоваться повышенным уровнем экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови. Способ может включать идентификацию субъекта в качестве пациента с высоким результатом в тесте в отношении IFNGS до лечения 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 уровня экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови субъекта посредством RT-PCR.

[0074] У субъекта может иметься SLE со степенью от умеренной до тяжелой до лечения ингибитором IFNAR1. До лечения ингибитором IFNAR1 субъект может быть невосприимчивым к лечению одним или несколькими иммуномодуляторами или у него может возникнуть рецидив во время или после лечения одним или несколькими иммуномодуляторами. До лечения ингибитором IFNAR1 субъект может характеризоваться оценкой по SLEDAI-2K, составляющей 10 или больше (по меньшей мере). До лечения ингибитором IFNAR1 субъект может характеризоваться оценкой активности по CLASI, составляющей 10 или больше (по меньшей мере 10). До лечения ингибитором IFNAR1 субъект может характеризоваться количеством опухших и болезненных суставов, составляющим 6 или больше.

[0075] У субъекта может иметься SLE со степенью от умеренной до тяжелой, как определено критериями классификации SLE согласно ACR (ACR 1997²⁴ и/или EULAR/ACR 2019²⁵).

4.9. Фармацевтическая композиция

[0076] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения SLE у субъекта, при этом способ включает подкожное введение фармацевтической композиции субъекту, где фармацевтическая композиция содержит дозу анифролумаба или его функционального варианта, где доза составляет от более 105 мг до менее 150 мг. Доза анифролумаба, его функционального варианта может представлять собой единичную дозу (единичную лекарственную форму, фармацевтическую единичную лекарственную форму, фармацевтическую единичную дозу). Функциональные варианты анифролумаба предусматривают антигенсвязывающие фрагменты анифролумаба и производные анифролумаба, представляющие собой антитело и иммуноглобулин.

[0077] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения SLE 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 менее) 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.

[0078] Фармацевтическую композицию можно вводить с интервалами, составляющим 6-8 дней. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю (QW). Фармацевтическую композицию можно вводить за одну стадию введения. Доза может предусматривать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта, и

способ лечения может включать введение дозы за одну стадию введения один раз в неделю (QW). Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 4 недель. Фармацевтическую композицию 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. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 16 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 20 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 24 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 28 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 32 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель. Фармацевтическая композиция может характеризоваться объемом, который обеспечивает ее подходящую доставку за одну стадию подкожного введения. Фармацевтическая композиция может характеризоваться объемом от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл. Фармацевтическая композиция может характеризоваться объемом менее 1 мл. Фармацевтическая композиция может характеризоваться объемом приблизительно 0,8 мл.

[0079] 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 более) 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 приблизительно 10-100 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую приблизительно 20-80 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую приблизительно 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 более). 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 более). 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 более). Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую приблизительно 20-100 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую приблизительно 30-80 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую приблизительно 40-70 мкг/мл.

[0080] Фармацевтическая композиция может обеспечивать терапевтический эффект у субъекта, который по меньшей мере эквивалентен терапевтическому эффекту, обеспечиваемому введением дозы для внутривенного введения, составляющей 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, вводимой один раз каждые (Q4W). Фармацевтическая композиция может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, которая превышает остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта, обеспечиваемую введением дозы для внутривенного введения, составляющей 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, один раз каждые 4 недели (Q4W). Анифролумаб или его функциональный вариант могут содержаться в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция 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 может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСI. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НСI. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизин-НСI, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидин-НСI.

[0081] Фармацевтическая композиция 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 может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСI. Фармацевтическая композиция

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

4.10. Устройство

[0082] Изобретение также относится к устройству для инъекций, содержащему единичную дозу по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию для применения для любого по настоящему изобретению.

[0083] Фармацевтический препарат в устройстве для инъекций может предусматривать от более 105 мг (т. е. более чем 105 мг) до 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.

[0084] 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/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 50 мМ лизин-НСl. 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/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСl. 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/гистидин-НСl. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизин-НСl, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидин-НСl.

[0085] В другом аспекте настоящее изобретение относится к устройству для инъекций, содержащему единичную дозу. Единичная доза может предусматривать от более 105 мг (т. е. по меньшей мере 105 мг) до 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 менее) 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 сути может состоять из от более 105 мг до менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций по сути может состоять из 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций по сути 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 характеризоваться объемом от приблизительно 0,5 до приблизительно 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 предусматривать 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 гистидин-НСl, 130 мМ трегалозы и 0,05% вес/об. полисорбата 80. Состав может характеризоваться рН, составляющим приблизительно 5,9.

[0086] Устройство для инъекций может представлять собой предварительно заполненный шприц (PFS). Устройство для инъекций может представлять собой предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (AFPS). Устройство для инъекций может представлять собой автоинъектор (AI).

4.11. Набор

[0087] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему единичную дозу по настоящему изобретению и инструкции по применению, где инструкции по применению предусматривают инструкции по подкожному введению единичной дозы субъекту.

[0088] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию для применения по настоящему изобретению, где инструкции по применению предусматривают инструкции по подкожному введению фармацевтической композиции субъекту.

[0089] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему устройство для инъекций по любому из вариантов по настоящему изобретению и инструкции по применению, где инструкции по применению предусматривают инструкции по применению устройства для инъекций для подкожного введения единичной дозы или фармацевтической композиции субъекту.

[0090] Набор по настоящему изобретению может содержать упаковку, где упаковка приспособлена для хранения устройства для инъекций и инструкции по применению. Инструкции по применению могут прилагаться к устройству для инъекций. Инструкция по применению может предусматривать инструкции по введению от более 105 мг до менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Инструкция по применению может предусматривать инструкции по введению 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Инструкция по применению может предусматривать инструкции по введению 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Инструкция по применению может предусматривать инструкции по введению 120 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. В инструкциях по применению субъект может быть определен как имеющий заболевание, опосредованное IFN типа I. В инструкциях по применению субъект может быть определен как имеющий SLE. В инструкциях по применению субъект может быть определен как имеющий SLE со степенью от умеренной до тяжелой. Инструкции по применению могут представлять собой письменные инструкции.

[0091] В инструкциях по применению может быть указано, что устройство для инъекций, единичная доза и/или фармацевтическая композиция предназначены для

применения в лечении SLE. Инструкции по применению предусматривают инструкции по введению 120 мг анифролумаба или его функционального варианта каждую неделю. В инструкциях по применению может быть указано, что единичная доза или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначены для применения в лечении субъекта, который является рефрактерным или невосприимчивым в отношении лечения одним или несколькими иммуномодуляторами. В инструкциях по применению может быть указано, что единичная доза или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначены для применения в лечении субъекта, который является рефрактерным или невосприимчивым в отношении лечения одним или несколькими иммуномодуляторами. В инструкции по применению может быть указано, что единичная доза или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначены для применения в любом способе по настоящему изобретению. В инструкциях по применению может быть указано, что способ по настоящему изобретению был продемонстрирован в клиническом испытании фазы III.

4.12. Составы

[0092] Анифролумаб или его функциональный вариант могут содержаться в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция 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 может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизин-НСl, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидин-НСl.

[0093] 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.

5. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

5.1. Ингибиторы IFNAR

[0094] Анифролумаб (MEDI-546, anifro, ANI) представляет собой моноклональное антитело (mAb) на основе каппа-цепи иммуноглобулина G1 (IgG1 κ) человека, направленное на субъединицу 1 рецептора интерферона типа I (IFNAR1). Анифролумаб

обеспечивает снижение уровня передачи сигнала IFNAR и подавление экспрессии индуцируемых IFN генов. 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 **таблице 5-1. Последовательности анифролумаба.**

Таблица 5-1. Последовательности анифролумаба

VH анифролумаба (SEQ ID NO: 1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT <u>NYWIA</u> WVR QMPGKGLESMG <u>IIYPGDS</u> DIRYSPSFQGVQTISADKSIT TAYLQWSSLKASDTAMY ^Y CAR <u>HDIEGFDY</u> WGRGTLV TVSS
VL анифролумаба (SEQ ID NO: 2)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSFFA</u> WYQQ KPGQAPRLLIY <u>GASSRAT</u> GIPDRLSGSGSGTDFTLTITRL EPEDFAVYYC <u>QQYDSSAIT</u> FGQGTRLEIK
HCDR1 (SEQ ID NO: 3)	NYWIA
HCDR2 (SEQ ID NO: 4)	IIYPGDSDIRYSPSFQG
HCDR3 (SEQ ID NO: 5)	HDIEGFDY
LCDR1 (SEQ ID NO: 6)	RASQSVSSSFFA
LCDR2 (SEQ ID NO: 7)	GASSRAT
LCDR3 (SEQ ID NO: 8)	QQYDSSAIT
Константная область легкой цепи (SEQ ID NO: 9)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Константная область тяжелой цепи (SEQ ID NO: 10)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 11)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVR QMPGKGLESMGIIYPGDSDIRYSPSFQGVQTISADKSIT AYLQWSSLKASD TAMYYCARHD

	IEGFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
Легкая цепь (SEQ ID NO: 12)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNMF YPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYE KHKVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0095] Анифролумаб представляет собой иммуноглобулин, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3 соответственно под SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5 (или их функциональный вариант) и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 соответственно под SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 (или их функциональный вариант). Анифролумаб представляет собой иммуноглобулин, содержащий VH под SEQ ID NO: 1 и VL под SEQ ID NO: 2.

[0096] Константная область анифролумаба была модифицирована таким образом, что анифролумаб проявляет пониженную аффинность в отношении по меньшей мере одного лиганда Fc 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 у Kabat (1991, публикация НИИ 91-3242, Национальная служба технической информации, Спрингфилд, штат Вирджиния, США). Анифролумаб представляет собой модифицированное моноклональное антитело класса IgG, специфическое в отношении IFNAR1, содержащее в Fc-области аминокислотную замену L234F, L235E и/или P331S, пронумерованную согласно индексу

EU, как изложено у Kabat (1991, публикация NIH 91-3242, Национальная служба технической информации, Спрингфилд, штат Вирджиния, США). 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.

[0097] 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 предусматривают антигенсвязывающие фрагменты анифролумаба и производные анифролумаба, представляющие собой антитело и иммуноглобулин. Функциональные варианты включают биоаналоги и взаимозаменяемые продукты. Термины биоаналог и взаимозаменяемый продукт определены FDA и EMA. Термин “биоаналог” относится к биологическому продукту, который является в высокой степени сходным с одобренным (например, одобренным FDA) биологическим продуктом (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.

[0098] Например, вариант эталонного (анифролумаб) антитела может содержать: CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 3; CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 4; CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью

под SEQ ID NO: 5; CDR1 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 6; CDR2 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 7, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 8; где вариантное антитело связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR) и предпочтительно с такой же аффинностью.

[0099] Вариант эталонного (анифролумаб) антитела может содержать CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 3; CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 4; CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 5; CDR1 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 6; CDR2 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 7, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 8; где вариантное антитело связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR), необязательно с такой же аффинностью.

[0100] Вариантное антитело может характеризоваться наличием в общей сложности не более чем 5, 4 или 3 аминокислотных различий 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 наличием в общей сложности не более чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотных различий в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 аминокислотных различий на CDR. Вариантное антитело может характеризоваться наличием в общей сложности не более чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотных различий в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 1 аминокислотного различия на CDR.

[0101] Вариантное антитела может характеризоваться наличием в общей сложности не более чем 5, 4 или 3 аминокислотных различий 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 наличием в общей сложности не более чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотных различий в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 аминокислотных различий на каркасную область. Необязательно, вариантное антитело характеризуется наличием в общей сложности не более чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотных различий в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 1 аминокислотного различия на каркасную область.

[0102] Вариантное антитело может содержать вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, которые описаны в данном документе, где тяжелая цепь характеризуется наличием не более чем 14 аминокислотных различий (не более чем 2 аминокислотных различий в каждой CDR и не более чем 2 аминокислотных различий в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью тяжелой цепи в данном документе, и легкая цепь характеризуется наличием не более чем 14 аминокислотных различий (не более чем 2 аминокислотных различий в каждой CDR и не более чем 2 аминокислотных различий 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.

[0103] 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 наличием не более чем 7 аминокислотных различий (не более чем 1 аминокислотного различия в каждой CDR и не более чем 1 аминокислотного различия в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью тяжелой цепи в данном документе, и легкая цепь характеризуется наличием не более чем 7 аминокислотных различий (не более чем 1 аминокислотного различия в каждой CDR и не более чем 1 аминокислотного различия 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 необязательно с такой же аффинностью.

[0104] Функциональные варианты анифролумаба включают антитела, описанные в WO 2018/023976 A1, включенном в данный документ посредством ссылки (**таблица 5-2**).

Таблица 5-2: последовательности антитела к IFNAR

H15D10	19	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRISC KSGSYTFT NYWVAWVRQM PGKGLESMGI IYPGDS DTRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY	SEQ ID NO: 13
L8C3	21	VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTIT CRASQNVGNLYLNWYQQKPGK APKLLIYRASNLASGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQMEHAPPTFGQGTKVEIK R	SEQ ID NO: 14
L16C11	22	VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSC RASQSVIGYYLAWYQQKPGQ APRLLIYSVSTLASGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYYRFPITFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 15
H19B7	20	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRI SCKGSGYTFT NYWMAWVRQM PGKGLESMGI IYPSDSDTRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD VEGYDYWGQG TLVTVSS	SEQ ID NO: 16

[0105] Функциональные варианты предусматривают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 13. Функциональные варианты предусматривают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты предусматривают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 14. Функциональные варианты предусматривают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Функциональные варианты предусматривают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты предусматривают антитела, содержащие последовательность VH под SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты

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

[0106] 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 аминокислотную 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.

5.1.1. Анифролумаб в клинике

Безопасность анифролумаба была оценена в 8 слепых или открытых исследованиях с внутривенным (IV) и подкожным (SC) введением: 6 исследований с участием пациентов со SLE (исследование 05, исследование 04, исследование 1013, исследование 1145 и исследование 08), 1 исследование с участием пациентов с системным склерозом (СС) (исследование MI-CP180) и 1 исследование с участием здоровых добровольцев (исследование 06)

[0107] (таблица 5-3). В двух из этих исследований (исследования 08 и 06) применяли SC введение анифролумаба. Два исследования продолжаются: 1 исследование с участием пациентов со SLE (исследование 09) и 1 исследование с участием пациентов с волчаночным нефритом (LN) (исследование 07).

Таблица 5-3. Клинические исследования анифролумаба

Исследования фазы III	Субъекты	Введ.	Доза анифролумаба	CT.gov
Исследование 05	TULIP II Пациенты со SLE	IV	300 мг Q4W	NCT02446899

Исследование 04	TULIP I	Пациенты со SLE	IV	300 мг Q4W	NCT02962960
Исследование 09	Долгосрочное дополнительное исследование	Пациенты со SLE	IV	300 мг	
Исследования фазы II					
Исследование 1013	MUSE	Пациенты со SLE	IV	300 мг или 1000 мг Q4W	NCT01438489
Исследование 1145	MUSE OLE		IV	300 мг	NCT01753193
Исследование 08		Пациенты со SLE	SC		NCT02962960
Исследование 07		Пациенты с LN			NCT02547922
Фаза I					
Исследование MI-CP180		Пациенты со склеродермией	IV		
Исследование 06 ²⁶		Здоровые добровольцы	IV и SC	300 мг, SC, 300 мг IV или 600 мг SC	NCT02601625

[0108] Исследование 1013 более подробно описано в работе Furie *et al.* 2017¹⁵, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Исследование 04 более подробно описано в работе Furie *et al.* 2019¹⁶, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Результаты исследования 05 представлены в работе Morand *et al.* 2020¹⁴, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Полные сводные данные по доказательствам клинической эффективности анифролумаба для внутривенного введения при SLE представлены в работе Tanaka *et al.*, 2020²⁷, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

5.2. Иммуномодуляторы

5.2.1. Абатацепт

[0109] Абатацепт (оренсия) представляет собой слитый белок, содержащий CTLA-4 (CTLA4-Ig), который связывается с CD80/86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток и блокирует передачу сигнала через CD-28, необходимую для активации Т-клеток. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что абатацепт характеризуется иммуномодулирующей активностью в модели волчанки на мышах NZB/NZW²⁸. Абатацепт для лечения SLE непечечной локализации оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании фазы IIb²⁹ (NCT00119678). Первичной конечной точкой была доля пациентов с новым обострением (признанным), определенным по наличию оценки A/B согласно индексу Британской группы по оценке волчанки (BILAG) после начала постепенного снижения дозы стероидов. Первичные и вторичные конечные точки не были достигнуты.

Таблица 5-4. Дозировка и введение абатацепта

Исследование	Путь введения	Доза	Показание
NCT00119678	Внутривенный	10 мг/кг каждые 28 дней	SLE

5.2.2. Атацицепт

[0110] Атацицепт (ТАСИ-Ig) представляет собой полностью человеческий рекомбинантный слитый белок, который нейтрализует как BAFF, так и APRIL. АТАЦИЦЕПТ (SEQ ID NO: 13) описан в патентном документе US 5851795, который включен в данный документ посредством ссылки. Атацицепт находится в клинической разработке для лечения ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита и псориазического артрита. В клиническом испытании фазы 2/3 (NCT00624338) атацицепт вводили пациентам со SLE в дозе для подкожного введения, составляющей 75 мг или 150 мг.

[0111] В исследовании фазы IIb изучали безопасность и переносимость атацицепта, вводимого внутривенно в различных дозах, находящихся в диапазоне от 3 мг/кг однократно до 2×9 мг/кг в течение трех недель, в сравнении с плацебо. Было обнаружено, что атацицепт, вводимый внутривенно, в общем хорошо переносится, как системно, так и локально у пациентов со SLE от легкой до умеренной степени³⁰.

[0112] В испытании ADDRESS II (NCT01972568), плацебо-контролируемом исследовании фазы IIb, атацицепт предоставляли раз в неделю в дозе либо 75, либо 150 мг. Долю пациентов со SRI(4) через 24 недели оценивали в качестве первичной конечной точки. Первичной конечной точки ($p=0,045$) достигали больше пациентов в группе,

получавшей 75 мг атацицепта, но не в группе, получавшей 150 мг атацицепта. АЕ регистрировали несколько чаще у пациентов, получавших атацицепт, тогда как более высокий процент АЕ был отмечен в группе плацебо³¹. Информация о дозировке атацицепта подытожена в **таблице 5-5**.

Таблица 5-5. Дозировка и введение атацицепта

Исследование	Путь введения	Доза	Показание
Pena-Rossi <i>et al</i> ³⁰	Внутривенный	Однократная доза: 3, 9 или 18 мг/кг; или многократная доза: 2 x 9 мг/кг	SLE
NCT00624338	Подкожный	75 мг два раза в неделю в течение 4 недель, затем QW	SLE
NCT00624338	Подкожный	150 мг два раза в неделю в течение 4 недель, затем QW	SLE
NCT01972568	Подкожный	75 мг QW	SLE
NCT01972568	Подкожный	150 мг QW	SLE

5.2.3. Белимумаб (бенлиста)

[0113] Белимумаб (бенлиста) представляет собой антитело к BAFF (BLyS). Белимумаб описан в патентном документе US 7138501, который включен в данный документ посредством ссылки. Информация о дозировках белимумаба представлена в **таблице 5-6**. Белимумаб одобрен для лечения SLE при введении путем внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг с 2-недельными интервалами для первых 3 доз и с 4-недельными интервалами в последующий период. Белимумаб также одобрен для лечения SLE при введении путем подкожной инъекции в дозе 200 мг один раз в неделю. Составы на основе белимумаба описаны в заявке на патент США US 20180289804 A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 5-6. Дозировка и введение белимумаба

Путь введения	Доза	Применение/показание
Внутривенный	10 мг/кг Q2W в течение трех недель, затем 10 мг/кг Q4W	Одобен FDA для SLE
Подкожный	200 мг QW	Одобен FDA для SLE

5.2.4. Эпратузумаб

[0114] Эпратузумаб представляет собой моноклональное антитело, которое модулирует активность В-клеток посредством связывания CD22 на поверхности зрелых В-

клеток. Эпратузумаб описан в патентных документах US 5789554 и US 6187287, которые включены в данный документ посредством ссылки. Эпратузумаб находится в разработке для лечения лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы (диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и фолликулярной лимфомы).

[0115] ALLEVIATE-1 и ALLEVIATE-2 представляли собой 2 многоцентровых, многонациональных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных контролируемых испытания фазы IIb, в которых исследовались эффективность и безопасность эпратузумаба в лечении SLE³². Испытания были досрочно прекращены из-за нехватки лекарственных средств, и данные были объединены для анализа. В исследованиях ALLEVIATE-1 и ALLEVIATE-2 участвовали пациенты с по меньшей мере 1 системой органов с оценкой А согласно BILAG и по меньшей мере 2 системами органов с оценкой В согласно BILAG соответственно на исходном уровне. В ALLEVIATE-1 пациенты были рандомизированы на группы с введением индивидуализированного стандарта лечения (SOC) и либо эпратузумаба 360 мг/м², либо эпратузумаба 720 мг/м² или с введением плацебо. В исследовании не удалось достичь главного результата: в неделю 12 не было выявлено существенных различий в ответе согласно BILAG.

[0116] В многоцентровых испытаниях фазы III EMBODY 1 (NCT01262365) и EMBODY 2 (NCT01261793) в отношении эпратузумаба у пациентов со SLE со степенью от умеренной до тяжелой первичная конечная точка эффективности, представляющая собой ответ согласно BICLA через 48 недель, не была достигнута³³. В EMBODY 1 и EMBODY 2 эпратузумаб вводили в виде инфузий в дозе 600 мг раз в неделю в течение всего 4 недель (общая доза 2400 мг) в течение четырех 12-недельных циклов лечения или в виде инфузий в дозе 1200 мг раз в две недели в течение всего 4 недель (общая доза 2400 мг) в течение четырех 12-недельных циклов лечения³⁴.

Таблица 5-7. Дозировка и введение эпратузумаба

Исследование	Путь введения	Доза	Применение/показание
Dorner <i>et al.</i> ³⁵	Внутривенный	360 мг/м ² Q2W	Исследуемое, SLE
ALLEVIATE I (SL0003) и ALLEVIATE II (SL0004)	Внутривенный	360 мг/м ² Q2W или 720 мг/м ² Q2W	Исследуемое, SLE
EMBODY 1 (NCT01262365) и	Внутривенный	600 мг QW	Исследуемое, SLE

EMBODY 2 (NCT01261793)			
---------------------------	--	--	--

5.2.5. Ритуксимаб (ритуксан)

[0117] Ритуксимаб (ритуксан) представляет собой химерное моноклональное антитело к CD20. Ритуксимаб является эффективным средством лечения ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит и ANCA-ассоциированный васкулит. Ритуксимаб описан в патентном документе US 7422739, который включен в данный документ посредством ссылки.

[0118] Ритуксимаб одобрен для лечения взрослых пациентов с неходжкинской лимфомой (NHL), хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL), ревматоидным артритом (RA), в комбинации с метотрексатом, у взрослых пациентов с активным RA со степенью от умеренной до тяжелой, гранулематозом с полиангиитом (GPA) (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом (MPA), у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, в комбинации с глюкокортикоидами, а также обыкновенной пузырчаткой со степенью от умеренной до тяжелой (PV) у взрослых пациентов.

[0119] Эффективность и безопасность ритуксимаба у пациентов со SLE со степенью от умеренной до тяжелой оценивали в многоцентровом рандомизированном контролируемом испытании фазы II/III с применением плацебо (EXPLORER)³⁶. В данном исследовании пациентов с активной SLE на исходном уровне (определенной по наличию 1 или больше новых оценок А согласно BILAG или 2 или больше оценок В согласно BILAG) рандомизировали для получения ритуксимаба или плацебо. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения ритуксимаба (1000 мг) или плацебо в дни 1, 15, 168 и 182. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигающих полного клинического ответа (CCR), частичного клинического ответа (PCR) или не достигающих ответа в неделю 52, среди пациентов, которых лечили с помощью ритуксимаба, по сравнению с пациентами, которых лечили с помощью плацебо. Первичная конечная точка не была достигнута через 52 недели, поскольку значения частоты полных и частичных ответов в подгруппах ритуксимаба и плацебо являлись сходными. Различия во времени до первого умеренного или тяжелого обострения и изменение HRQOL также не были значимыми³⁶. Ритуксимаб также применяют не по назначению у пациентов со SLE в дозе 375 мг/м² на четыре дозы или 1000 мг/м² на 2 дозы³⁷. Ритуксимаб также исследуется в качестве средства лечения SLE в комбинации с белимуабом (NCT03312907).

[0120] Ритуксимаб вводится внутривенно. Информация о дозах представлена в **таблице 5-8**.

Таблица 5-8. Дозировка и введение ритуксимаба

Исследование	Путь введения	Доза	Применение/показание
	Внутривенный	375 мг/м ²	Одобен FDA для NHL
	Внутривенный	375 мг/м ² в первом цикле и 500 мг/м ² в циклах 2-6 в комбинации с FC при введении каждые 28 дней.	Одобен FDA для CLL
	Внутривенный	Две внутривенные инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 недели (один курс) каждые 24 недели	Одобен FDA для RA
	Внутривенный	375 мг/м ² один раз в неделю в течение 4 недель; последующая доза для взрослых пациентов с GPA и MPA, у которых удалось достичь контроля заболевания с помощью индукционного лечения, в комбинации с глюкокортикоидами составляет две внутривенные инфузии по 500 мг, разделенные интервалом в две недели, с последующей внутривенной инфузией по 500 мг каждые 6 месяцев на основании клинической оценки.	Одобрено FDA для GPA и MPA

	Внутривенный	<p>Доза для PV составляет две внутривенные инфузии по 1000 мг, разделенные интервалом в 2 недели, в комбинации с курсом глюкокортикоидов с постепенно снижающимися дозами, затем внутривенную инфузию по 500 мг в месяц 12 и каждые 6 месяцев после этого или на основании клинической оценки. Доза при рецидиве представляет собой внутривенную инфузию 1000 мг с возможностями возобновления или повышения дозы глюкокортикоидов на основании клинической оценки. Последующие инфузии могут осуществляться не ранее чем через 16 недель после предыдущей инфузии, при этом за 30 минут до каждой инфузии рекомендуется внутривенное введение 100 мг метилпреднизолона или эквивалентного глюкокортикоида.</p>	Одобен FDA для PV
EXPLORER (NCT00137969)) ³⁶	Внутривенный	1000 мг в дни 1, 15, 168 и 182	SLE

	Внутривенный	375 мг/м ² × 4 или 1000 мг × 2	Открытое применение при SLE
--	--------------	--	--------------------------------

5.2.6. Табалумаб

[0121] Табалумаб (LY2127399) представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4, которое связывает как растворимый, так и связанный с мембраной фактор активации В-клеток (BAFF). Эффективность и безопасность табалумаба была оценена в двух 52-недельных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях фазы III у пациентов со SLE со степенью от умеренной до тяжелой (ILLUMINATE-1 и ILLUMINATE-2). Первичная конечная точка представляла собой процентную долю пациентов, достигающих ответа, соответствующего индексу ответа на лечение у пациента со SLE, составляющему 5 (SRI-5), в неделю 52. В ILLUMINATE-1 (NCT01196091) первичная конечная точка не была достигнута. В отношении основных вторичных конечных точек эффективности (уменьшение потребности в OCS, время до тяжелого обострения, наибольшая утомляемость за последние 24 часа) также не было достигнуто статистической значимости, несмотря на фармакодинамические доказательства биологической активности табалумаба (значительное снижение уровня антител к dsDNA, общего уровня В-клеток и иммуноглобулинов)³⁸. Первичная конечная точка была достигнута в ILLUMINATE-2 (NCT01205438) в группе с более высокой дозой (120 мг табалумаба каждые 2 недели). Тем не менее, не было достигнуто никаких вторичных конечных точек, включая уменьшение потребности в OCS³⁹. После ILLUMINATE-1 и ILLUMINATE-2 разработка табалумаба была приостановлена по причине небольшой величины эффекта и невозможности достижения других важных клинических конечных точек. Информация о дозах представлена в таблице 5-9.

Таблица 5-9. Дозировка и введение табалумаба

Исследование	Путь введения	Доза	Применение/показание
ILLUMINATE-1	Подкожный	Нагрузочная доза (240 мг) в неделю 0 и затем 120 мг каждые две недели, 120 мг каждые четыре недели	SLE

ILLUMINATE-1	Подкожный	120 мг каждые четыре недели	SLE
ILLUMINATE-2	Подкожный	Нагрузочная доза (240 мг) в неделю 0 и затем 120 мг каждые две недели, 120 мг каждые четыре недели	SLE
ILLUMINATE-2	Подкожный	120 мг каждые четыре недели	SLE

5.2.7. Сифалимумаб

[0122] Сифалимумаб (MEDI-545) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело на основе к-цепи иммуноглобулина G1, которое связывается с большинством подтипов IFN- α ⁴⁰ и нейтрализует их. Сифалимумаб описан в патенте США № 7741449, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Эффективность и безопасность сифалимумаба оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы IIb (NCT01283139) с участием взрослых с активной системной красной волчанкой (SLE) со степенью от умеренной до тяжелой. Рандомизировали 431 пациента, и они ежемесячно получали внутривенно сифалимумаб (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, соответствующего индексу ответа на лечение у пациента со SLE, в неделю 52. По сравнению с плацебо большая процентная доля пациентов, которые получали сифалимумаб (все дозировки), достигла первичной конечной точки (плацебо: 45,4%; 200 мг: 58,3%; 600 мг: 56,5%; 1200 мг: 59,8%).

5.2.8. Ингибиторы TNF

[0123] Ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF)-альфа, включая этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол и голимумаб, представляют собой биологические средства, одобренные FDA для лечения ряда воспалительных состояний, включая анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, гнойный гидраденит (A), ювенильный идиопатический артрит, бляшковидный псориаз, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, псориатический артрит, ревматоидный артрит, язвенный колит и увеит⁴¹.

5.2.8.1. Адалимумаб

[0124] Адалимумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело на основе IgG1. Адалимумаб описан в патентных документах US 8197813 и US 8372401, которые включены в данный документ посредством ссылки. Адалимумаб одобрен для лечения ревматоидного артрита (РА), гнойного гидраденита; анкилозирующего спондилоартрита; воспалительного заболевания кишечника (IBD) (болезни Крона, язвенного колита), бляшковидного псориаза и ювенильного идиопатического артрита.

5.2.8.2. Этанерцепт

[0125] Этанерцепт (энбрел, элрелзи, этиково, YLB113) описан в патентном документе US 8063182, который включен в данный документ посредством ссылки. Этанерцепт вводится путем подкожной инъекции. Информация о дозировке указана в

[0126] **таблице 5-10.** Этанерцепт одобрен для лечения ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита, бляшковидного псориаза, ювенильного идиопатического артрита и бляшковидного псориаза.

Таблица 5-10. Дозировка и введение этанерцепта

Путь введения	Доза	Применение/показание
Подкожный	50 мг один раз в неделю	Одобрено FDA, РА и PsA у взрослых
Подкожный	50 мг один раз в неделю	Исследуемое, SLE
	50 мг два раза в неделю в течение 3 месяцев, затем по 50 мг один раз в неделю.	PsO у взрослых
Подкожный	0,8 мг/кг раз в неделю с максимумом 50 мг в неделю	

5.2.8.3. Инфликсимаб

[0127] Инфликсимаб (ремикейд, авсола, иксифи, ренфлексис) представляет собой ингибитор TNF-альфа. Инфликсимаб одобрен для лечения IBD (болезни Крона, РА, AS, язвенного колита и бляшковидного псориаза). Информация в отношении введения доз представлена в **таблице 5-11.**

Таблица 5-11. Дозировка и введение инфликсимаба

Путь введения	Доза	Применение/показание
Внутривенный	5 мг/кг в недели 0, 2 и 6, затем каждые 8 недель. Для некоторых взрослых пациентов, которые первоначально отвечают на лечение, может оказаться благоприятным повышение дозы до 10 мг/кг каждые 8 недель, если позже их восприимчивость утратится.	Одобрено FDA, болезнь Крона
Внутривенный	5 мг/кг в недели 0, 2 и 6, затем каждые 8 недель.	Одобрено FDA, болезнь Крона у детей (возраст 6 лет или больше)
Внутривенный	5 мг/кг в недели 0, 2 и 6, затем каждые 8 недель.	Одобрено FDA, язвенный колит
Внутривенный	5 мг/кг в недели 0, 2 и 6, затем каждые 8 недель.	Одобрено FDA, язвенный колит у детей (возраст 6 лет или больше)
Внутривенный	Совместно с метотрексатом, 3 мг/кг в недели 0, 2 и 6, затем каждые 8 недель. Для некоторых пациентов может оказаться благоприятным повышение дозы до 10 мг/кг каждые 8 недель или осуществление лечения с частотой каждые 4 недели.	Одобрено FDA, ревматоидный артрит
Внутривенный	5 мг/кг в недели 0, 2 и 6, затем каждые 6 недель.	Одобрено FDA, анкилозирующий спондилит
Внутривенный	5 мг/кг в недели 0, 2 и 6, затем каждые 8 недель.	Одобрено FDA, псориатический артрит и бляшковидный псориаз

5.2.9. Функциональные варианты

[0128] Функциональные варианты биологических препаратов представляют собой варианты последовательности, которые выполняют ту же функцию, что и анифролумаб. Функциональные варианты включают биоаналоги и взаимозаменяемые продукты. Термины биоаналог и взаимозаменяемый продукт определены FDA и EMA. Термин “биоаналог” относится к биологическому продукту, который является в высокой степени сходным с одобренным (например, одобренным FDA) биологическим продуктом (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.

5.3. Клинические испытания

5.3.1. Фаза 2/фаза II/базовые исследования

[0129] В исследованиях фазы II осуществляют сбор предварительных данных по эффективности. В исследованиях фазы 2 исследователи вводят лекарственное средство группе пациентов с заболеванием или состоянием, для которого разрабатывают лекарственное средство. Данные исследования, как правило, охватывающие несколько сотен пациентов, недостаточно велики для того, чтобы продемонстрировать, будет ли лекарственное средство обеспечивать благоприятный эффект. Вместо этого исследования фазы 2 предоставляют исследователям дополнительные данные по безопасности. Исследователи используют эти данные для уточнения вопросов исследования, разработки способов исследования и разработки новых протоколов исследования фазы 3.

5.3.2. Фаза 3/фаза III/базовые исследования или испытания

[0130] Исследователи разрабатывают исследования фазы 3 для того, чтобы продемонстрировать, обеспечивает ли продукт благоприятный эффект при лечении конкретной популяции. Данные исследования, которые иногда называют базовыми, включают от 300 до 3000 участников. Исследования фазы 3 предоставляют большую часть данных по безопасности. В предыдущих исследованиях возможно, что менее распространенные побочные эффекты могли остаться невыявленными. Поскольку данные исследования являются более масштабными и продолжительными, то результаты с большей вероятностью продемонстрируют долгосрочные или редкие побочные эффекты.

Регуляторные органы, такие как ЕМА и FDA, обычно требуют проведения клинического испытания фазы III, демонстрирующего, что продукт безопасен и по меньшей мере так же эффективен (если не лучше), как доступные лекарственные препараты, прежде чем одобрить новый препарат. Клинические испытания фазы III обычно заканчиваются неудачей, даже если они следуют за успешным клиническим испытанием фазы II.

5.4. Составы

[0131] 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.

[0132] Следующие примеры являются иллюстративными для конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и различных путей их применения. Они изложены исключительно в пояснительных целях и не должны истолковываться как каким-либо образом ограничивающие объем настоящего изобретения.

5.5. Стероиды

[0133] Кортикостероиды для перорального применения (ОКС, глюкокортикоиды) включают преднизон, кортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон и триамцинолон. Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения показаны в таблице 5-12.

Таблица 5-12. Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения

Преднизон для перорального применения и его 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

5.6. Устройство для доставки

[0134] 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 доз антитела для подкожного введения 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 работе Ferguson *et. al.*⁴², которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0135] Доза, установленная авторами настоящего изобретения, обеспечивает дополнительные преимущества в контексте введения посредством APFS, поскольку устройство APFS обычно 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(-ы) 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.

[0136] Устройство для доставки может представлять собой одноразовую, расходную систему, разработанную для обеспечения ручного SC введения дозы.

5.7. Лекарственные формы

[0137] Единичная доза (также называемая единичной лекарственной формой, фармацевтической единичной дозой или фармацевтической единичной лекарственной формой) представляет собой дозу, образованную из одной единицы дозы. Единичная доза (единичная лекарственная форма) является подходящей для введения субъекту за одну стадию введения. Единичная доза (единичная 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 единиц с однократной дозой, содержащих предварительно определенное количество лекарственного средства. Единичные дозы обеспечивают снижение ошибок при введении и уменьшение количества отходов.

5.8. Конечные точки

5.8.1. Исходы, сообщаемые пациентами

[0001] Общая оценка, осуществляемая врачом (PGA и MDGA) в отношении активности заболевания относится к оценке, где врач оценивает статус псориатического артрита (PsA) у субъекта с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS). Субъекта оценивают согласно его текущему состоянию артрита. VAS привязана к вербальным описаниям от "очень хорошо" до "очень плохо".

5.8.2. BILAG-2004 (Британская группа по оценке волчанки, 2004)

[0002] 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. Его структура предусматривает ранговые шкалы и не предусматривает общей оценки; вместо этого данный индекс позволяет визуально сравнить активность заболевания в различных системах органов в последние 4 недели и в 4 недели, непосредственно предшествующие им. Он основан на принципе осуществляемого врачом подсчета данных по всем пациентам, начавшим участие в исследовании, и позволяет подразделить активность заболевания на 5 различных уровней от А до Е:

- степень А представляет очень активное заболевание, при котором требуются иммуносупрессивные лекарственные средства и/или доза преднизона больше 20 мг/сутки или эквивалент;
- степень В представляет умеренную активность заболевания, при которой требуется более низкая доза кортикостероидов, стероидов для местного применения, иммуносупрессантов, противомаларийных средств или NSAID;
- степень С означает легкое стабильное заболевание;
- степень D подразумевает, что заболевание не активно, но система ранее была поражена;
- степень Е означает отсутствие активности заболевания в настоящий момент или ранее.

[0003] Хотя BILAG-2004 был разработан на основе принципа включения всех пациентов, начавших участие в исследовании, лечение не оказывает влияния на индекс оценки. На оценку влияет только наличие активных проявлений.

[0138] Улучшение, определенное согласно BILAG в категории органов кожи и слизистых оболочек или скелетно-мышечной категории органов, представляло собой такое в уменьшение степени проявления сыпи или артрита соответственно.

5.8.3. BICLA (комплексная оценка волчанки согласно BILAG)

[0004] BICLA представляет собой комплексный индекс, который первоначально был получен на основе экспертного консенсуса в отношении индексов активности заболевания. Ответ согласно BICLA определяют как (1) по меньшей мере одна градация улучшения исходных оценок согласно BILAGe во всех системах организма с активностью заболевания умеренной или тяжелой степени на начальном этапе (например, все оценки А (тяжелое заболевание) падают до В (умеренное заболевание), С (легкое заболевание) или D

(отсутствие активности), и все оценки В падают до С или D); (2) ни одной новой оценки А согласно BILAG или более чем одна новая оценка 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, осуществляемой врачом и (5) отсутствие неэффективности лечения (начало непротокольного лечения).

[0005] В частности, согласно BICLA субъект является восприимчивым, если выполняются следующие критерии:

- a) снижение всех исходных оценок А согласно BILAG-2004 до В/С/D и исходных оценок В согласно BILAG-2004 до С/D и отсутствие ухудшения согласно BILAG-2004 в других системах органов, которое определяется по наличию 1 нового пункта с оценкой А согласно BILAG-2004 или более чем 1 нового пункта с оценкой В согласно BILAG-2004;
- b) отсутствие ухудшения согласно SLEDAI-2К по сравнению с исходным уровнем, как определено по повышению SLEDAI-2К относительно исходного уровня на более чем 0 баллов;
- c) 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;
- d) отсутствие досрочного прекращения приема исследуемого продукта или применения лекарственных препаратов для ограниченного применения вне разрешенного протоколом порога до оценки.

5.8.4. CLASI (активность воспалительного заболевания в виде индекса распространенности и степени тяжести кожной формы красной волчанки)

[0139] Индекс распространенности и степени тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI) был разработан в 2005 г. как средство для специфического отслеживания кожной активности и повреждения у пациентов с CLE²¹. CLASI представляет собой простой односторонний инструмент, посредством которого отдельно измеряют активность кожного заболевания и повреждения в каждой части тела⁴³. В CLASI представлена суммарная оценка активности в отношении кожи (CLASI-A) и суммарная оценка повреждения (CLASI-D). Этот индекс характеризуется высокой межэкспертной и внутриэкспертной надежностью и является чувствительным к изменениям при использовании у взрослых с CLE и SLE. Оценка активности по CLASI коррелирует с тяжестью заболевания: легкое, умеренное и тяжелое заболевание соответствовало оценке активности CLASI в диапазонах 0-9 (чувствительность 93%, специфичность 78%), 10-20 и 21-70 (чувствительность 80%, специфичность 95%) соответственно (**таблица 5-13**).

Таблица 5-13. Тяжесть заболевания CLE на основе оценки активности по CLASI

Заболевание CLE	Диапазон оценки активности по CLASI
Легкая	0-9
Умеренная	10-20
Тяжелая	21-70

[0140] Посредством индекса распространенности и степени тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI) количественно оценивают активность заболевания и повреждение при кожной форме красной волчанки. С его помощью можно различать различные уровни ответа на лечение, например, с его помощью можно выявлять конкретную процентную долю снижения показателя активности по сравнению с исходным уровнем или его можно представить в виде среднего/медианного показателя. В частности, CLASI является утвержденным индексом, используемым для оценки очагов поражения кожи при волчанке, и он состоит из 2 отдельных показателей: первый обобщает воспалительную активность заболевания; второй представляет собой измерение 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. У субъектов спрашивают, длилась ли у них диспигментация 12 месяцев или дольше, и в последнем случае показатель диспигментации удваивают. Каждый из вышеперечисленных параметров измеряют в 13 различных анатомических областях, включенных именно потому, что они чаще всего поражаются при кожной форме красной волчанки (CLE). В каждой области измеряют наиболее тяжелый очаг поражения.

[0141] Показатель модифицированного CLASI (mCLASI) определяют как части активности согласно CLASI, которые описывают кожную эритему, шелушение/гипертрофию и воспаление кожи головы. Активность язв в полости рта и алопецию без воспаления кожи головы исключают из анализа mCLASI, как и все измерения повреждения. Клинически значимое уменьшение степени проявления сыпи, измеренное с использованием mCLASI, определяют по снижению показателя активности на 50% или больше на исходном уровне.

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

[0006] Субъект достигает SRI(4), если выполняются все следующие критерии:

- снижение по SLEDAI-2K на 4 или больше баллов по сравнению с исходным уровнем;
- никакая новая система органов не поражена, что определяется по наличию 1 или больше пунктов с оценкой А согласно BILAG-2004 или 2 или больше
- пунктов с оценкой В согласно BILAG-2004 по сравнению с исходным уровнем с применением BILAG-2004;
- отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности заболевания, представляющего собой волчанку, у субъектов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS;

[0007] SRI(X) (X равняется 5, 6, 7 или 8) определяют по доле субъектов, которые отвечают следующим критериям:

- снижение по SLEDAI-2K на X или больше баллов по сравнению с исходным уровнем;
- никакие новые системы органов не поражены, что определяют по наличию 1 или больше пунктов с оценкой А согласно BILAG-2004 или 2 или
- больше пунктов с оценкой В согласно BILAG-2004 по сравнению с исходным уровнем с применением BILAG-2004;
- отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности заболевания, представляющего собой волчанку, у субъектов, определяемого по
- повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS

5.8.6. SLEDAI-2K (индекс активности системной красной волчанки 2000)

[0008] Индекс активности заболевания SLEDAI-2K состоит из перечня проявлений со стороны органов, каждое из которых имеет определение. Сертифицированный исследователь или назначенный врач выполняет оценку SLEDAI-2K и решает, “присутствует” или “отсутствует” каждое проявление за последние 4 недели. Оценка также включает сбор крови и мочи для оценки лабораторных категорий SLEDAI-2K.

[0009] Оценка SLEDAI-2K состоит из 24 пунктов, связанных с волчанкой. Это инструмент, предусматривающий взвешенную оценку, в котором дескрипторы умножаются на “вес” конкретного органа. Например, дескрипторы почек умножаются на 4, а дескрипторы центральной нервной системы – на 8, и эти взвешенные проявления со стороны органов суммируются в окончательный показатель. Диапазон оценок по SLEDAI-2K составляет от 0 до 105 баллов, где 0 указывает на неактивное заболевание. Оценки по SLEDAI-2K являются достоверными, надежными и чувствительными средствами клинического оценивания активности заболевания, представляющего собой волчанку.

Было показано, что SLEDAI-2K, рассчитанный с применением промежутка времени, составляющего 30 дней до визита для оценки клинических и лабораторных значений, сходен со SLEDAI-2K, рассчитанным с использованием 10-дневного окна⁴⁴.

[0142] Регрессию сыпи, определенную согласно SLEDAI-2K, определяют как показатель 0 в неделю 52 для тех, кто имел показатель для сыпи, составляющий 2 или больше на исходном уровне.

5.8.7. Болезненные и опухшие суставы

[0143] Количество опухших 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 опухлостью.

5.8.8. Индекс повреждения Международной организации сотрудничества клиник, изучающих системную красную волчанку/Американской коллегии ревматологии (SDI)

[0144] SDI используется для измерения степени поражения органов у пациентов со SLE. В частности, SDI был разработан для оценки необратимого повреждения у субъектов со SLE независимо от его причины (активность SLE, терапия, сопутствующие заболевания), но возникшего после начала заболевания. Повреждение, т. е. необратимое нарушение с момента начала SLE, обычно определяется как клинический признак, для оценки которого необходимо, чтобы он присутствовал постоянно в течение по меньшей мере 6 месяцев. Кроме того, некоторые необратимые явления, такие как инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, оцениваются как повреждение при их возникновении. Вкратце, повреждение определяется для 12 систем органов: периферических сосудов, глазной, нервно-психиатрической, почечной, легочной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, скелетно-мышечной, кожной, эндокринной (диабет), половых желез и злокачественных образований. Повреждение с течением времени может быть стабильным или увеличиваться максимум до 47 баллов, однако уменьшения числа баллов быть не должно⁴⁵.

5.9. PK/PD

[0145] Уровни в плазме крови, получаемые с помощью введения SC и введения IV, можно сравнивать на основе кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени (AUC), которая отражает уровень воздействия антитела на организм после введения дозы лекарственного средства. Например, в ходе клинического

исследования профиль зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови пациента от времени может быть построен в виде графика путем измерения концентрации в плазме крови в нескольких моментах времени. При применении подхода моделирования *in silico* для любой заданной дозы можно прогнозировать концентрацию лекарственного средства в плазме крови в определенный момент времени. Затем путем интегрирования кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени можно рассчитать AUC (площадь под кривой). Подходящая методика описана в работе Tummala et. al.²⁶, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В примерах, описанных в данном документе, PK-параметры рассчитывали с применением некомпартментного анализа с помощью Phoenix WinNonlin V/6.2 (Certara, Inc., Принстон, штат Нью-Джерси, США), и они включали площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в сыворотке крови от времени (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 использованием системы SAS V.9.2 (SAS Institute, Inc., Кэри, Северная Каролина, США).

[0146] Удобно, что можно рассчитать соотношение AUC, получаемой с применением введения SC, и AUC, получаемой с применением введения IV (AUC_{SC} / AUC_{IV}), 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 моделирований). Данный подход продемонстрирован со ссылкой на примеры. Среднее, медианное значение или мода (например, среднее значение) могут быть получены 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.

5.10. Фармакокинетический глоссарий

[0147] **Площадь под кривой (AUC):** площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени, которая служит в качестве меры воздействия лекарственного средства.

[0148] C_{ave} : средняя концентрация в равновесном состоянии.

[0149] C_{\max} : максимальная (или пиковая) концентрация лекарственного средства в плазме крови.

[0150] C_{\min} : минимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови.

[0151] C_{trough} : концентрация лекарственного средства в плазме крови в равновесном состоянии непосредственно перед введением следующей дозы. Остаточная концентрация в плазме крови (концентрация, измеренная в конце интервала между введениями доз в равновесном состоянии [полученная непосредственно перед следующим введением]).

[0152] **LLOQ**: нижний предел количественного определения, наименьшее количество аналита в образце, которое может быть количественно определено с подходящей точностью и правильностью.

[0153] **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.

[0154] **Нелинейные фармакокинетические параметры**: в отличие от линейных фармакокинетических параметров, концентрация лекарственного средства в крови или плазме крови не повышается пропорционально повышению 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.

5.11. Профиль экспрессии генов, индуцированных IFN типа I (IFNGS)

[0155] Считается, что IFN типа I играет центральную роль в патогенезе заболевания SLE, и анифролумаб нацеливается на ингибирование данного пути. Для понимания взаимосвязи между экспрессией IFN типа I и ответом на терапию антителом к IFN необходимо знать, вызвано ли заболевание субъекта активацией IFN типа I. Однако прямое измерение уровня IFN типа I остается сложной задачей. По этой причине был разработан маркер на основе транскриптов для оценки эффекта сверхэкспрессии белка-мишени в отношении определенного набора mRNA-маркеров. Экспрессия этих маркеров легко выявляется в цельной крови и демонстрирует корреляцию с экспрессией в пораженной заболеванием ткани, такой как кожа, при SLE. Бимодальное распределение оценок для транскриптов у субъектов со SLE подтверждает определение субпопуляции с высокими и низкими результатами в тесте в отношении IFN (**фиг. 1**). Тест в отношении IFN типа I описан в патентном документе WO 2011028933 A1, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Профиль экспрессии генов, индуцированных

IFN типа I, можно применять для идентификации субъекта в качестве пациента, характеризующегося высоким результатом в тесте для определения профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I, или пациента, характеризующегося низким результатом в тесте в отношении IFNGS. Посредством теста в отношении IFNGS измеряют экспрессию генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 по сравнению с 3 эталонными генами, 18S, АСТВ и GAPDH, в цельной крови субъекта. Результатом теста является оценка, которую сравнивают с предварительно установленным значением отсечения, которое позволяет разделить пациентов на 2 группы с низкими или высокими уровнями экспрессии генов, индуцированных IFN (фиг. 1).

[0156] Экспрессию генов можно измерять посредством RT-PCR. Подходящие праймеры и зонды для выявления генов можно найти в патентном документе WO 2011028933. Подходящим набором для измерения экспрессии генов для теста IFNGS является набор QIAGEN *therascreen*[®] IFIGx RGQ RT-PCR (набор IFIGx), описанный в работе Brohawn et al.⁴⁶, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

5.12. Стандарт лечения (SOC)

[0157] Стандарт лечения включает⁴⁷:

- дозу преднизона для перорального применения (40 мг/сутки или меньше) или предусматривать дозу, эквивалентную этой дозе преднизона;
- азатиоприн 200 мг/сутки или меньше;
- противомаларийные средства: хлорохин, гидроксихлорохин (200-400 мг в сутки), хинакрин (50-100 мг в сутки);
- микофенолята мофетил 2 г/сутки или меньше или микофеноловую кислоту 1,44 г/сутки или меньше;
- метотрексат перорально, подкожно (SC) или внутримышечно 25 мг/неделя или меньше;
- циклоспорин (75-100 мг в сутки);
- лефлуномид (10-20 мг в сутки);
- мизорибин 150 мг/сутки или меньше;
- NSIAD, например, напроксен натрия (алив), ибупрофен.

6. ПРИМЕР 1. MUSE, идентификатор ClinicalTrial.gov: NCT01438489

[0010] MUSE представляло собой многонациональное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 с параллельными группами для оценки эффективности и безопасности 2 схем лечения с

внутривенным (IV) введением у взрослых участников с хронической SLE с активностью от умеренной до тяжелой с недостаточным ответом на стандарт лечения (SOC) при SLE. Исследуемый продукт (анифролумаб или плацебо) вводили в виде фиксированной дозы каждые 4 недели (28 дней) с введением в общей сложности 13 доз.

[0011] *MUSE более подробно описано в работе Furie et al. 2017¹⁵, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.*

7. ПРИМЕР 2. TULIP I и II, идентификаторы ClinicalTrial.gov: NCT02446912 и NCT02446899

[0012] TULIP I и TULIP II представляли собой многоцентровые многонациональные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования фазы 3 для оценки эффективности и безопасности схемы лечения с внутривенным (IV) введением двух доз анифролумаба по сравнению с плацебо у субъектов с активной аутоантитело-положительной системной красной волчанкой (SLE) со степенью от умеренной до тяжелой при получении стандарта лечения (SOC).

7.1.1. Лекарственные препараты для ограниченного применения

[0013] Если субъект получал 1 из нижеследующего, то субъект считался невосприимчивым: сульфасалазин; даназол; дапсон; азатиоприн более 200 мг/сутки или в суточной дозе, более высокой, чем в неделю 0 (день 1); микофенолата мофетил более 2,0 г/сутки или микофеноловую кислоту более 1,44 г/сутки или в суточной дозе, более высокой, чем в неделю 0 (день 1); перорально, подкожно или внутримышечно метотрексат более 25 мг/неделя или в суточной дозе, более высокой, чем в неделю 0 (день 1); мизорибин более 150 мг/сутки или в суточной дозе, более высокой, чем в неделю 0 (день 1); любое изменение пути введения метотрексата для перорального, SC или внутримышечного введения; кортикостероиды для внутривенного введения – от более 40 мг/сутки до 1 г/сутки или меньше метилпреднизолон или эквивалента; кортикостероиды для внутримышечного введения – более 80 мг/сутки метилпреднизолон или эквивалента; предшественники кортикостероидов для подкожного или внутримышечного введения; лечение с помощью OCS – более 40 мг/сутки преднизона или эквивалента; лечение с помощью OCS в дозе выше дозы дня 1 в течение периода введения доз более 14 дней; кортикостероиды с длительным биологическим периодом полувыведения (например, дексаметазон, бетаметазон); другие иммуносупрессанты, в том числе без ограничения ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин, такролимус [в том числе местное применение]) или лефлуномид. Глазные капли циклоспорина были приемлемы для применения в данном исследовании.

[0014] *TULIP более подробно описано в работе Furie et al. 2019¹⁶, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Результаты TULIP II*

представлены в работе *Morand et al. 2020*¹⁴, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

8. ПРИМЕР 3. Эффективность анифролумаба у пациентов со SLE, ранее получавших лечение биологическими препаратами: апостериорный анализ данных из 2 исследований фазы 3

8.1. Предпосылки

[0015] Анифролумаб, моноклональное антитело, которое связывает рецептор IFN типа I, было эффективным и хорошо переносилось у взрослых пациентов, у которых имеется SLE со степенью от умеренной до тяжелой, несмотря на стандартную терапию, в испытаниях фазы 3 TULIP-1 и TULIP-2. Пациенты со SLE, ранее получавшие лечение биологическими препаратами, представляют собой важную популяцию пациентов с ограниченными возможностями лечения. Авторы настоящего изобретения исследовали, повлияло ли предыдущее воздействие иммуномодулирующих биологических препаратов на эффективность и безопасность анифролумаба с помощью объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2.

8.2. Способы

[0159] В этот анализ включались пациенты, которые получали внутривенно 300 мг анифролумаба или плацебо каждые 4 недели в течение 48 недель в 52-недельных испытаниях TULIP-1 (NCT02446912) и TULIP-2 (NCT02446899), для которых подходящие пациенты соответствовали критериям ACR SLE, имели SLE со степенью от умеренной до тяжелой и для них было разрешено предшествующее применение биологических препаратов с периодом вымывания 3–6 месяцев, независимо от причины прекращения. Пациентов разделяли на подгруппы получавших биологические препараты или не получавших биологические препараты (1 или больше или 0 ранее полученных биологических иммуномодуляторов соответственно). Характеристики заболевания SLE на исходном уровне, эффективность и безопасность сравнивались в подгруппах. Меры эффективности включали ответ по комплексной оценке волчанки (BICLA) согласно BILAG в неделю (W) 52; ответ, соответствующий индексу ответа на лечение у пациента со SLE, составляющему 4 или больше (SRI[4]), в W52; постоянное снижение дозы глюкокортикоидов для перорального применения (GC) (эквивалент преднизона 7,5 мг/сутки или меньше от W40 до W52, если исходный уровень составлял 10 мг/сутки или больше) и годовую частоту обострений к W52. Бинарные конечные точки и безопасность анализировали с применением подхода на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля с учетом факторов стратифицированной рандомизации и исследования. Годовую частоту обострений анализировали с использованием модели отрицательной биномиальной

регрессии с лечением, факторами стратифицированной рандомизации и исследованием в качестве ковариат.

8.3. Результаты

[0160] Всего было 145 пациентов, получавших биологические препараты (анифролумаб [n=75]; плацебо [n=70]), и 581 пациент, не получавший биологические препараты (анифролумаб [n=285]; плацебо [n=296]). Большая часть предыдущего применения биологических препаратов приходилась на белимумаб (n=70), эпрутузумаб (n=49), табалумаб (n=18) или ритуксимаб (n=14) (**фиг. 2А, фиг. 2В**). Исходные демографические данные, характеристики заболевания и средства лечения SLE, отличные от биологических препаратов, в целом были сходными между группами. Однако по сравнению с пациентами, ранее не получавшими биологические препараты, у пациентов, получавших биологические препараты, прошли более длительные периоды времени с момента постановки диагноза SLE, и они с большей вероятностью были выходцами из Северной Америки, характеризовались баллом повреждения органов согласно индексу повреждения SLICC/ACR, составляющим 1 или больше, наличием антител к dsDNA и высоким профилем экспрессии генов, индуцированных IFN (**фиг. 3**). Наблюдались более низкие ответы на плацебо (потенциально более рефрактерное заболевание) у пациентов, получавших биологические препараты, по сравнению с пациентами, не получавшими биологические препараты (**фиг. 4**). Анифролумаб ассоциировался с большими различиями в лечении по сравнению с плацебо (Δ) у пациентов, получавших биологические препараты, по сравнению с пациентами, не получавшими биологические препараты, по нескольким конечным точкам, включая ответ согласно BICLA ($\Delta=19,4$ по сравнению с $\Delta=16,6$), ответ, соответствующий SRI(4) ($\Delta=25,3$ по сравнению с $\Delta=9,1$), и постепенные снижения доз GC для перорального применения ($\Delta=24,7$ по сравнению с $\Delta=17,5$) (**фиг. 4**).

[0161] Анифролумаб ассоциировался с большими различиями в лечении (ответ согласно BICLA) по сравнению с плацебо (Δ) у пациентов с предыдущим применением абатацепта (**фиг. 5А**) по сравнению с пациентами без предыдущего применения абатацепта ($\Delta=66,7$ по сравнению с $\Delta=16,1$) (**фиг. 5В**). Анифролумаб ассоциировался с большими различиями в лечении (ответ согласно BICLA) по сравнению с плацебо (Δ) у пациентов с предыдущим применением белимумаба (**фиг. 6А**) по сравнению с пациентами без предыдущего применения белимумаба ($\Delta=19,3$ по сравнению с $\Delta=16,6$) (**фиг. 6В**). Анифролумаб не ассоциировался с большими различиями в лечении (ответ согласно BICLA) по сравнению с плацебо (Δ) у пациентов с предыдущим применением эпрутузумаба (**фиг. 7А**) по сравнению с пациентами без предыдущего применения эпрутузумаба ($\Delta=10,5$ по сравнению с $\Delta=17,3$) (**фиг. 7В**). Анифролумаб ассоциировался с большими различиями

в лечении (ответ согласно BICLA) по сравнению с плацебо (Δ) у пациентов с предыдущим применением ритуксимаба (**фиг. 8А**) по сравнению с пациентами без предыдущего применения ритуксимаба ($\Delta=39,6$ по сравнению с $\Delta=16,2$) (**фиг. 8В**). Анифролумаб ассоциировался с большими различиями в лечении (ответ согласно BICLA) по сравнению с плацебо (Δ) у пациентов с предыдущим применением сифалимумаба (**фиг. 9А**) по сравнению с пациентами без предыдущего применения сифалимумаба ($\Delta=33,3$ по сравнению с $\Delta=16,2$) (**фиг. 9В**). Анифролумаб ассоциировался с большими различиями в лечении (ответ согласно BICLA) по сравнению с плацебо (Δ) у пациентов с предыдущим применением табалумаба или ингибиторов TNF (**фиг. 10А** и **фиг. 11А**) по сравнению с пациентами без предыдущего применения табалумаба или ингибиторов TNF ($\Delta=39,6$ по сравнению с $\Delta=16,2$; ($\Delta=16,7$ по сравнению с $\Delta=16,6$) (**фиг. 10В** и **фиг. 11В**).

[0162] Частота возникновения серьезных нежелательных явлений была выше у пациентов, получавших биологические препараты, по сравнению с пациентами, не получавшими биологические препараты, в группе анифролумаба и плацебо (**фиг. 12**). У пациентов, получавших биологические препараты и не получавших биологические препараты, частота возникновения опоясывающего герпеса была выше в группе анифролумаба по сравнению с группой плацебо.

8.4. Вывод

[0163] Пациенты со SLE, которые ранее получали биологические препараты, характеризуются высокой неудовлетворенной потребностью в лечении и ограниченными возможностями такового. Анифролумаб ассоциировался с большими различиями в лечении по сравнению с плацебо у пациентов, получавших биологические препараты, и пациентов, не получавших биологические препараты, по нескольким конечным точкам. Анифролумаб ассоциировался с большими различиями в лечении по сравнению с плацебо у пациентов с предыдущим применением абатацепта, белимумаба, ритуксимаба или сифалимумаба. Анифролумаб был особенно эффективным у пациентов с предыдущим применением белимумаба. Эти данные подтверждают целесообразность применения анифролумаба для лечения SLE у пациентов с предыдущим применением биологических препаратов, в частности предыдущим применением абатацепта, белимумаба, ритуксимаба или сифалимумаба, особенно с предыдущим применением белимумаба.

9. ПРИМЕР 3. Подкожное введение анифролумаба

9.1. Исследование фазы I MI-CP180 анифролумаба IV у пациентов со SSc

[0164] Средние концентрации анифролумаба в сыворотке крови после введения однократной дозы на основании веса тела представлены на **фиг. 13А**. После введения однократной дозы анифролумаб демонстрировал нелинейно-линейную PK при более

низких уровнях дозы (менее 10,0 мг/кг) как у пациентов с высоким значением IFNGS, так и у пациентов с низким значением IFNGS. Наблюдали пропорциональное дозе повышение C_{max} , однако повышение AUC превышало таковое, ожидаемые при пропорциональной зависимости от дозы, в диапазоне от 0,1 до 10,0 мг/кг. $t_{1/2}$ анифролумаба было более длительным в когортах с более высокой дозой. При наиболее высоком исследуемом уровне дозы (20,0 мг/кг), конечное $t_{1/2}$ составляло примерно 12 дней.

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

[0165] В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы I 30 здоровых взрослых людей были распределены в три когорты лечения (300 мг анифролумаба SC (n=6), 300 мг анифролумаба внутривенно (n=6), 600 мг анифролумаба SC (n=6)) и для получения плацебо (n=4/когорты). После введения SC воздействие анифролумаба повышалось пропорционально дозе с 300 мг до 600 мг на основании площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени. Профили зависимости среднего арифметического концентрации анифролумаба в сыворотке крови от времени после однократного IV и SC введения показаны на **фиг. 13B**. Как описано в работе Tummala *et al.* 2018²⁶, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в этом исследовании биологическая доступность анифролумаба у здоровых добровольцев оценивалась в 87% от внутривенного содержания.

9.3. Фаза II исследования анифролумаба для SC введения у пациентов со SLE (исследование 08)

[0166] Данное исследование было разработано для определения характеристик фармакокинетических и фармакодинамических параметров подкожно вводимого анифролумаба (**фиг. 14A**).

[0167] В исследовании изучали клиническую фармакологию, безопасность и исследовательскую эффективность анифролумаба для подкожного введения. Фармакокинетические параметры в исследовании 08 согласовывались с высокой биологической доступностью в исследовании 06 (здоровые добровольцы) и высоким CL у пациентов со SLE с высоким значением IFNGS. Анифролумаб, вводимый подкожно каждые 2 недели пациентам со SLE и кожными проявлениями со степенью от умеренной до тяжелой, характеризовался нелинейными фармакокинетическими параметрами, значения которых превышали значения, ожидаемые при пропорциональной зависимости от дозы, и при этом обеспечивал нейтрализацию профиля экспрессии генов, индуцированных интерфероном типа I, дозозависимым образом (**фиг. 14B** и **фиг. 14C**). В частности, анифролумаб в дозах 150 мг или 300 мг для подкожного введения каждые 2 недели в

течение 50 недель характеризовался нелинейной фармакокинетикой, в связи с чем концентрации C_{trough} превышали концентрации, ожидаемые при пропорциональной зависимости от дозы. Число нежелательных явлений при подкожном введении анифролумаба было сходным с числами, наблюдаемыми после внутривенного введения в более крупных исследованиях пациентов со SLE.

[0168] *Результаты исследования 08 полностью описаны в работе Bruce et al. [48], которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.*

[0169] Исследование 08 было ограничено малыми размерами выборок, и невозможно сделать выводы о биологических эффектах исследуемого лекарственного средства (например, в отношении концентраций компонентов C3 или C4 системы комплемента) или его клинической эффективности. Включение только пациентов с высокими показателями профиля экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона типа I, и активной кожной формой заболевания также ограничивало генерализуемость исследования в отношении пациентов со сходными характеристиками заболевания. Исследование было дополнительно ограничено повышением частоты пропущенных значений с течением времени.

9.4. Вывод

[0170] PK-параметры анифролумаба стабильно демонстрировали опосредованное мишенью распределение лекарственного средства, при этом при более низких уровнях дозы значения концентрации или воздействия снижались больше, чем ожидается при пропорциональной зависимости от дозы. Наблюдали высокую биологическую доступность анифролумаба, вводимого посредством инъекции SC в исследовании 06 (здоровые добровольцы); соотношение AUC анифролумаба для SC введения и анифролумаба для IV введения при менее 300 мг составляло примерно 87%.

10. ПРИМЕР 4. Определение оптимальной подкожной единичной дозы

10.1. Цель

[0171] С целью определения оптимальной схемы введения дозы для подкожного введения анифролумаба авторы настоящего изобретения разработали популяционную PK- и PK/PD-модель, дизайн которой предусматривал применение уже имеющихся данных клинических испытаний с участием людей. Применяли данные PK из исследований 04 и 05 фазы III и исследования 1013 фазы II, чтобы способствовать разработке популяционной модели PK.

[0172] Первоначальной целью авторов настоящего изобретения было определить дозу для подкожного введения, обеспечивающую воздействие, эквивалентное стандартной дозе 300 мг IV (Q4W), одновременно обеспечивая более регулярное введение дозы, которая

могла бы быть предоставлена в более низком объеме. Это основано на понимании того, что доза 300 мг IV Q4W обеспечивает оптимальные клинические профили PK и клиническую эффективность (например, касательно достижения ответа согласно BICLA), как описано, например, в работе Furie *et. al.* 2017¹⁵, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, и подытожено в примерах 3 и 4.

10.2. Результаты

10.2.1. Первоначальный выбор дозы для подкожного введения в случае анифролумаба

[0173] В первоначальном анализе авторы настоящего изобретения определили конкретные схемы введения дозы, которые, как прогнозировалось, будут обеспечивать воздействие, эквивалентное таковому, достигаемому при дозе 300 мг IV Q4W. Изначально было обнаружено, что схема введения дозы 105 мг подкожно раз в неделю (QW) обеспечивает соотношение AUC, близкое к 1 (или немного больше) (**фиг. 15А**), даже в тех случаях, где прогнозируемая биологическая доступность была снижена на ~7% относительно заявленной в работе Tummala *et. al.* 2018²⁶ (включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте) для учета межиндивидуальной вариабельности значений биологической доступности (**фиг. 15В**). По-видимому, доза 105 мг подкожно QW обеспечивает получение медианных остаточных концентраций и подавления IFNGS, сравнимых с таковыми для сравнительной дозы 300 мг IV Q4W или улучшенных относительно них (**фиг. 16А** и **фиг. 16В**). Из результатов этих первоначальных анализов видно, что вводимую SC дозу анифролумаба 105 мг QW следует выбрать в качестве эквивалентной дозе 300 мг Q4W и, таким образом, как характеризующейся оптимальным профилем эффективность/риск для лечения пациентов со SLE. Важно отметить, в таких анализах считали, что доза 300 мг IV была близка к плато кривой зависимости ответа от дозы для анифролумаба.

10.2.2. Измененный выбор дозы для подкожного введения в случае анифролумаба

[0174] Таким образом, авторы настоящего изобретения первоначально считали 105 мг QW оптимальной дозой для SC введения анифролумаба для лечения заболевания, опосредованного IFN типа I, 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).

[0175] С использованием дополнительных данных была продемонстрирована положительная взаимосвязь уровня воздействия и ответа согласно BICLA у пациентов с высоким значением IFNGS. Неожиданно данное соотношение наблюдали даже в пределах группы 300 мг IV Q4W (**фиг. 17А** и **фиг. 17В**). Ответ согласно BICLA в пределах группы

пациентов с дозой 300 мг IV Q4W, следовательно, был переменным. Логистическая регрессия для ответа согласно BILCA на неделе 52 у пациентов подтвердила, что PK-параметр, представляющий собой воздействие, представлял собой значимую ковариату как в TULIP I, так и в TULIP II. Было обнаружено, что C_{ave} является статистически значимой в анализе как всех пациентов, так и пациентов с высокими значениями IFNGS, которые завершили курсы лечения, как в TULIP I и в TULIP II независимо, так и в объединенном анализе TULIP I и TULIP II. Соотношения 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, присутствовала зависимость от воздействия переменность в ответе на анифролумаб среди пациентов с волчанкой, которым вводили 300 мг IV Q4W (фиг. 17А и фиг. 17В).

[0176] Таким образом, неожиданно 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 подъема кривой воздействие-ответ (фиг. 18А). Вследствие данных анализов авторы настоящего изобретения определили, что доза 105 мг подкожно QW (ранее считавшаяся эквивалентной дозе 300 мг IV Q4W) не обеспечит оптимальный баланс эффективности и безопасности у пациентов со SLE. Авторы настоящего изобретения, таким образом, решили выбрать другую дозу для SC введения, которая будет обеспечивать ослабление влияния переменности в ответе популяции пациентов со SLE.

[0177] В итоге, в результате первоначального анализа предполагают, что при введении дозы для подкожного введения, составляющей 105 мг анифролумаба QW, будет достигаться эффективность, по меньшей мере сходная с таковой при дозе 300 мг IV Q4W. Однако, неожиданно после дополнительного анализа новых доступных данных дополнительных исследований, проведенных авторами настоящего изобретения, было установлено, что концентрация данной дозы раз в неделю (QW) может быть повышена без достижения максимального порогового значения с точки зрения биологической доступности и эффективности. Другими словами, доза QW может быть повышена за пределы 105 мг с обеспечением даже больших концентраций в плазме крови и уровня подавления IFNGS и с обеспечением уменьшения наблюдаемой переменности в ответе у пациентов со SLE. Доза 105 мг, следовательно, будет субоптимальной.

[0178] 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 значением IFNGS) повышалась в случае подкожного введения раз в неделю с применением концентраций выше чем доза 105 мг (таблица 10-1. Прогнозируемая эффективность SC

введения при условии отсутствия задержек/пропусков введения дозы). Эти данные демонстрируют неожиданное расположение плато кривой доза-ответ (например, при подкожном введении), которое сдвигается вправо для доз, превышающих 105 мг (фиг. 18В), что демонстрирует то, что максимальный ответ согласно BICLA в действительности может достигаться с применением дозы, составляющей более 105 мг, и что более высокая доза была бы предпочтительной (таблица 10-1).

Таблица 10-1. Прогнозируемая эффективность SC введения при условии отсутствия задержек/пропусков введения дозы.

	90 мг SC QW	105 мг SC QW	120 мг SC QW	135 мг SC QW	150 мг SC QW
Эквивалентная доза для IV введения	~300 мг IV Q4W		~<400 мг IV Q4W	~<450 мг IV Q4W	<500 мг IV Q4W ~300 мг SC Q2W
Медианное соотношение C_{ave} с дозой 300 мг IV	0,92	1,14	1,36	1,59	1,81
% превышения 95-го перцентилья дозы 300 мг IV	3,3%	9,4%	20,1%	33,5%	48,9%
% перекрытия с 5-ым или большим перцентилем дозы 1000 мг IV	0,3%	1,8%	5%	11%	21%
% пациентов с высоким результатом в отношении IFNGS с 55% вероятностью ответа согласно BILAG	~86%	~94%	~98%	~99%	~100%
% пациентов с высоким результатом в отношении IFNGS с 60% вероятностью ответа согласно BILAG	~10%	~23%	~38%	~55%	~68%

10.2.3. Биологическая доступность анифролумаба является в высокой степени вариабельной

[0179] 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 введении²⁶. С применением популяционной модели PK было обнаружено, что биологическая доступность (F1) анифролумаба в исследовании 08 (пациенты со SLE, SC) составляет 81% у здоровых добровольцев (таблица 10-2).

Таблица 10-2. Биологическая доступность анифролумаба на основании результатов у здоровых добровольцев

Параметры \pm SE	Финальная модель SLE с IV введением (включая 6 субъектов из группы с IV введением исследования 06)	Здоровые добровольцы из исследования 06 (300 мг IV: 6, 300 мг SC: 6, 600 мг SC: 6)
Клиренс (с высоким результатом в отношении IFNGS)	0,193 л/сутки	-
Клиренс (с низким результатом в отношении IFNGS/ здоровые добровольцы)	0,153 л/сутки	0,146 \pm 0,036 л/сутки
Вариабельность между событиями: клиренс	0,109 (коэффициент изменчивости: 33,1%)	0,0431 (коэффициент изменчивости: 20,8%)
F1	-	0,812 \pm 0,12
Ka	-	0,274 \pm 0,124/сутки
Вариабельность между событиями: Ka	-	0,221 (коэффициент изменчивости: 47%)

[0180] Биологическая доступность типичного моноклонального антитела при подкожном введении находилась в диапазоне 52-80%⁴⁹. Авторы настоящего изобретения проводили внешнюю валидацию исследования 08, Ph2 для SC введения при SLE, с применением модели РПК, разработанной с использованием данных от здоровых добровольцев и пациентов со SLE из исследований с IV введением для определения биологической доступности в популяции со SLE.

[0181] Глубокий анализ данных исследования 08 открыл, что на биологическую доступность оказывает влияние место SC введения. В частности, при проведении оценки биологической доступности дозы 300 мг при введении в область живота по сравнению с IV введением было установлено, что биологическая доступность (F1) составляет 85,4% по сравнению с 81% в случае, если места инъекции не принимают в рассмотрение. Таким образом, значения C_{trough} после инъекции в бедро имеют тенденцию понижаться по сравнению с инъекцией в область живота (**фиг. 19А** и **фиг. 19В**). В результате 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 со SLE по сравнению со здоровыми добровольцами. Важно отметить, если допускалась биологическая доступность (F1) 81-87%, то изначально проектировали 105 мг для обеспечения C_{ave} , сравнимой с таковой при дозе 300 мг IV (**фиг. 20**). Наоборот, если оцененная биологическая доступность снижалась до ~70% или меньше, то медианная C_{ave} дозы 105 мг подкожно QW падала ниже 1 (**фиг. 21А**, **фиг. 21В** и **таблица 10-3**).

Таблица 10-3. Биологическая доступность анифролумаба

[0182] Биологическая доступность	Би	[0183] 0 мг SC QW	[0184] 05 мг SC QW	[0185] 20 мг SC QW	[0186] 35 мг SC QW	[0187] 50 мг SC QW
[0188] %	82	[0189] .92	[0190] .14	[0191] .36	[0192] .59	[0193] .81
[0194] %	~70	[0195] .73	[0196] .92	[0197] .11	[0198] .31	[0199] .49
[0200] %	~60	[0201] .57	[0202] .73	[0203] .89	[0204] .06	[0205] .22

Значения = медианная C_{ave} в отношении 300 мг IV; SC= подкожный

[0206] Кроме того, присутствовало нежелательное 30% перекрытие C_{ave} между 105 мг SC QW и субоптимальной дозой для IV введения, 150 мг Q4W, тогда как если принимали, что биологическая доступность составляет 81%, наблюдалось лишь 16% перекрытие (фиг. 21А). Однако при применении дозы 120 мг SC перекрытие C_{ave} с дозой 150 мг IV было меньшим, чем перекрытие с оптимальной дозой для IV введения, составляющей 300 мг IV, даже если принимали, что биологическая доступность составляет 70% (фиг. 21В). Кроме того, доза 120 мг SC QW характеризовалась минимальным перекрытием с нежелательной дозой 1000 мг IV (фиг. 21С), при которой риск инфекции, вызывающей опоясывающий герпес, повышается (фиг. 23). Доза 150 мг SC QW характеризовалась нежелательным перекрытием с дозой 1000 мг IV Q4W. Еще более неожиданным являлось то, что согласно оценкам доза для SC введения, составляющая 120 мг или больше, характеризуется большим уровнем PD-параметра, представляющего собой подавление (таблица 10-4), чем принятая оптимальная доза 300 мг IV (таблица 10-5).

[0207] Таким образом, выбор дозы выше чем 105 мг, предпочтительно 120 мг или выше, обеспечивает оптимизацию соотношения воздействие-ответ путем минимизации влияния вариабельности начала проявления ответа и биологической доступности у пациентов со SLE (таблица 10-4, фиг. 22А и фиг. 22В). Доза для SC введения, составляющая менее 150 мг QW, также является необходимой для снижения риска инфекции, вызывающей опоясывающий герпес.

Таблица 10-4. Рассчитанный PD-параметр, представляющий собой подавление в %, в неделю 24, доза для SC введения

SC	Подавление на WK24 (%)		
Доза (мг)	75%	80%	90%
90	89.0	84.6	63.8
105	92.9	89.8	69.2
120	94.8	91.9	74.2
135	96.0	93.9	75.8
150	96.5	94.6	80.2

Таблица 10-5. Рассчитанный PD-параметр, представляющий собой подавление в %, в неделю 24, доза для введения IV

IV	Подавление на WK24 (%)		
Доза (мг)	75%	80%	90%
300	74.2	68.3	42.5
400	82.9	77.9	54.7
450	85.9	80.8	56.4
500	88.7	84.8	62.5
600	92.7	88.8	68.9
1000	96.9	94.5	80.2

[0208] В частности, приемлемые профили польза-риск обеспечивают дозы 120 мг и 135 мг QW. 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 для SC введения, составляющая 150 мг QW, эквивалентна дозе 1000 мг IV Q4W (**фиг. 21С, фиг. 23**). Дозу для подкожного введения, составляющую менее 150 мг QW и более 105 мг QW, следовательно, определили в качестве предпочтительной дозы. Дозу для подкожного введения, составляющую менее 150 мг QW и менее или равную 135 мг, определили в качестве более предпочтительной дозы. Дозу для подкожного введения, составляющую 120 мг, определили в качестве оптимальной дозы.

[0209] В итоге, авторы настоящего изобретения с удивлением обнаружили, что, принимая во внимание предварительные данные, которые были ранее доступны, вначале могло показаться, что оптимальная доза анифролумаба для подкожного введения составляет 105 мг QW (**фигура 12**). Однако с помощью дополнительных данных и анализов неожиданно было обнаружено, что доза 105 мг QW или ниже будет недостаточной дозой

для значительной доли пациентов (**фиг. 18В, таблица 10-3**). Таким образом, особенно преимущественной схемой введения доз, продемонстрированной авторами настоящего изобретения, были дозы выше 105 мг QW. Было определено, что особенно оптимальная доза составляла 120 мг подкожно QW, что эквивалентно примерно 400 мг IV Q4W, в зависимости от расчетной биологической доступности. Оптимальная доза для SC введения, следовательно, неожиданно является на более чем 30% выше дозы, которая считалась бы оптимальной на основании лишь сравнения с дозой 300 мг IV Q4W и ранее принимаемой биологической доступности анифролумаба.

[0210] 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 оказывает преимущественное действие в отношении вариации в биологической доступности, что приводит к улучшению терапевтического результата. Доза менее 150 мг QW обеспечивает уменьшение риска инфекции, вызывающей опоясывающий герпес.

[0211] Фармакокинетические данные у здоровых добровольцев (исследование 06 [только группа введения IV]) и у пациентов со SLE (исследования 1013, 02, 04 и 05) также объединяли для оценки влияния ковариат, таких как демографические данные и результаты тестов функции почек/печени, в отношении PK-параметра, представляющий собой воздействие. Было обнаружено, что пациенты с более высоким значением веса тела и с высоким результатом в тесте в отношении IFN типа I характеризуются существенно более высоким клиренсом (CL) и более низкими концентрациями. Однако, неожиданно отсутствовало клинически значимое влияние этих ковариат на эффективность и безопасность. Неожиданно было обнаружено, что другие ковариаты, относящиеся к другим конкретным популяциям, оцененным в популяционном моделировании PK, не являются значимыми, включая расу/этническую принадлежность/регион, возраст, пол, результаты в тестах функции почек/печени, стандартную терапию (например, OCS, противомаларийное средство, азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту, мизорибин и NSAID) и медицинские препараты, обычно применяемые у пациентов со SLE (ингибиторы ACE и ингибиторы HMG-CoA-редуктазы).

10.3. Вывод

[0212] Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что доза анифролумаба от менее 150 мг Q до более 105 мг QW будет обеспечивать C_{ave} , по меньшей

мере сходную с таковой при дозе 300 мг IV Q4W или даже выше таковой на протяжении 52 недель. Доза 120 мг SC QW будет в частности обеспечивать эффективность, по меньшей мере эквивалентную таковой, продемонстрированной для дозы 300 мг IV Q4W. Дополнительно обоснованно продемонстрировано, что доза 120 мг SC QW будет обеспечивать эффективность, превышающую таковую, продемонстрированную для дозы 300 мг IV Q4W.

[0213] 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 со SLE. Схема исследования показана на **фиг. 27А**. В итоге, две дозы анифролумаба для SC введения (150 мг и 300 мг каждые 2 недели [Q2W]) оценивали в завершеном исследовании фазы 2 для SC введения у пациентов со SLE с высокими результатами теста в отношении IFN типа I и активным кожным заболеванием (исследование 06). Первичные конечные точки, представляющие собой фармакокинетические (PK)/фармакодинамические (PD) показатели, исследования фазы 2 для SC введения анализировали в неделю 12 и оценивали безопасность и переносимость SC введения анифролумаба до недели 52. На основании данных PK/PD исследования фазы 2 для SC введения, а также данных исследования анифролумаба для IV введения для данного исследования фазы 3 для SC введения выбрали дозу 120 мг QW для обеспечения средней концентрации (C_{ave}), сопоставимой с таковой при дозе 300 мг IV за одну инъекцию и не уступающей таковой, и, следовательно, ожидается, что доза 120 мг SC QW будет обеспечивать эффективность, по меньшей мере сходную с таковой при дозе 300 мг IV Q4W.

[0214] 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 будут обеспечивать получение значения PD-параметра, представляющего собой подавление, не уступающего таковому в случае дозы 300 мг IV. Кроме того, C_{ave} при дозе 120 мг SC QW на протяжении 52 недель характеризуется минимальным перекрытием с C_{ave} при дозе 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.

[0215] Ожидается, что разработка пути введения SC с применением APFS AI для анифролумаба обеспечит повышение удобства и гибкости введения дозы и снижение риска инфицирования, связанного с посещением клиники для введения дозы (включая без

ограничения грипп или COVID-19), для пациентов и/или лиц, осуществляющих уход за ними, и обеспечит улучшение в отношении доступности лечения и соблюдения предписанного режима лечения.

11. ПРИМЕР 5. Классификация пациентов с системной красной волчанкой, включенных в 2 испытания фазы 3, с использованием критериев EULAR/ACR 2019

11.1. Предпосылки/цель

[0216] В испытания TULIP-1 и TULIP-2 для анифролумаба, представляющего собой антитело к рецептору IFN типа I, в исследование были включены аутоантитело-положительные (ANA, антитело к dsDNA или антитело к антигену Смита [антитело к Sm]) пациенты, которые соответствовали критериям классификации ACR 1997 для SLE^{14,16,24}. Целью данного анализа было оценить, сколько пациентов, участвовавших в испытаниях TULIP, также соответствовали обновленным критериям EULAR/ACR 2019²⁵.

11.2. Способы

[0217] TULIP-1 (NCT02446912) и TULIP-2 (NCT02446899) представляли собой рандомизированные плацебо-контролируемые испытания в течение 52 недель введения анифролумаба внутривенно у пациентов со SLE со степенью от умеренной до тяжелой, несмотря на стандартную терапию. Критерии включения включали соответствие по меньшей мере 4 критериям ACR 1997 для SLE, положительные результаты в отношении ANA и/или антител к dsDNA и антител к Sm, а также SLE со степенью от умеренной до тяжелой. Данные для исследования классификации с использованием критериев EULAR/ACR 2019 объединяли из критериев ACR, анамнеза SLE в контексте оценки согласно BILAG, и задокументированного медицинского анамнеза.

11.3. Результаты

[0218] В пул данных из TULIP-1 и TULIP-2 вошли 726 пациентов со SLE. Из них все, кроме 2 (99,7%), соответствовали критериям ACR 1997 в отношении SLE (таблица). Критериям классификации EULAR/ACR 2019 для SLE соответствовали 712/726 пациентов (98,1%). Таким образом, большинство пациентов (97,9% [711/726]) соответствовали критериям классификации для SLE согласно как ACR 1997, так и EULAR/ACR 2019. Из пациентов, классифицированных в качестве таковых у которых имеется SLE, с использованием критериев ACR 1997, 1,8% (13/726) не соответствовали критериям EULAR/ACR 2019. Из этих 13 несоответствующих пациентов 8 были отрицательными в отношении ANA, но положительными в отношении либо антител к dsDNA, либо антител к Sm. Два пациента не соответствовали критериям ACR 1997 на исходном уровне; один пациент не был классифицирован в качестве такового, у которого имеется SLE, согласно

критериям ACR 1997 или EULAR/ACR 2019, а другой пациент был классифицирован в качестве такового, у которого имеется SLE, согласно критериям EULAR/ACR 2019. Этот последний несоответствующий пациент не соответствовал критериям ACR 1997, поскольку у него имелся только неэрозивный артрит и положительные результаты в отношении ANA, но соответствовал критериям EULAR/ACR 2019 на основании положительных результатов в отношении ANA, наличия лихорадки, нерубцовой алопеции и поражения суставов. На исходном уровне исследования положительные результаты в отношении ANA (97,2%) и неэрозивного артрита (97,5%) были 2 наиболее частыми критериями ACR 1997 среди всех пациентов.

Таблица 11-1. Классификация в соответствии с ACR 1997 или EULAR/ACR 2019 у пациентов, включенных в испытания TULIP-1 и TULIP-2

Пациенты, n (%)	Плацебо (n=366)	Анифролумаб 300 мг (n=360)	Суммарно (n=726)
Классификация ACR 1997			
Пациенты, классифицированные в качестве имеющих SLE	364 (99,5)	360 (100)	724 (99,7)
Пациенты, не классифицированные в качестве имеющих SLE	2 (0,5)	0	2 (0,3)
Классификация EULAR/ACR 2019			
Пациенты, классифицированные в качестве имеющих SLE	361 (98,6)	351 (97,5)	712 (98,1)
Пациенты, не классифицированные в качестве имеющих SLE	5 (1,4)	9 (2,5)	14 (1,9)
Согласованность			
Пациенты, классифицированные в качестве имеющих SLE согласно обеим классификациям	360 (98,4)	351 (97,5)	711 (97,9)
Пациенты, не классифицированные в качестве имеющих SLE согласно обеим классификациям	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Несоответствие			
Не имеющие SLE при использовании ACR 1997, но имеющие SLE при использовании EULAR ACR 2019	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Имеющие SLE при использовании ACR 1997, но не имеющие SLE при использовании EULAR ACR 2019	4 (1,1)	9 (2,5)	13 (1,8)

11.4. Выводы

[0219] Почти всех пациентов, включенных в испытания TULIP-1 и TULIP-2, можно было классифицировать в качестве таковых, у которых имеется SLE, с использованием как критериев классификации ACR 1997, так и критериев EULAR/ACR 2019. Из пациентов, не соответствующих новым критериям, большинство характеризовались отрицательными результатами в отношении ANA, но имели выявляемые аутоантитела к dsDNA и/или Sm.

12. ПРИМЕР 6. Лечение рефрактерной SLE

12.1. Предпосылки

[0220] В 2 испытаниях фазы 3 TULIP-1 и TULIP-2 анифролумаб, представляющий собой моноклональное антитело к рецептору IFN типа I, обеспечивал улучшение в отношении активности заболевания у пациентов со SLE. В данном документе авторы

настоящего изобретения сравнивали эффективность анифролумаба у пациентов с недавно возникшим и с установленным заболеванием SLE (что определяли по времени с момента постановки диагноза) с использованием объединенных данных из испытаний TULIP.

12.2. Способы

[0221] TULIP-1 (NCT02446912) и TULIP-2 (NCT02446899) представляли собой рандомизированные плацебо-контролируемые 52-недельные испытания внутривенного введения 300 мг анифролумаба каждые 4 недели в течение 48 недель у пациентов, у которых имеется SLE со степенью от умеренной до тяжелой, несмотря на стандартную терапию.^{1,2} Все пациенты были в возрасте 18–70 лет и соответствовали критериям ACR для SLE. Исходные характеристики и частоты ответа, определенного по комбинированной оценке волчанки (BICLA) согласно BILAG, в неделю 524 для 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо сравнивались у пациентов, у которых на момент их визитов исследования на исходном уровне прошел период времени в пределах 2 лет от момента постановки у них диагноза SLE (недавно возникшая), и пациентов, у которых диагноз был установлен более 2 лет назад (установленная). Эффективность анализировали с использованием подхода на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля с учетом факторов стратифицированной рандомизации и исследования.

12.3. Результаты

[0222] Из 726 пациентов, включенных в TULIP-1 и TULIP-2 (анифролумаб, n=360; плацебо, n=366), у 594 имелось установленное заболевание (анифролумаб, n=301; плацебо, n=293), и у 132 имелось недавно возникшее заболевание (анифролумаб, n=59; плацебо, n=73) на исходном уровне. В отличие от пациентов с недавно возникшим заболеванием, пациенты с установленным заболеванием характеризовались более высоким медианным значением возраста (43 по сравнению с 37 годами) и с большей вероятностью были женщинами (94,1% по сравнению с 87,1%), характеризовались высоким профилем экспрессии генов, индуцированных IFN (83,5% по сравнению с 78,8%), являлись положительными по антителам к dsDNA (45,6% по сравнению с 38,6%), характеризовались наличием 1 или больше пунктов с оценкой A согласно BILAG-2004 (49,7% по сравнению с 43,9%) и получали глюкокортикоиды для перорального применения (83,2% по сравнению с 76,5%) или иммуносупрессанты (49,8% по сравнению с 40,9%) на исходном уровне (**фиг. 24**). Пациенты с установленным заболеванием по сравнению с пациентами с недавно возникшим заболеванием с большей вероятностью характеризовались высоким профилем экспрессии генов, индуцированных IFN (IFNGS) (83,5% по сравнению с 78,8%), являлись положительными по антителам к dsDNA (45,6% по сравнению с 38,6%) и характеризовались низким уровнем компонента 4 системы комплемента (C4) (24,7% по

сравнению с 16,7%), характеризовались наличием 1 или больше пунктов с оценкой А согласно BILAG-2004 (49,7% по сравнению с 43,9%) и характеризовались более высокой средней общей оценкой по SDI (0,7 по сравнению с 0,1). Пациенты с установленным заболеванием по сравнению с пациентами с недавно возникшим заболеванием с большей вероятностью получали глюкокортикоиды (GC) для перорального применения (83,2% по сравнению с 76,5%) и/или иммуносупрессанты (49,8% по сравнению с 40,9%), но не противомаларийные средства (69,5% по сравнению с 78,0%).

[0223] Количество пунктов с оценкой А или В согласно BILAG-2004 по доменам органов были сопоставимы у пациентов с установленным или недавно возникшим заболеванием, за исключением домена почек, где большая доля пациентов с установленным заболеванием характеризовалась оценками, соответствующими большей тяжести (пункты с оценками А или В; 8,9% по сравнению с 3,0%) (**фиг. 25**).

[0224] Благоприятный эффект лечения анифролумабом по сравнению с плацебо, оцененный по ответам согласно BICLA в неделю 52, наблюдался у пациентов с установленным (различие [95% CI] 17,1% [9,3, 24,8], номинальное $P < 0,001$) и недавно возникшим заболеванием (различие [95% доверительные интервалы (CI)], 14,4% [-2,2, 31,1], номинальное $P = 0,090$).

12.4. Выводы

Данные из испытаний TULIP доказывают эффективность анифролумаба у пациентов со SLE, у которых имеется либо установленное, либо недавно возникшее заболевание. Пациенты с установленным заболеванием SLE с большей вероятностью характеризовались высоким значением IFNGS, получали иммуносупрессанты на исходном уровне, являлись положительными по антителам к dsDNA и с большей вероятностью характеризовались низкими уровнями C4, поражением почек и более высокими общими показателями повреждения органов по сравнению с пациентами с недавно возникшим заболеванием SLE, что возможно указывает на более тяжелое и/или рефрактерное заболевание. Несмотря на различия в исходных характеристиках между пациентами с установленным и недавно возникшим заболеванием, частоты ответов согласно BICLA на лечение анифролумабом были сходными у пациентов с установленным и недавно возникшим заболеванием. Данные из испытаний TULIP подтверждают эффективность анифролумаба у пациентов со SLE с тяжелым, рефрактерным и/или установленным заболеванием.

13. ПРИМЕР 7. Лечение SLE в анамнезе и эффективность анифролумаба в зависимости от стандартных средств терапии на исходном уровне у пациентов с системной красной волчанкой из 2 испытаний фазы 3

13.1. Предпосылки

[0225] В испытаниях фазы 3 TULIP-1 и TULIP-2 анифролумаб, представляющий собой моноклональное антитело к рецептору IFN типа I, обеспечивал улучшение в отношении активности заболевания по сравнению с плацебо у пациентов, у которых имеется SLE со степенью от умеренной до тяжелой, несмотря на стандартную терапию глюкокортикоидами для перорального применения (GC), противомаларийными средствами и/или иммуносупрессантами (рефрактерное заболевание). Авторы настоящего изобретения проводили исследование в отношении предыдущего применения стандартной терапии, а также того, влияло ли наличие стандартной терапии на исходном уровне на эффективность анифролумаба, по объединенным данным из TULIP-1 и TULIP-2.

13.2. Способы

[0226] TULIP-1 (NCT02446912) и TULIP-2 (NCT02446899) представляли собой 52-недельные испытания вводимого внутривенно анифролумаба 300 мг, или плацебо, вводимых каждые 4 недели в течение 48 недель, в которых подходящие пациенты соответствовали критериям ACR для SLE. При скрининге все пациенты имели SLE со степенью от умеренной до тяжелой (6 или больше по SLEDAI-2K, 1 или больше оценок А или 2 или больше оценок В согласно шкале оценки доменов органов BILAG-2004, 1 или больше согласно общей оценке, осуществляемой врачом) и должны были получать 1 или больше из следующего: GC для перорального применения, противомаларийные средства, иммуносупрессанты (азатиоприн, мизорибин, микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту и/или метотрексат). На исходном уровне пациентов разделяли на подгруппы на основании средств лечения SLE. Ответ, определенный по комплексной оценке волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BICLA), в неделю 52 сравнивали в подгруппах лечения SLE на исходном уровне с использованием подхода со стратификацией данных на основе метода Кохрана-Мантеля-Хензеля.

13.3. Результаты

[0227] Всего 726 пациентов получали 300 мг анифролумаба (n=360) или плацебо (n=366) в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2. Демографические данные и характеристики заболевания на исходном уровне являлись в общем уравновешенными между группами лечения. Медианный период времени от постановки диагноза SLE до рандомизации (до исходного уровня) составлял 84,5 месяца, в течение которых 89,5% пациентов получали GC, 84,3% получали противомаларийные средства и 68,0% получали иммуносупрессанты. До исходного уровня все пациенты получали 1 или больше средств терапии, связанных со SLE, 34,3% получали 2 средства терапии, связанные со SLE, и 57,3% пациентов получали 3 или больше средств терапии, связанных со SLE. На исходном уровне пациенты получали

GC (82,0%), противомаларийные средства (70,2%) и/или иммуносупрессанты (48,2%), при этом большинство пациентов получали комбинации этих трех препаратов (таблица 13-1). Анифролумаб в дозе 300 мг ассоциировался с более высокими частотами ответа согласно BICLA по сравнению с плацебо во всех оцениваемых подгруппах стандартной терапии SLE на исходном уровне, при этом положительные различия в лечении находились в диапазоне от 6,9% (противомаларийные средства + иммуносупрессанты) до 50,8% (только иммуносупрессанты) (фиг. 26); однако некоторые группы характеризовались небольшими размерами выборки и влияние дозировки на эффективность не исследовали. Кроме того, положительные различия в лечении в пользу 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо наблюдали у пациентов, которые получали GC + противомаларийные средства + иммуносупрессанты (53,6% по сравнению с 32,2%; $\Delta=21,4\%$; 95% CI: 7,4-35,4), которые вероятно имели заболевание, рефрактерное к лечению.

Таблица 13-1. Фоновые стандартные схемы терапии до испытаний и на исходном уровне в TULIP-1 и TULIP-2

Виды стандартной терапии SLE	До исходного уровня ^a		На исходном уровне ^b	
	Анифролумаб (n=360)	Плацебо (n=366)	Анифролумаб (n=360)	Плацебо (n=366)
Любой GC для перорального применения ^c	325 (90,3)	325 (88,8)	291 (80,8)	304 (83,1)
Только GC для перорального применения	28 (7,8)	21 (5,7)	56 (15,6)	38 (10,4)
GC для перорального применения + противомаларийное средство и/или иммуносупрессант	297 (82,5)	304 (83,1)	235 (65,3)	266 (72,7)
Любые противомаларийные средства	299 (83,1)	313 (85,5)	243 (67,5)	267 (73,0)
Только противомаларийное средство	28 (7,8)	27 (7,4)	32 (8,9)	38 (10,4)
Противомаларийное средство + GC для перорального применения и/или иммуносупрессант	271 (75,3)	286 (78,1)	211 (58,6)	229 (62,6)
Любые иммуносупрессанты	248 (68,9)	246 (67,2)	173 (48,1)	177 (48,4)
Азатиоприн	121 (33,6)	113 (30,9)	62 (17,2)	61 (16,7)
Циклофосфамид	50 (13,9)	39 (10,7)	-	-
Лефлуномид	9 (2,5)	9 (2,5)	-	-
Метотрексат	104 (28,9)	135 (36,9)	56 (15,6)	73 (19,9)
Мизорибин	9 (2,5)	11 (3,0)	4 (1,1)	3 (0,8)
Микофенолат ^d	82 (22,8)	79 (21,6)	54 (15,0)	45 (12,3)
Такролимус	18 (5,0)	23 (6,3)	-	-
2 или больше разных иммуносупрессантов	103 (28,6)	102 (27,9)	3 (0,8)	5 (1,4)

GC – глюкокортикоид.

^aВключает любые виды стандартной терапии SLE, которые применялись после постановки диагноза SLE и дата начала которых предшествует рандомизации. ^bИсходный уровень определяется как последнее измерение перед рандомизацией и введением дозы исследуемого продукта в день 1. ^cПреднизон или эквивалент. ^dМикофенолат или микофеноловая кислота.

13.4. Выводы

[0228] В 2 испытаниях фазы 3 наблюдали стабильно более высокие частоты ответа согласно BICLA при применении 300 мг анифролумаба, чем при применении плацебо, независимо от использования стандартной терапии SLE, включая пациентов с потенциально более рефрактерной к лечению SLE, которым требовалось лечение с помощью GC, иммуносупрессантов и противомаларийных средств. Объединенные данные из 2 испытаний фазы 3 продемонстрировали, что эффект от лечения с помощью 300 мг анифролумаба, оцененный по ответу согласно BICLA, был стабильным, независимо от применения стандартной терапии на исходном уровне. В частности, стабильный ответ на лечение в подгруппе пациентов с наибольшим применением стандартных средств терапии на исходном уровне убедительно демонстрирует, что лечение анифролумабом обеспечивает благоприятный эффект пациентам с рефрактерным заболеванием.

14. ПРИМЕР 8. Устройство для инъекций

[0015] Анифролумаб вводят с помощью устройства для инъекций [1] [9], такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (фиг. 27А) или автоинъектор (AI) (фиг. 27В).

14.1. Автоинъектор

[0016] Анифролумаб можно вводить с помощью автоинъектора [1]. Автоинъектор показан в разобранном виде (фиг. 28А) и в собранной форме (фиг. 28В). Этикетка [4] обернута вокруг автоинъектора [1] и прикреплена к нему (фиг. 28С). Автоинъектор состоит из корпуса [3] автоинъектора, колпачка и элемента для удаления 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 окошко [7].

14.2. Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями

[0017] 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. 29А и в разобранном виде на фиг. 29В. Первичный контейнер [9] содержит ограничитель хода [16] поршня. Первичный контейнер характеризуется номинальным заполняемым объемом [17], составляющим 0,8 мл, но может содержать немного 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].

[0018] 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]. Этикетку [14] оборачивают вокруг шприца [9] в положении [15] для размещения этикетки.

14.3. Упаковывание

[0019] Устройство для инъекций [1] [8] поставляют в наборе [20] (фиг. 30). Этикетка [4] [14] прилагается к APFS или автоинъектору в упаковке. Этикетка содержит инструкцию по применению устройства для инъекций [1], [8]. Упаковка содержит печать защиты от несанкционированного вскрытия.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Все публикации, упомянутые в описании, включены в данный документ посредством ссылки.

- (1) Pons-Estel, G. J.; Alarcón, G. S.; Scofield, L.; Reinlib, L.; Cooper, G. S. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* **2010**, 39 (4), 257–268. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>.
- (2) McCauliffe, D. P. Cutaneous Lupus Erythematosus. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2001**, 20 (1), 14–26. <https://doi.org/10.1053/sder.2001.23091>.
- (3) Uva, L.; Miguel, D.; Pinheiro, C.; Freitas, J. P.; Marques Gomes, M.; Filipe, P. Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Dis.* **2012**, 2012, 834291. <https://doi.org/10.1155/2012/834291>.
- (4) Zayat, A. S.; Md Yusof, M. Y.; Wakefield, R. J.; Conaghan, P. G.; Emery, P.; Vital, E. M. The Role of Ultrasound in Assessing Musculoskeletal Symptoms of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2016**, 55 (3), 485–494. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev343>.
- (5) Sa, C.; E, A.; A, R.; D, I. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359343/> (доступ 08.02.2021). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep062>.
- (6) Murimi-Worstell, I. B.; Lin, D. H.; Nab, H.; Kan, H. J.; Onasanya, O.; Tierce, J. C.; Wang, X.; Desta, B.; Alexander, G. C.; Hammond, E. R. Association between Organ Damage and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open* **2020**, 10 (5), e031850. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031850>.
- (7) Doria, A.; Briani, C. Lupus: Improving Long-Term Prognosis. *Lupus* **2008**, 17 (3), 166–170. <https://doi.org/10.1177/0961203307087612>.
- (8) Petri, M. Long-Term Outcomes in Lupus. *Am. J. Manag. Care* **2001**, 7 (16 Suppl), S480–485.

- (9) Zonana-Nacach, A.; Barr, S. G.; Magder, L. S.; Petri, M. Damage in Systemic Lupus Erythematosus and Its Association with Corticosteroids. *Arthritis Rheum.* **2000**, 43 (8), 1801–1808. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O).
- (10) Urowitz, M. B.; Bookman, A. A.; Koehler, B. E.; Gordon, D. A.; Smythe, H. A.; Ogryzlo, M. A. The Bimodal Mortality Pattern of Systemic Lupus Erythematosus. *Am. J. Med.* **1976**, 60 (2), 221–225. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(76\)90431-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(76)90431-9).
- (11) Patel, D. D.; Antoni, C.; Freedman, S. J.; Levesque, M. C.; Sundy, J. S. Phase 2 to Phase 3 Clinical Trial Transitions: Reasons for Success and Failure in Immunologic Diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, 140 (3), 685–687. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.029>.
- (12) Dowden, H.; Munro, J. Trends in Clinical Success Rates and Therapeutic Focus. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2019**, 18 (7), 495–496. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>.
- (13) Eisenberg, R. WHY CAN'T WE FIND A NEW TREATMENT FOR SLE? *J. Autoimmun.* **2009**, 32 (3–4), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.006>.
- (14) Morand, E. F.; Furie, R.; Tanaka, Y.; Bruce, I. N.; Askanase, A. D.; Richez, C.; Bae, S.-C.; Brohawn, P. Z.; Pineda, L.; Berglind, A.; Tummala, R. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 382 (3), 211–221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>.
- (15) Furie, R.; Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Kalunian, K.; Brohawn, P.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Yoo, S.; Investigators, for the C. S. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol. Hoboken Nj* **2017**, 69 (2), 376. <https://doi.org/10.1002/art.39962>.
- (16) Furie, R. A.; Morand, E. F.; Bruce, I. N.; Manzi, S.; Kalunian, K. C.; Vital, E. M.; Ford, T. L.; Gupta, R.; Hiepe, F.; Santiago, M.; Brohawn, P. Z.; Berglind, A.; Tummala, R. Type I Interferon Inhibitor Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus (TULIP-1): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Rheumatol.* **2019**, 1 (4), e208–e219. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30076-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1).
- (17) Isenberg, D. A.; Merrill, J. T. Why, Why, Why de-Lupus (Does so Badly in Clinical Trials). *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2016**, 12 (2), 95–98. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1112270>.
- (18) Wallace, D. J. The Evolution of Drug Discovery in Systemic Lupus Erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2015**, 11 (10), 616–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.86>.
- (19) Felten, R.; Sagez, F.; Gavand, P.-E.; Martin, T.; Korganow, A.-S.; Sordet, C.; Javier, R.-M.; Soulas-Sprauel, P.; Rivière, M.; Scher, F.; Poindron, V.; Guffroy, A.; Arnaud, L. 10 Most Important Contemporary Challenges in the Management of SLE. *Lupus Sci. Med.* **2019**, 6 (1), e000303. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000303>.

- (20) Gladman, D.; Ginzler, E.; Goldsmith, C.; Fortin, P.; Liang, M.; Urowitz, M.; Bacon, P.; Bombardieri, S.; Hanly, J.; Hay, E.; Isenberg, D.; Jones, J.; Kalunian, K.; Maddison, P.; Nived, O.; Petri, M.; Richter, M.; Sanchez-Guerrero, J.; Snaith, M.; Sturfelt, G.; Symmons, D.; Zoma, A. The Development and Initial Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* **1996**, 39 (3), 363–369. <https://doi.org/10.1002/art.1780390303>.
- (21) Albrecht, J.; Taylor, L.; Berlin, J. A.; Dulay, S.; Ang, G.; Fakharzadeh, S.; Kantor, J.; Kim, E.; Militello, G.; McGinnis, K.; Richardson, S.; Treat, J.; Vittorio, C.; Van Voorhees, A.; Werth, V. P. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* **2005**, 125 (5), 889–894. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x>.
- (22) Yee, C.-S.; Cresswell, L.; Farewell, V.; Rahman, A.; Teh, L.-S.; Griffiths, B.; Bruce, I. N.; Ahmad, Y.; Prabu, A.; Akil, M.; McHugh, N.; D’Cruz, D.; Khamashta, M. A.; Isenberg, D. A.; Gordon, C. Numerical Scoring for the BILAG-2004 Index. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2010**, 49 (9), 1665–1669. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq026>.
- (23) Yee, C.-S.; Farewell, V.; Isenberg, D. A.; Rahman, A.; Teh, L.-S.; Griffiths, B.; Bruce, I. N.; Ahmad, Y.; Prabu, A.; Akil, M.; McHugh, N.; D’Cruz, D.; Khamashta, M. A.; Maddison, P.; Gordon, C. British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index Is Valid for Assessment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* **2007**, 56 (12), 4113–4119. <https://doi.org/10.1002/art.23130>.
- (24) Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* **1997**, 40 (9), 1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>.
- (25) Aringer, M.; Costenbader, K.; Daikh, D.; Brinks, R.; Mosca, M.; Ramsey-Goldman, R.; Smolen, J. S.; Wofsy, D.; Boumpas, D. T.; Kamen, D. L.; Jayne, D.; Cervera, R.; Costedoat-Chalumeau, N.; Diamond, B.; Gladman, D. D.; Hahn, B.; Hiepe, F.; Jacobsen, S.; Khanna, D.; Lerstrøm, K.; Massarotti, E.; McCune, J.; Ruiz-Irastorza, G.; Sanchez-Guerrero, J.; Schneider, M.; Urowitz, M.; Bertsias, G.; Hoyer, B. F.; Leuchten, N.; Tani, C.; Tedeschi, S. K.; Touma, Z.; Schmajuk, G.; Anic, B.; Assan, F.; Chan, T. M.; Clarke, A. E.; Crow, M. K.; Czirják, L.; Doria, A.; Graninger, W.; Halda-Kiss, B.; Hasni, S.; Izmirly, P. M.; Jung, M.; Kumánovics, G.; Mariette, X.; Padjen, I.; Pego-Reigosa, J. M.; Romero-Diaz, J.; Rúa-Figueroa Fernández, Í.; Seror, R.; Stummvoll, G. H.; Tanaka, Y.; Tektonidou, M. G.; Vasconcelos, C.; Vital, E. M.; Wallace, D. J.; Yavuz, S.; Meroni, P. L.; Fritzler, M. J.; Naden, R.; Dörner, T.; Johnson, S. R. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for

Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ **2019**, 71 (9), 1400–1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>.

(26) Tummala, R.; Rouse, T.; Berglind, A.; Santiago, L. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Subcutaneous and Intravenous Anifrolumab in Healthy Volunteers. *Lupus Sci. Med.* **2018**, 5 (1), e000252. <https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000252>.

(27) Tanaka, Y.; Tummala, R. Anifrolumab, a Monoclonal Antibody to the Type I Interferon Receptor Subunit 1, for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: An Overview from Clinical Trials. *Mod. Rheumatol.* **2020**, 0 (0), 1–12. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1812201>.

(28) Daikh, D. I.; Wofsy, D. Cutting Edge: Reversal of Murine Lupus Nephritis with CTLA4Ig and Cyclophosphamide. *J. Immunol.* **2001**, 166 (5), 2913–2916. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.2913>.

(29) Merrill, J. T.; Burgos-Vargas, R.; Westhovens, R.; Chalmers, A.; D’Cruz, D.; Wallace, D. J.; Bae, S. C.; Sigal, L.; Becker, J.-C.; Kelly, S.; Raghupathi, K.; Li, T.; Peng, Y.; Kinaszchuk, M.; Nash, P. The Efficacy and Safety of Abatacept in Patients with Non-Life-Threatening Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twelve-Month, Multicenter, Exploratory, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* **2010**, 62 (10), 3077–3087. <https://doi.org/10.1002/art.27601>.

(30) Pena-Rossi, C.; Nasonov, E.; Stanislav, M.; Yakusevich, V.; Ershova, O.; Lomareva, N.; Saunders, H.; Hill, J.; Nestorov, I. An Exploratory Dose-Escalating Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Atacicept in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* **2009**, 18 (6), 547–555. <https://doi.org/10.1177/0961203309102803>.

(31) Merrill, J. T.; Wallace, D. J.; Wax, S.; Kao, A.; Fraser, P. A.; Chang, P.; Isenberg, D.; ADDRESS II Investigators. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ **2018**, 70 (2), 266–276. <https://doi.org/10.1002/art.40360>.

(32) Wallace, D. J.; Gordon, C.; Strand, V.; Hobbs, K.; Petri, M.; Kalunian, K.; Houssiau, F.; Tak, P. P.; Isenberg, D. A.; Kelley, L.; Kilgallen, B.; Barry, A. N.; Wegener, W. A.; Goldenberg, D. M. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Patients with Moderate/Severe Flaring Systemic Lupus Erythematosus: Results from Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Studies (ALLEVIATE) and Follow-Up. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2013**, 52 (7), 1313–1322. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket129>.

(33) Clowse, M. E. B.; Wallace, D. J.; Furie, R. A.; Petri, M. A.; Pike, M. C.; Leszczyński, P.; Neuwelt, C. M.; Hobbs, K.; Keiserman, M.; Duca, L.; Kalunian, K. C.; Galateanu, C.; Bongardt, S.; Stach, C.; Beaudot, C.; Kilgallen, B.; Gordon, C.; Batalov, A.; Bojinca, M.; Djerassi, R.; Duca, L.; Horak, P.; Kolarov, Z.; Milasiene, R.; Monova, D.; Otsa, K.; Pileckyte, M.; Popova, T.; Radulescu, F.; Rashkov, R.; Rednic, S.; Repin, M.; Stoilov, R.; Tegzova, D.; Vezikova, N.; Vitek, P.; Zainea, C.; East, F.; Baek, H.; Chen, Y.; Chiu, Y.; Cho, C.; Chou, C.; Choe, J.; Huang, C.; Kang, Y.; Kang, S.; Lai, N.; Lee, S.; Park, W.; Shim, S.; Suh, C.; Yoo, W.; Armengol, H. A.; Zapata, F. A.; Santiago, M. B.; Cavalcanti, F.; Chahade, W.; Costallat, L.; Keiserman, M.; Alcalá, J. O.; Remus, C. R.; Roimicher, L.; Abu-Shakra, M.; Agarwal, V.; Agmon-Levin, N.; Kadel, J.; Levy, Y.; Mevorach, D.; Paran, D.; Reitblat, T.; Rosner, I.; Shobha, V.; Sthoeger, Z.; Zisman, D.; Ayesu, K.; Berney, S.; Box, J.; Busch, H.; Buyon, J.; Carter, J.; Chi, J.; Clowse, M.; Collins, R.; Dao, K.; Diab, I.; Dikranian, A.; El-Shahawy, M.; Gaylis, N.; Grossman, J.; Halpert, E.; Huff, J.; Jarjour, W.; Kao, A.; Katz, R.; Kennedy, A.; Khan, M.; Kivitz, A.; Kohen, M.; Lawrence-Ford, T.; Lawson, J.; Levesque, M.; Lowenstein, M.; Majjhoo, A.; McArthur, R.; McLain, D.; Merrill, J.; Murillo, A.; Neucks, S.; Niemer, G.; Noaiseh, G.; Parker, C.; Pantojas, C.; Pattanaik, D.; Petri, M.; Pickrell, P.; Reveille, J.; Roman-Miranda, A.; Rothfield, N.; Sankoorikal, A.; Sayers, M.; Singhal, A.; Snyder, A.; Striebich, C.; Vo, Q.; von Feldt, J.; Wallace, D.; Wasko, M.; Young, C.; Adelstein, S.; Hall, S.; Littlejohn, G.; Nicholls, D.; Suranyi, M.; Amoura, Z.; Bannert, B.; Behrens, F.; Perez, L. C.; Chakravarty, K.; Gonzales, F. D.; Davies, K.; Doria, A.; Emery, P.; Fernández-Nebro, A.; Govoni, M.; Hachulla, E.; Hellmich, B.; Houssiau, F.; Malaise, M.; Margaux, J.; Maugars, Y.; Muñoz-Fernández, S.; Navarro, F.; Ordi-Ros, J.; Pellerito, R.; Pena-Sagredo, J.; Roussou, E.; Schmidt, R. E.; Ucar-Angulo, E.; Viallard, J.; Westhovens, R.; Worm, M.; Yee, C. S.; Nayiager, S.; Reuter, H.; Spargo, C.; Bazela, B.; Brzosko, M.; Chudzik, D.; Gasztonyi, B.; Geher, P.; Ionescu, R.; Jeka, S.; Kemeny, L.; Kiss, E.; Kotyla, P.; Kovacs, L.; Kovalenko, V.; Kucharz, E.; Kwiatkowska, B.; Leszczyński, P.; Levchenko, E.; Lysenko, G.; Majdan, M.; Mihailov, C.; Nalotov, S.; Nedelciu, M.; Pavel, M.; Raskina, T.; Rebrov, B.; Rezus, E.; Semen, T.; Smakotina, S.; Stanislavchuk, M.; Stanislav, M.; Szombati, I.; Szucs, G.; Udrea, G.; Zajdel, J.; Zon-Giebel, A.; Bonfiglioli, R.; Bustamante, R.; Klumb, E.; Ramirez, G. M.; Neiva, C.; Olguin, M.; Gonzaga, J. R.; Scotton, A.; Ayala, S. S.; Ximenes, A.; Sharma, R.; Srikantiah, C.; Aelion, J.; Aranow, C.; Baker, M.; Chadha, A.; Chao, J.; Chatham, W.; Chow, A.; Clay, C.; Cohen-Gadol, S.; Conaway, D.; Denburg, J.; Escalante, A.; Espinoza, L.; Fiechtner, J.; Fortin, I.; Fraser, A.; Furie, R.; Gladman, D.; Goddard, D.; Goldberg, M.; Gonzalez-Rivera, R.; Gorman, J.; Griffin, R.; Haaland, D.; Halter, D.; Hemaiden, A.; Hobbs, K.; Joshi, V.; Lim, S.; Kalunian, K.; Karpouzas, G.; Khraishi, M.; Lafyatis, R.; Lee, S.; Lidman, R.; Lue, C.; Mohan, M.; Mease, P.; Mehta, C.; Mizutani, W.; Nami, A.; Nascimento, J.; Neuwelt, C.; Pappas, J.; Pope, J.; Porges, A.; Roane, G.;

Rosenberg, D.; Ross, S.; Saadeh, C.; Scoville, C.; Sherrer, Y.; Solomon, M.; Surbeck, W.; Valenzuela, G.; Waller, P.; Alten, R.; Baerwald, C.; Bienvenu, B.; Bombardieri, S.; Braun, J.; Dival, L.; Espinosa, G.; Fernandez, I. F.; Gomez-Reino, J.; Gordon, C.; Hiepe, F.; Hopkinson, N.; Isenberg, D.; Jacobi, A.; Jorgensen, C.; Guern, V. L.; Paul, C.; Pego-Reigosa, J. M.; Heredia, J. R.; Rubbert-Roth, A.; Sabbadini, M.; Schroeder, J.; Schwarting, A.; Spieler, W.; Valesini, G.; Wollenhaupt, J.; Mendoza, A. Z.; Zouboulis, C. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken Nj **2017**, 69 (2), 362–375. <https://doi.org/10.1002/art.39856>.

(34) Gottenberg, J.-E.; Dörner, T.; Bootsma, H.; Devauchelle-Pensec, V.; Bowman, S. J.; Mariette, X.; Bartz, H.; Oortgiesen, M.; Shock, A.; Koetse, W.; Galateanu, C.; Bongardt, S.; Wegener, W. A.; Goldenberg, D. M.; Meno-Tetang, G.; Kosutic, G.; Gordon, C. Efficacy of Epratuzumab, an Anti-CD22 Monoclonal IgG Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus Patients With Associated Sjögren’s Syndrome: Post Hoc Analyses From the EMBODY Trials. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ **2018**, 70 (5), 763–773. <https://doi.org/10.1002/art.40425>.

(35) Dörner, T.; Kaufmann, J.; Wegener, W. A.; Teoh, N.; Goldenberg, D. M.; Burmester, G. R. Initial Clinical Trial of Epratuzumab (Humanized Anti-CD22 Antibody) for Immunotherapy of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* **2006**, 8 (3), R74. <https://doi.org/10.1186/ar1942>.

(36) Merrill, J. T.; Neuwelt, C. M.; Wallace, D. J.; Shanahan, J. C.; Latinis, K. M.; Oates, J. C.; Utset, T. O.; Gordon, C.; Isenberg, D. A.; Hsieh, H.-J.; Zhang, D.; Brunetta, P. G. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis Rheum.* **2010**, 62 (1), 222–233. <https://doi.org/10.1002/art.27233>.

(37) Rydén-Aulin, M.; Boumpas, D.; Bultink, I.; Rubio, J. L. C.; Caminal-Montero, L.; Castro, A.; Ruiz, A. C.; Doria, A.; Dörner, T.; Gonzalez-Echavarri, C.; Gremese, E.; Houssiau, F. A.; Huizinga, T.; Inanç, M.; Isenberg, D.; Iuliano, A.; Jacobsen, S.; Jimenez-Alonso, J.; Kovács, L.; Mariette, X.; Mosca, M.; Nived, O.; Oristrell, J.; Ramos-Casals, M.; Rascón, J.; Ruiz-Irastorza, G.; Sáez-Comet, L.; Cervelló, G. S.; Sebastiani, G. D.; Squatrito, D.; Szücs, G.; Voskuyl, A.; Vollenhoven, R. van. Off-Label Use of Rituximab for Systemic Lupus Erythematosus in Europe. *Lupus Sci. Med.* **2016**, 3 (1), e000163. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000163>.

(38) Isenberg, D. A.; Petri, M.; Kalunian, K.; Tanaka, Y.; Urowitz, M. B.; Hoffman, R. W.; Morgan-Cox, M.; Iikuni, N.; Silk, M.; Wallace, D. J. Efficacy and Safety of Subcutaneous Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from ILLUMINATE-1, a 52-

- Week, Phase III, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, 75 (2), 323–331. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207653>.
- (39) Isenberg, D.; Merrill, J.; Hoffman, R.; Linnik, M.; Morgan-Cox, M.; Veenhuizen, M.; Iikuni, N.; Dickson, C.; Silk, M.; Wallace, D.; Dörner, T. OP0184 Efficacy and Safety of Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from 2 Phase 3, 52-Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, 74 (Suppl 2), 141–141. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1195>.
- (40) Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Furie, R.; Kalunian, K.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Greth, W. Sifalimumab, an Anti-Interferon- α Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, 75 (11), 1909–1916. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208562>.
- (41) Gerriets, V.; Bansal, P.; Goyal, A.; Khaddour, K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2021.
- (42) Ferguson, G. T.; Mansur, A. H.; Jacobs, J. S.; Hebert, J.; Clawson, C.; Tao, W.; Wu, Y.; Goldman, M. Assessment of an Accessorized Pre-Filled Syringe for Home-Administered Benralizumab in Severe Asthma. *J. Asthma Allergy* **2018**, 11, 63–72. <https://doi.org/10.2147/JAA.S157762>.
- (43) Klein, R. S.; Morganroth, P. A.; Werth, V. P. Cutaneous Lupus and the CLASI Instrument. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **2010**, 36 (1), 33–51. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.001>.
- (44) Touma, Z.; Urowitz, M.; Gladman, D. SLEDAI-2K for a 30-Day Window. *Lupus* **2010**, 19 (1), 49–51. <https://doi.org/10.1177/0961203309346505>.
- (45) Schwartz, N.; Rubinstein, T.; Burkly, L. C.; Collins, C. E.; Blanco, I.; Su, L.; Hojaili, B.; Mackay, M.; Aranow, C.; Stohl, W.; Rovin, B. H.; Michaelson, J. S.; Putterman, C. Urinary TWEAK as a Biomarker of Lupus Nephritis: A Multicenter Cohort Study. *Arthritis Res. Ther.* **2009**, 11 (5), R143. <https://doi.org/10.1186/ar2816>.
- (46) Interferon-Inducible Gene Expression Kit As a Potential Diagnostic Test for Anifrolumab: Analytical Validation for Use in Clinical Trials. ACR Meeting Abstracts.
- (47) Kuhn, A.; Bonsmann, G.; Anders, H.-J.; Herzer, P.; Tenbrock, K.; Schneider, M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch. Ärztebl. Int.* **2015**, 112 (25), 423–432. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>.
- (48) Bruce, I. N.; Nami, A.; Schwetje, E.; Pierson, M. E.; Rouse, T.; Chia, Y. L.; Kuruvilla, D.; Abreu, G.; Tummala, R.; Lindholm, C. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Anifrolumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Active Skin Disease, and High Type I Interferon Gene Signature: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-

Controlled, Phase 2 Study. *Lancet Rheumatol.* **2020**, 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30342-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30342-8).

(49) Ryman, J. T.; Meibohm, B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **2017**, 6 (9), 576–588. <https://doi.org/10.1002/psp4.12224>.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1), где посредством способа снижают активность SLE у субъекта по сравнению с активностью SLE у субъекта до лечения ингибитором IFNAR1, и где субъект получил предшествующее лечение одним или несколькими иммуномодуляторами до введения ингибитора IFNAR1.
2. Способ идентификации субъекта в качестве подходящего для лечения ингибитором IFNAR1, при этом способ включает идентификацию субъекта в качестве получавшего предшествующее лечение одним или несколькими иммуномодуляторами до введения ингибитора IFNAR1 и введение субъекту ингибитора IFNAR1.
3. Способ по п. 2, включающий идентификацию субъекта в качестве характеризующегося наличием активности рефрактерного и/или тяжелого заболевания SLE до начала лечения ингибитором IFNAR1.
4. Способ по п. 3, включающий идентификацию субъекта в качестве субъекта, у которого SLE диагностирована за по меньшей мере 2 года до лечения ингибитором IFNAR1.
5. Способ по любому из пп. 2-4, где субъекта идентифицируют в качестве
 - a. субъекта, характеризующегося высоким профилем экспрессии генов, индуцированных IFN (IFNGS),
 - b. положительного по антителам к dsDNA,
 - c. характеризующегося низким уровнем комплемента, необязательно в качестве характеризующегося уровнем C4 в крови, составляющим менее приблизительно 0,1 г/л, и/или уровнем C3 в крови, составляющим менее приблизительно 0,9 г/л,
 - d. характеризующегося оценкой активности по CLASI, составляющей 10 или больше,
 - e. характеризующегося наличием 1 или больше пунктов с оценкой A согласно BILAG-2004 и/или
 - f. характеризующегося общей оценкой по SDI, составляющей более приблизительно 10.
6. Способ по п. 5, где субъекта идентифицируют в качестве получавшего стандартное лечение глюкокортикоидами для перорального применения, противомалярийным средством, NSAID и/или одним или несколькими иммуносупрессантами, где

необязательно один или несколько иммуносупрессантов предусматривают азатиоприн, метотрексат и/или микофенолат.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один или несколько иммуномодуляторов предусматривают биологический препарат.
8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один или несколько иммуномодуляторов предусматривают слитый белок, содержащий CTLA-4.
9. Способ по п. 8, где слитый белок, содержащий CTLA-4, представляет собой абатацепт или его функциональный эквивалент.
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один или несколько иммуномодуляторов предусматривают антитело к BAFF.
11. Способ по п. 10, где антитело к BAFF представляет собой белимумаб или его функциональный эквивалент.
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один или несколько иммуномодуляторов предусматривают антитело к CD20.
13. Способ по п. 12, где антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб или его функциональный эквивалент.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один или несколько иммуномодуляторов предусматривают антитело к IFN типа I.
15. Способ по п. 14, где антитело к IFN типа I представляет собой сифалимумаб или его функциональный эквивалент.
16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один или несколько иммуномодуляторов предусматривают белимумаб и ритуксимаб.
17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один или несколько иммуномодуляторов не предусматривают ингибитор IFNAR1.
18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект получал предшествующее лечение одним или несколькими иммуномодуляторами за по меньшей мере 3 месяца до лечения ингибитором IFNAR1.
19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способность ингибитора IFNAR1 снижать активность заболевания SLE у субъекта, который получил предшествующее лечение одним или несколькими иммуномодуляторами до введения ингибитора IFNAR1, была продемонстрирована в клиническом испытании фазы III.
20. Способ лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1), где посредством способа снижают активность SLE у субъекта по

сравнению с активностью SLE у субъекта до лечения ингибитором IFNAR1, и где у субъекта имеется тяжелая и/или рефрактерная SLE.

21. Способ по п. 20, включающий идентификацию субъекта в качестве субъекта, у которого SLE диагностирована за по меньшей мере 2 года до лечения ингибитором IFNAR1.
22. Способ по любому из п. 20 или п. 21, где до лечения ингибитором IFNAR1 субъект
 - a. характеризуется высоким профилем экспрессии генов, индуцированных IFN, в крови,
 - b. является положительным по антителам к dsDNA,
 - c. характеризуется низким уровнем комплемента, необязательно характеризуется уровнем C4 в крови, составляющим менее приблизительно 0,1 г/л, и/или уровнем C3 в крови, составляющим менее приблизительно 0,9 г/л,
 - d. характеризуется оценкой активности по CLASI, составляющей 10 или больше,
 - e. характеризуется наличием 1 или больше пунктов с оценкой A согласно BILAG-2004 и/или
 - f. характеризуется общей оценкой по SDI, составляющей более приблизительно 10.
23. Способ по п. 22, где субъект получил стандартное лечение глюкокортикоидами для перорального применения, противомаларийным средством, NSAID и/или одним или несколькими иммуносупрессантами, где необязательно один или несколько иммуносупрессантов предусматривают азатиоприн, метотрексат и/или микофенолат.
24. Способ по любому из пп. 20-23, где способность ингибитора IFNAR1 снижать активность заболевания SLE у субъекта с тяжелой и/или рефрактерной SLE была продемонстрирована в клиническом испытании фазы III.
25. Способ по любому из пп. 20-24, включающий идентификацию субъекта в качестве субъекта, у которого SLE диагностирована за по меньшей мере 2 года до лечения ингибитором IFNAR1.
26. Способ по любому из пп. 20-25, где до лечения субъекта идентифицируют в качестве
 - a. характеризующегося высоким профилем экспрессии генов, индуцированных IFN,
 - b. положительного по антителам к dsDNA,

- c. характеризующегося низким уровнем компетентности, необязательно характеризующегося уровнем С4 в крови, составляющим менее приблизительно 0,1 г/л, и/или уровнем С3 в крови, составляющим менее приблизительно 0,9 г/л,
 - d. характеризующегося наличием 1 или больше пунктов с оценкой А согласно ВІLAG-2004 и/или
 - e. характеризующегося более высокой средней общей оценкой по SDI.
27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор IFNAR1 представляет собой человеческое моноклональное антитело, специфическое в отношении IFNAR1, необязательно модифицированное человеческое моноклональное антитело класса IgG1.
28. Способ по п. 27, где антитело содержит:
- (a) определяющую комплементарность область 1 вариабельной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3;
 - (b) определяющую комплементарность область 2 вариабельной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4;
 - c) определяющую комплементарность область 3 вариабельной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5;
 - (d) определяющую комплементарность область 1 вариабельной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6;
 - (e) определяющую комплементарность область 2 вариабельной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и/или
 - (f) определяющую комплементарность область 3 вариабельной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.
29. Способ по п. 27 или п. 28, где антитело содержит: (a) вариабельную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1; и (b) вариабельную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

30. Способ по любому из пп. 27-29, где антитело содержит Fc-область, содержащую аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно индексу EU, как изложено у Kabat, и где указанное антитело проявляет сниженную аффинность в отношении по меньшей мере одного лиганда Fc по сравнению с немодифицированным антителом.
31. Способ по любому из пп. 27-30, где антитело содержит: (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.
32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор IFNAR1 представляет собой анифролумаб или его функциональный вариант.
33. Способ по п. 32, включающий введение субъекту дозы для внутривенного введения анифролумаба или его функционального варианта.
34. Способ по п. 33, где доза для внутривенного введения составляет 300 мг или больше анифролумаба или его функционального варианта.
35. Способ по п. 33, где доза для внутривенного введения составляет 1000 мг или меньше.
36. Способ по п. 33, где доза для внутривенного введения составляет приблизительно 300 мг, приблизительно 900 мг или приблизительно 1000 мг.
37. Способ по любому из пп. 33-36, где дозу для внутривенного введения вводят каждые четыре недели (Q4W).
38. Способ по любому из пп. 32-37, включающий введение дозы для подкожного введения анифролумаба или его функционального варианта.
39. Способ по п. 38, где доза для подкожного введения составляет от более 105 мг до менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта.
40. Способ по п. 38, где доза для подкожного введения составляет 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.
41. Способ по п. 38, где доза для подкожного введения составляет приблизительно 120 мг.
42. Способ по любому из пп. 38-41, где дозу для подкожного введения вводят за одну стадию введения.
43. Способ по любому из пп. 38-42, где дозу для подкожного введения вводят с интервалами 6-8 дней.
44. Способ по любому из пп. 38-42, где дозу для подкожного введения вводят один раз в неделю.

45. Способ по любому из пп. 38-42, где доза для подкожного введения характеризуется объемом от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл.
46. Способ по п. 45, где доза для подкожного введения характеризуется объемом приблизительно 0,8 мл.
47. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает ответ, определенный по комплексной оценке волчанки согласно BILAG (BICLA), у субъекта.
48. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает ответ, соответствующий SRI(4), у субъекта.
49. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает снижение годовой частоты обострений у субъекта.
50. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта имеется SLE со степенью от умеренной до тяжелой до лечения ингибитором IFNAR1, где необязательно у субъекта имеется SLE тяжелой степени до лечения ингибитором IFNAR1.
51. Способ по любому из предыдущих пунктов, где до лечения ингибитором IFNAR1 субъект является невосприимчивым к лечению одним или несколькими иммуномодуляторами или у него возник рецидив во время или после лечения одним или несколькими иммуномодуляторами.
52. Способ по любому из предыдущих пунктов, где до лечения ингибитором IFNAR1 субъект характеризуется оценкой по SLEDAI-2K, составляющей 10 или больше.
53. Способ по любому из предыдущих пунктов, где до лечения ингибитором IFNAR1 субъект характеризуется оценкой активности по CLASI, составляющей 10 или больше.
54. Способ по любому из предыдущих пунктов, где до лечения ингибитором IFNAR1 субъект характеризуется количеством опухших и болезненных суставов, составляющим 6 или больше.
55. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект является пациентом с высоким результатом в тесте для определения профиля экспрессии генов, стимулируемых интерфероном типа I (IFNGS), до лечения ингибитором IFNAR1.
56. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий идентификацию субъекта в качестве пациента с высоким результатом в тесте в отношении IFNGS до лечения ингибитором IFNAR1.
57. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом способ включает уменьшение потребности в стероидах у субъекта, где дозу стероида, вводимую субъекту,

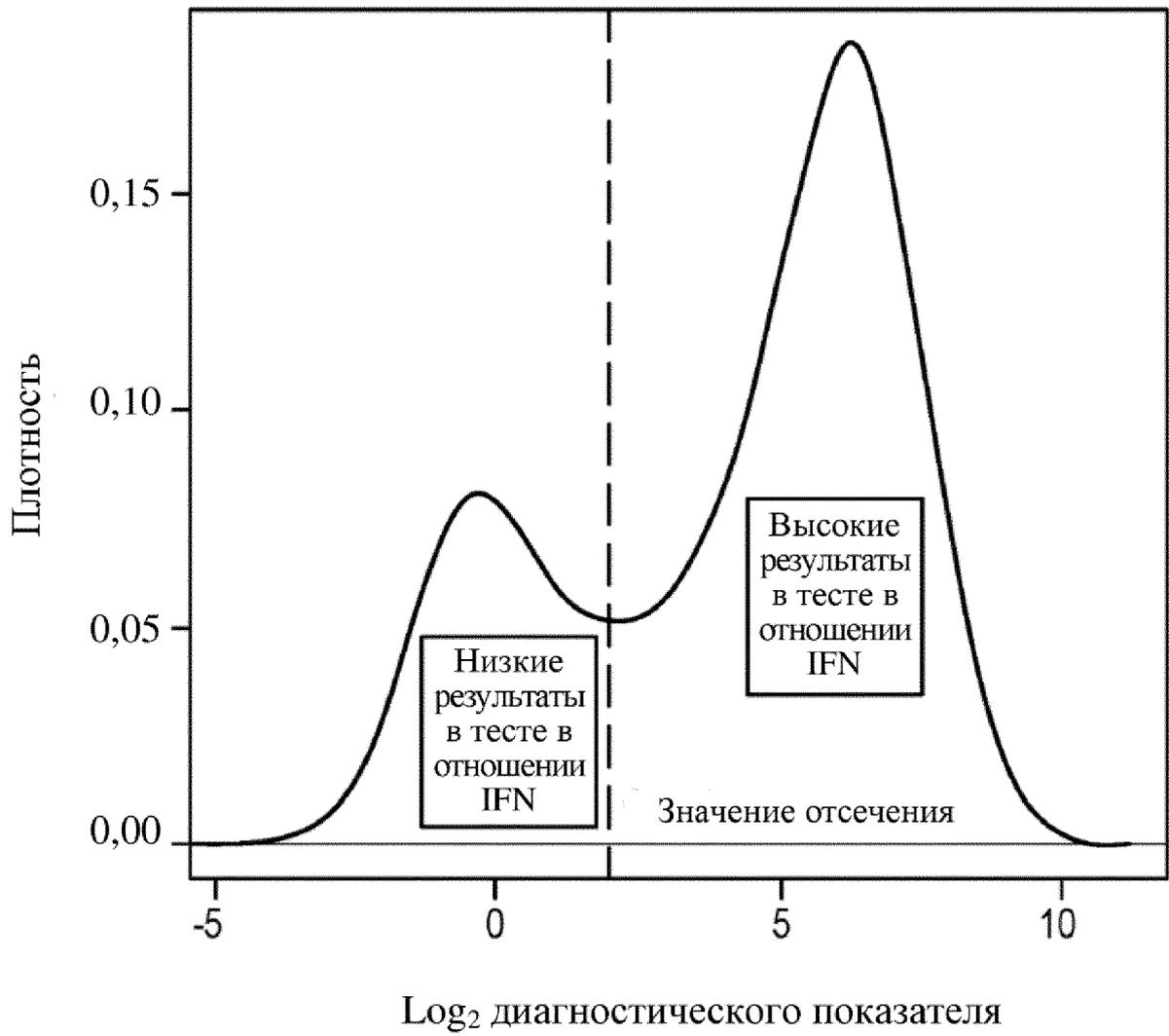
постепенно снижают от дозы до уменьшения потребности до лечения ингибитором IFNAR1 до дозы после уменьшения потребности.

58. Способ по п. 57, где доза после уменьшения потребности составляет 7,5 мг/сутки или меньше преднизона или предусматривает дозу, эквивалентную этой дозе преднизона.
59. Способ по любому из п. 57 или п. 58, где доза до уменьшения потребности составляет 20 мг/сутки или меньше преднизона или предусматривает дозу, эквивалентную этой дозе преднизона, при этом необязательно доза до уменьшения потребности составляет 10 мг/день преднизона или предусматривает дозу, эквивалентную этой дозе преднизона.
60. Способ по любому из пп. 57-59, где стероид предусматривает глюкокортикоид.
61. Способ по п. 60, где стероид предусматривает глюкокортикоид для перорального применения.
62. Способ по любому из пп. 57-61, где стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, мометазона, флутиказона, флуоцинолона ацетонида, флуоцинолона, флурандренолона ацетонида, циклесонида, будесонида, беклометазона, дефлазакорта, флунизолида, беклометазона дипропионата, бетаметазона, бетаметазона валерата, метилпреднизолона, дексаметазона, преднизолона, кортизола, триамцинолона, клобетазола, клобетазола пропионата, клобетазола бутирата, кортизона, кортикостерона, клокортолона, дигидрокортизона, алклометазона, амцинонида, дифлукортолона валерата, флукортолона, флупреднидена, флуандренолона, фторметолона, галцинонида, галобетазола, десонида, дифлоразона, флурандренолида, флуоцинонида, предникарбата, дезоксиметазона, флупреднизолона, преднизона, азеластина, дексаметазон-21-фосфата, флудрокортизона, флуметазона, флуоцинонида, галопредона, гидрокортизон-17-валерата, гидрокортизон-17-бутирата, гидрокортизон-21-ацетата, преднизолона, преднизолон-21-фосфата, клобетазола пропионата, триамцинолона ацетонида или их смеси.
63. Способ по любому из пп. 57-61, где стероид представляет собой преднизон.
64. Единичная доза для применения в любом из способов по пп. 1-63, где единичная доза содержит от более 105 мг до 150 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.
65. Единичная доза для применения по п. 64, где единичная доза содержит 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.

66. Единичная доза для применения по п. 64 или п. 65, где единичная доза содержит приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.
67. Единичная доза для применения по п. 64, где единичная доза по сути состоит из от более 105 мг до менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта.
68. Единичная доза для применения по п. 64, по сути состоящая из 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.
69. Единичная доза для применения по п. 64, по сути состоящая из приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.
70. Единичная доза для применения по пп. 64-69, где концентрация анифролумаба или его функционального варианта в единичной дозе составляет приблизительно 150 мг/мл.
71. Единичная доза для применения по пп. 64-70, где объем единичной дозы составляет приблизительно 0,8 мл.
72. Единичная доза для применения по пп. 64-71, где единичная доза содержит 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.
73. Фармацевтическая композиция для применения в способе по любому из пп. 1-72, где фармацевтическая композиция содержит анифролумаб или его функциональный вариант.
74. Устройство для инъекций, содержащее единичную дозу по любому из пп. 64-72 или фармацевтическую композицию по п. 73.
75. Устройство для инъекций по п. 74, где устройство для инъекций представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS).
76. Устройство для инъекций по п. 75, где устройство для инъекций представляет собой предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (AFPS).
77. Устройство для инъекций по п. 74, где устройство для инъекций представляет собой автоинъектор.
78. Набор, содержащий устройство для инъекций по любому из пп. 74-77 и инструкции по применению.
79. Набор по п. 78, где инструкции по применению предусматривают инструкции по подкожному введению фармацевтической композиции или единичной дозы субъекту.

80. Набор по п. 78 или п. 79, где в инструкциях по применению указано, что устройство для инъекций, единичная доза и/или фармацевтическая композиция предназначены для применения в лечении SLE.
81. Набор по любому из пп. 78-80, содержащий упаковку, где упаковка приспособлена для хранения устройства для инъекций и инструкций по применению.
82. Набор по любому из пп. 80-81, где к устройству для инъекций прилагаются инструкции по применению.
83. Набор по любому из пп. 78-82, где инструкция по применению предусматривает инструкции по введению 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.
84. Набор по любому из пп. 78-82, где инструкция по применению предусматривает инструкции по введению 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.
85. Набор по любому из пп. 78-84, где инструкция по применению предусматривает инструкции по введению 120 мг анифролумаба или его функционального варианта каждую неделю.
86. Набор по любому из пп. 78-85, где в инструкции по применению указано, что единичная доза или фармацевтическая композиция предназначены для применения в лечении субъекта, который является рефрактерным или невосприимчивым в отношении лечения одним или несколькими иммуномодуляторами.
87. Набор по любому из пп. 78-86, где в инструкции по применению указано, что единичная доза или фармацевтическая композиция предназначены для применения в способе по любому из пп. 1-63.

Фиг. 1



Фиг. 2А

Классификация АТС Предпочтительный термин	Число (%) пациентов		
	Анифролумаб, 300 мг (N=360)	Плацебо (N=366)	Всего (N=726)
Любой биологический иммуномодулятор	75 (20,8)	70 (19,1)	145 (20,0)
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА	68 (18,9)	62 (16,9)	130 (17,9)
АБАТАЦЕПТ	3 (0,8)	5 (1,4)	8 (1,1)
АДАЛИМУМАБ	0	1 (0,3)	1 (0,1)
АТАЦИЦЕПТ	0	1 (0,3)	1 (0,1)
БЕЛИМУМАБ	40 (11,1)	30 (8,2)	70 (9,6)
БЛИСИБИМОД	0	1 (0,3)	1 (0,1)
ЭПРАТУЗУМАБ	25 (6,9)	24 (6,6)	49 (6,7)
ЭТАНЕРЦЕПТ	2 (0,6)	2 (0,5)	4 (0,6)
ИНФЛИКСИМАБ	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
ЛУЛИЗУМАБ ПЭГОЛ	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,4)
МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,4)
ОКРЕЛИЗУМАБ	2 (0,6)	0	2 (0,3)
РИТУКСИМАБ	7 (1,9)	7 (1,9)	14 (1,9)
РОНГАЛИЗУМАБ	1 (0,3)	0	1 (0,1)
СИФАЛИМУМАБ	3 (0,8)	3 (0,8)	6 (0,8)
УСТЕКИНУМАБ	0	1 (0,3)	1 (0,1)

Фиг. 2В

Классификация АТС Предпочтительный термин	Число (%) пациентов		
	Анифролумаб, 300 мг (N=360)	Плацебо (N=366)	Всего (N=726)
МЫШЕЧНО-СКЕЛЕТНАЯ СИСТЕМА	8 (2,2)	10 (2,7)	18 (2,5)
ТАБАЛУМАБ	8 (2,2)	10 (2,7)	18 (2,5)

Фиг. 3

Пациенты, n (%)		Пациенты, получавшие биологические препараты (n=145)	Пациенты, не получавшие биологические препараты (n=581)
Демографические характеристики			
Медианное значение возраста (диапазон), года		45 (18-69)	41 (18-69)
Женщина		134 (92,4)	540 (92,9)
Раса	Европеоидная	95 (65,5)	384 (66,1)
	Негроидная	22 (15,2)	72 (12,4)
	Монголоидная	13 (9,0)	63 (10,8)
	Другое ^a	15 (10,3)	62 (10,7)
Географический регион	Азиатско-Тихоокеанский регион	10 (6,9)	60 (10,3)
	Европа	35 (24,1)	202 (34,8)
	Латинская Америка	15 (10,3)	101 (17,4)
	США/Канада	78 (53,8)	201 (34,6)
	Остальная часть мира	7 (4,8)	17 (2,9)
Характеристики заболевания на исходном уровне			
Оценка по SLEDAI-2K, составляющая 10 или больше		101 (69,7)	419 (72,1)
Оценка органов согласно BILAG-2004	1 или больше А	73 (50,3)	280 (48,2)
	0 А и 2 или больше В	61 (42,1)	271 (46,6)
	0 А и менее 2 В	11 (7,6)	30 (5,2)
Оценка активности по CLASI, составляющая 10 или больше		36 (24,8)	165 (28,4)
6 или больше опухших и 6 или больше болезненных суставов		63 (43,4)	291 (50,1)
Общая оценка по SDI, составляющая 1 или больше ^b		64 (44,1)	181 (31,2)
Медианное время от постановки диагноза SLE до рандомизации (диапазон), месяцы		128 (16-503)	74 (0-555)
Высокое значение IFNGS ^c		128 (88,3)	472 (81,2)
Серологические показатели	Положительные по антителам к dsDNA	72 (49,7)	250 (43,0)
	Низкий уровень С3	54 (37,2)	213 (36,7)
	Низкий уровень С4	33 (22,8)	136 (23,4)
Средства лечения SLE на исходном уровне			
ГС для перорального применения ^d	Любой	121 (83,4)	474 (81,6)
	210 мг/сутки	71 (49,0)	304 (52,3)
Противомалярийные средства		103 (71,0)	407 (70,1)
Иммуносупрессанты	Любой ^e	70 (48,3)	200 (48,2)
	Азатиоприн	20 (13,8)	103 (17,7)
	Метотрексат	28 (19,3)	101 (17,4)
	Микофенолат ^f	24 (16,6)	75 (12,9)
NSAID		28 (19,3)	124 (21,3)

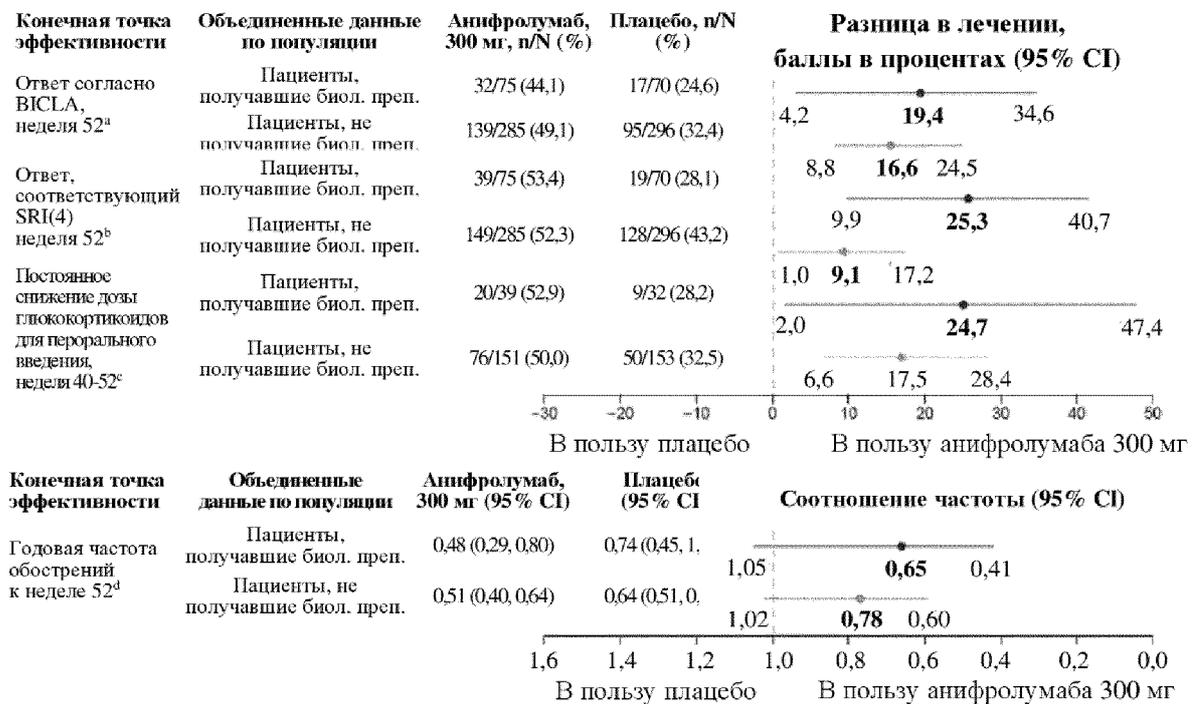
С3 – компонент 3 системы комплемента; С4 – компонент 4 системы комплемента; CLASI – индекс распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки; ГС – глюкокортикоид; IFNGS – профиль экспрессии генов, индуцированных интерфероном; SDI – индекс повреждения согласно SLICC/ACR.

Значения представляют собой n (%) пациентов, если не указано иное.

^aКатегория "Другое" включает пациентов, для которых отсутствуют данные относительно расы. ^bОценка 1 или больше указывает на повреждение органов. ^cСкорее при скрининге, чем на исходном уровне. ^dПреднизон или эквивалент. ^eИммуносупрессанты включают азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту и мизорибин. ^fМикофенолат или микофеноловая кислота.

Фиг. 4

Фигура. Форест-график конечных точек эффективности у пациентов со SLE, получавших биологические препараты и не получавших биологические препараты, по данным, объединенным из испытаний TULIP-1 и TULIP-2



BICLA – комплексная оценка волчанки согласно BILAG; CI – доверительный интервал; IFNGS – профиль экспрессии генов, индуцированных интерфероном; n – число субъектов, восприимчивых к лечению; N – число пациентов в группе; PGA – общая оценка, осуществляемая врачом. SRI(4) – индекс ответа на лечение у пациента со SLE, составляющий 4 или больше.

Частоты ответа, различия в частотах ответа и ассоциированные с ними 95% CI были рассчитаны с использованием метода Кохрана-Мантеля-Хензеля со стратификацией данных, при этом факторы стратификации представляли собой оценку по SLEDAI-2K при скрининге, дозировку глюкокортикоидов для перорального применения на исходном уровне, статус по IFNGS и исследование; следовательно, процентные доли не равны n/N*100. Годовую частоту обострений анализировали с помощью модели отрицательной биномиальной регрессии.

^aТребуется наличие ответа согласно BICLA: снижение всех оценок по доменам A и B согласно BILAG-2004 на исходном уровне до B/C/D и C/D соответственно и отсутствие ухудшения в других системах органов согласно BILAG-2004 (ухудшение определяется по наличию 1 или больше новых оценок A согласно BILAG-2004 или 2 или больше новых оценок B согласно BILAG-2004); отсутствие увеличения оценки по SLEDAI-2K по сравнению с исходным уровнем; отсутствие увеличения оценки по PGA на 0,3 балла или больше по сравнению с исходным уровнем; отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение; и отсутствие прекращения приема исследуемого продукта. ^bТребуется ответ, соответствующий SRI(4): снижение оценки по SLEDAI-2K на 4 или больше баллов; менее 1 новой оценки A по доменам органов согласно BILAG 2004 или менее 2 новых оценок B по доменам органов согласно BILAG-2004; увеличение оценки по PGA на менее 0,3 балла по сравнению с исходным уровнем; отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения в количестве, превышающем разрешенное протоколом пороговое значение; и отсутствие прекращения приема исследуемого продукта. ^cОпределяется как снижение дозировки глюкокортикоидов для перорального применения до 7,5 мг/сутки или меньше от недели 40 до 52 у пациентов с дозировкой преднизона или эквивалента 10 мг/сутки или больше на исходном уровне. ^dОбострение определяется как либо 1 или больше новых пунктов с оценкой A согласно BILAG-2004 A, либо 2 или больше новых пунктов с оценкой B согласно BILAG 2004 по сравнению с предыдущим визитом.

Фиг. 5А

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=3)	Плацебо (N = 4)	Анифролумаб, 150 мг (N=0)	Анифролумаб, 300 мг (N=0)	Плацебо (N = 1)	Анифролумаб, 300 мг (N=3)	Плацебо (N = 5)
p	3	4	0	0	1	3	5
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	2 (66,7)	0			0	2 (66,7)	0
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	1 (33,3)	4 (100)			1 (100)	1 (33,3)	5 (100)
Частота ответа, 95% CI	10,7, 100	0,0, 42,4				10,7, 100	0,0, 42,4
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	66,7					66,7	
95% CI отличия в частоте ответа	-3,6, 100					-3,6, 100	
Номинальное p-значение	0,063					0,063	

Фиг. 5В

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=177)	Плацебо (N = 178)	Анифролумаб, 150 мг (N=93)	Анифролумаб, 300 мг (N=180)	Плацебо (N = 183)	Анифролумаб, 300 мг (N=357)	Плацебо (N = 361)
p	177	178	93	180	183	357	361
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	84 (47,5)	57 (32,2)	35 (37,6)	85 (47,2)	55 (30,3)	169 (47,3)	112 (31,3)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	93 (52,5)	121 (67,8)	58 (62,4)	95 (52,8)	128 (69,7)	188 (52,7)	249 (68,7)
Частота ответа, 95% CI	40,2, 54,8	25,3, 39,2	27,8, 47,5	39,9, 54,4	23,7, 36,9	42,1, 52,5	26,5, 36,0
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	15,2			16,8		16,1	
95% CI отличия в частоте ответа	5,2, 25,3			7,0, 26,7		9,0, 23,1	
Номинальное p-значение	0,003			<0,001		<0,001	

Фиг. 6А

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=17)	Плацебо (N = 14)	Анифролумаб, 150 мг (N=8)	Анифролумаб, 300 мг (N=23)	Плацебо (N = 16)	Анифролумаб, 300 мг (N=40)	Плацебо (N = 30)
n	17	14	8	23	16	40	30
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	9 (52,9)	2 (14,3)	35 (37,6)	8 (34,8)	5 (31,3)	17 (42,9)	7 (23,6)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	8 (47,1)	12 (85,7)	58 (62,4)	15 (65,2)	11 (68,8)	23 (57,1)	23 (76,4)
Частота ответа, 95% CI	29,2, 76,7	0,0, 36,1	0,0, 36,1	15,0, 54,5	7,9, 54,6	27,7, 58,2	7,5, 39,8
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	38,7			3,5		19,3	
95% CI отличия в частоте ответа	6,4, 70,9			-27,1, 34,1		-2,9, 41,5	
Номинальное р-значение	0,019			0,821		0,089	

Фиг. 6В

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=163)	Плацебо (N = 168)	Анифролумаб, 150 мг (N=85)	Анифролумаб, 300 мг (N=157)	Плацебо (N = 168)	Анифролумаб, 300 мг (N=320)	Плацебо (N = 336)
n	163	168	85	157	168	320	336
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	77 (47,4)	55 (32,8)	32 (37,6)	77 (49,0)	50 (30,2)	154 (48,2)	105 (31,5)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	86 (52,6)	113 (67,2)	53 (62,4)	80 (51,0)	118 (69,8)	166 (51,8)	231 (68,5)
Частота ответа, 95% CI	39,7, 55,0	25,6, 40,0	27,4, 47,8	41,1, 56,8	23,3, 37,1	42,7, 53,6	26,5, 36,5
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	14,6			18,8		16,6	
95% CI отличия в частоте ответа	4,1, 25,1			8,3, 29,2		9,2, 24,0	
Номинальное р-значение	0,007			<0,001		<0,001	

Фиг. 7А

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=13)	Плацебо (N = 12)	Анифролумаб, 150 мг (N=7)	Анифролумаб, 300 мг (N=12)	Плацебо (N = 12)	Анифролумаб, 300 мг (N=25)	Плацебо (N = 24)
n	13	12	7	12	12	25	24
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	7 (53,8)	4 (33,3)	2 (28,6)	2 (16,7)	2 (16,7)	9 (35,6)	6 (25,2)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	6 (46,2)	8 (66,7)	5 (71,4)	10 (83,3)	10 (83,3)	16 (64,4)	18 (74,8)
Частота ответа, 95% CI	26,7, 81,0	5,9, 60,7	0,0, 64,2	0,0, 41,2	0,0, 41,2	17,3, 53,9	6,7, 43,6
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	20,5			0,0		10,5	
95% CI отличия в частоте ответа	-18,0, 59,1			-34,6, 34,6		-15,5, 36,4	
Номинальное р-значение	0,297			>0,999		0,430	

Фиг. 7В

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=167)	Плацебо (N = 170)	Анифролумаб, 150 мг (N=86)	Анифролумаб, 300 мг (N=168)	Плацебо (N = 172)	Анифролумаб, 300 мг (N=335)	Плацебо (N = 342)
n	167	170	86	168	172	335	342
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	79 (47,4)	53 (31,3)	33 (38,4)	83 (49,4)	53 (31,0)	162 (48,4)	106 (31,1)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	88 (52,6)	117 (68,7)	53 (61,6)	85 (50,6)	119 (69,0)	173 (51,6)	236 (68,9)
Частота ответа, 95% CI	39,9, 54,9	24,2, 38,3	28,1, 48,7	41,9, 56,9	24,2, 37,9	43,1, 53,7	26,2, 36,1
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	16,1			18,4		17,3	
95% CI отличия в частоте ответа	5,8, 26,5			8,2, 28,5		10,0, 24,5	
Номинальное р-значение	0,002			<0,001		<0,001	

Фиг. 8А

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=4)	Плацебо (N = 5)	Анифролумаб, 150 мг (N=4)	Анифролумаб, 300 мг (N=3)	Плацебо (N = 2)	Анифролумаб, 300 мг (N=7)	Плацебо (N = 7)
n	4	5	4	3	2	7	7
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	1 (25,0)	0	1 (25,0)	2 (66,7)	0	3 (39,6)	0
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	3 (75,0)	5 (100)	3 (75,0)	1 (33,3)	2 (100)	4 (60,4)	7 (100)
Частота ответа, 95% CI	0,0, 72,4	0,0, 36,4	0,0, 72,4	10,7, 100	0,0, 65,3	3,1, 76,1	0,0, 32,9
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	25,0			66,7		39,6	
95% CI отличия в частоте ответа	-34,8, 84,8			-19,4, 100		-9,6, 88,8	
Номинальное р-значение	0,413			0,129		0,114	

Фиг.8В

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=176)	Плацебо (N = 177)	Анифролумаб, 150 мг (N=89)	Анифролумаб, 300 мг (N=177)	Плацебо (N = 182)	Анифролумаб, 300 мг (N=353)	Плацебо (N = 359)
n	176	177	89	177	182	353	359
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	85 (48,3)	57 (32,4)	34 (38,3)	83 (46,9)	55 (30,4)	168 (47,6)	112 (31,4)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	91 (51,7)	120 (67,6)	55 (61,7)	94 (53,1)	127 (69,6)	185 (52,4)	247 (68,6)
Частота ответа, 95% CI	40,9, 55,6	25,5, 39,4	28,2, 48,4	39,5, 54,2	23,8, 37,0	42,4, 52,8	26,6, 36,2
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	15,9			16,5		16,2	
95% CI отличия в частоте ответа	5,7, 26,0			6,6, 26,3		9,1, 23,2	
Номинальное р-значение	0,002			0,001		<0,001	

Фиг. 9А

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=0)	Плацебо (N = 1)	Анифролумаб, 150 мг (N=1)	Анифролумаб, 300 мг (N=3)	Плацебо (N = 2)	Анифролумаб, 300 мг (N=3)	Плацебо (N = 3)
n	0	1	1	3	2	3	3
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению		0	1 (100)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению		1 (100)	0	2 (66,7)	2 (100)	2 (66,7)	3 (100)
Частота ответа, 95% CI			4,0, 100	0,0, 89,3	0,0, 65,3	0,0, 89,3	0,0, 65,3
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа				33,3		33,3	
95% CI отличия в частоте ответа				-52,7, 100		-52,7, 100	
Номинальное р-значение				0,448		0,448	

Фиг. 9В

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=180)	Плацебо (N = 181)	Анифролумаб, 150 мг (N=92)	Анифролумаб, 300 мг (N=177)	Плацебо (N = 182)	Анифролумаб, 300 мг (N=357)	Плацебо (N = 363)
n	180	181	92	177	182	357	363
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	86 (47,8)	57 (31,7)	34 (36,9)	84 (47,3)	55 (30,6)	170 (47,6)	112 (31,2)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	94 (52,2)	124 (68,3)	58 (63,1)	93 (52,7)	127 (69,4)	187 (52,4)	251 (68,8)
Частота ответа, 95% CI	40,6, 55,1	24,9, 38,6	27,1, 46,8	40,0, 54,7	24,0, 37,2	42,4, 52,8	26,4, 35,9
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа				16,7		16,4	
95% CI отличия в частоте ответа				6,9, 26,6		9,4, 23,5	
Номинальное р-значение				<0,001		<0,001	

Фиг. 10А

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=1)	Плацебо (N = 7)	Анифролумаб, 150 мг (N=4)	Анифролумаб, 300 мг (N=7)	Плацебо (N = 3)	Анифролумаб, 300 мг(N =8)	Плацебо (N = 10)
n	1	7	4	7	3	8	10
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	1 (100)	2 (28,6)	3 (75,0)	1 (14,3)	2 (66,7)	2 (39,5)	4 (55,5)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	0	5 (71,4)	1 (25,0)	6 (85,7)	1 (33,3)	6 (60,5)	6 (44,5)
Частота ответа, 95% CI	4,0, 100	0,0, 64,2	27,6, 100	0,0, 47,3	10,7, 100	2,9, 76,1	14,6, 96,4
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	71,4			-52,4		-16,0	
95% CI отличия в частоте ответа	-31,0, 100			-100, 12,6		-70,9, 38,9	
Номинальное р-значение	0,172			0,114		0,569	

Фиг. 10В

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=179)	Плацебо (N = 175)	Анифролумаб, 150 мг (N=89)	Анифролумаб, 300 мг (N=173)	Плацебо (N = 181)	Анифролумаб, 300 мг (N=352)	Плацебо (N = 356)
n	179	175	89	173	181	352	356
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	85 (47,5)	55 (31,7)	32 (35,9)	84 (48,7)	53 (29,6)	169 (48,1)	108 (30,7)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	94 (52,5)	120 (68,3)	57 (64,1)	89 (51,3)	128 (70,4)	183 (51,9)	248 (69,3)
Частота ответа, 95% CI	40,2, 54,8	24,8, 38,7	25,9, 45,9	41,3, 56,1	23,1, 36,2	42,9, 53,3	25,9, 35,5
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	15,8			19,0		17,4	
95% CI отличия в частоте ответа	5,7, 25,9			9,1, 29,0		10,4, 24,5	
Номинальное р-значение	0,002			<0,001		<0,001	

Фиг. 11А

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=2)	Плацебо (N = 3)	Анифролумаб, 150 мг (N=0)	Анифролумаб, 300 мг (N=0)	Плацебо (N = 0)	Анифролумаб, 300 мг (N=2)	Плацебо (N = 3)
n	2	3	0	0	0	2	3
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	1 (50,0)	1 (33,3)				1 (50,0)	1 (33,3)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	1 (50,0)	2 (66,7)				1 (50,0)	2 (66,7)
Частота ответа, 95% CI	0,0, 100	0,0, 89,3				0,0, 100	0,0, 89,3
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	16,7					16,7	
95% CI отличия в частоте ответа	-72,4, 100					-72,4, 100	
Номинальное p-значение	0,714					0,714	

Фиг. 11В

	Исследование 04		Исследование 05			Объединенные данные фазы III	
	Анифролумаб, 300 мг (N=178)	Плацебо (N = 179)	Анифролумаб, 150 мг (N=93)	Анифролумаб, 300 мг (N=180)	Плацебо (N = 184)	Анифролумаб, 300 мг (N=358)	Плацебо (N = 363)
n	178	179	93	180	184	358	363
Число (%) субъектов, восприимчивых к лечению	85 (47,7)	56 (31,5)	35 (37,7)	85 (47,1)	55 (30,2)	170 (47,4)	111 (30,8)
Число (%) субъектов, не восприимчивых к лечению	93 (52,3)	123 (68,5)	58 (62,3)	95 (52,9)	129 (69,8)	188 (52,6)	252 (69,2)
Частота ответа, 95% CI	40,4, 55,0	24,6, 38,3	27,8, 47,5	39,9, 54,4	23,6, 36,7	42,3, 52,6	26,1, 35,6
Сравнение с плацебо							
Отличие в частоте ответа	16,2			17,0		16,6	
95% CI отличия в частоте ответа	6,2, 26,3			7,2, 26,8		9,6, 23,6	
Номинальное p-значение	0,002			<0,001		<0,001	

Фиг. 12

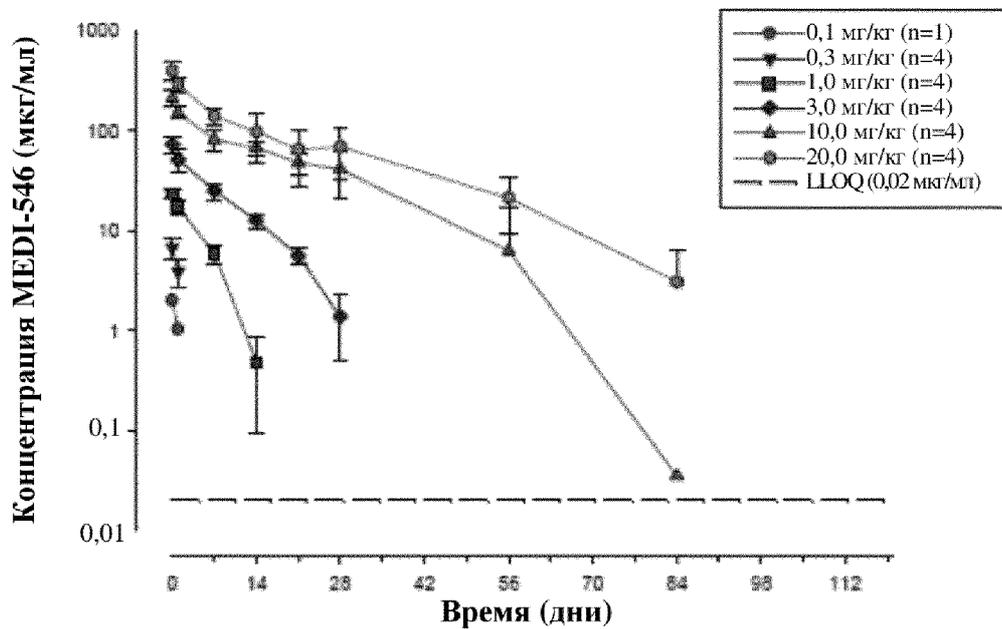
Категория АЕ, n (%)	Пациенты, получавшие биологические препараты		Пациенты, не получавшие биологические препараты	
	Анифролумаб, 300 мг (n=75)	Плацебо (n = 69)	Анифролумаб, 300 мг (n=285)	Плацебо (n = 296)
Любые АЕ	68 (90,7)	61 (88,9)	250 (87,8)	234 (79,2)
Любое SAE ^a	12 (15,7)	16 (23,3)	28 (9,9)	44 (14,9)
Любое АЕ, ведущее к прекращению приема исследуемого продукта	4 (5,4)	5 (7,4)	13 (4,6)	13 (4,5)
Любое AESI	9 (12,8)	9 (13,3)	37 (13,0)	27 (9,2)
Серьезные неоппортунистические инфекции	3 (4,2)	7 (10,3)	13 (4,6)	15 (5,1)
Оппортунистические инфекции	0	0	1 (0,4)	0
Анафилаксия	0	0	0	0
Злокачественное новообразование	0	1 (1,3)	3 (1,1)	2 (0,7)
Опоясывающий герпес	4 (5,7)	1 (1,6)	19 (6,7)	4 (1,4)
Туберкулез (в том числе латентный)	0	0	2 (0,7)	1 (0,3)
Грипп	1 (1,5)	1 (1,6)	5 (1,7)	7 (2,4)
Васкулит (не связанный со SLE)	0	0	0	0
Тяжелое сердечно-сосудистое нежелательное явление	1 (1,5)	0	0	0

АЕ – нежелательное явление; AESI – нежелательное явление, представляющее особый интерес; SAE – серьезное нежелательное явление.

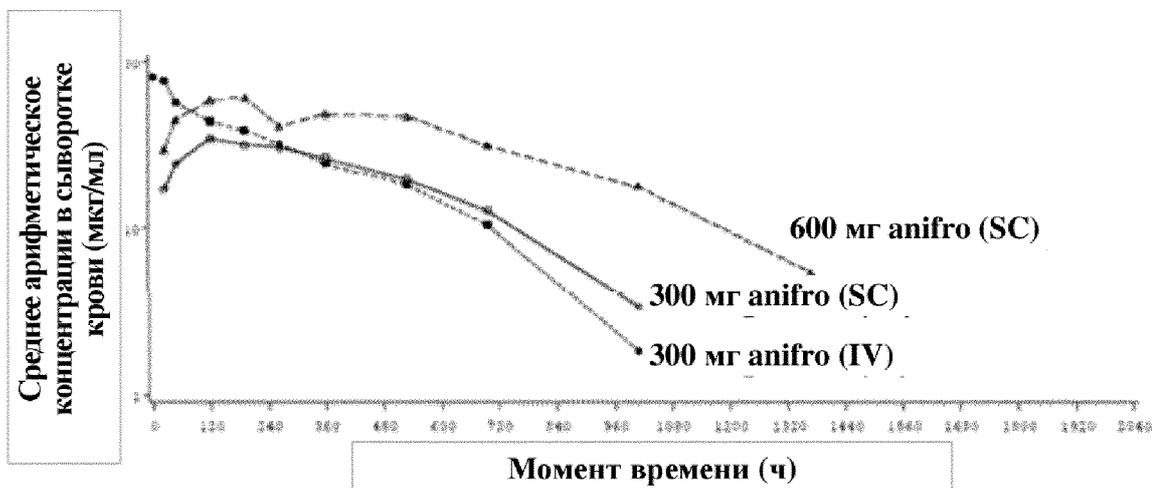
Анализ безопасности осуществляли в популяции для анализа безопасности, из которой был исключен 1 пациент, ранее получавший биологические препараты, который получал плацебо. Процентные доли были скорректированы с использованием метода Кохрана-Мантеля-Хензеля со стратификацией данных, при этом факторы стратификации представляли собой оценку по SLEDAI-2K при скрининге, дозировку глюкокортикоидов для перорального применения на исходном уровне, статус по IFNGS и исследование; следовательно, процентные доли не равны $n/N \cdot 100$.

^aВ том числе явления с летальным исходом.

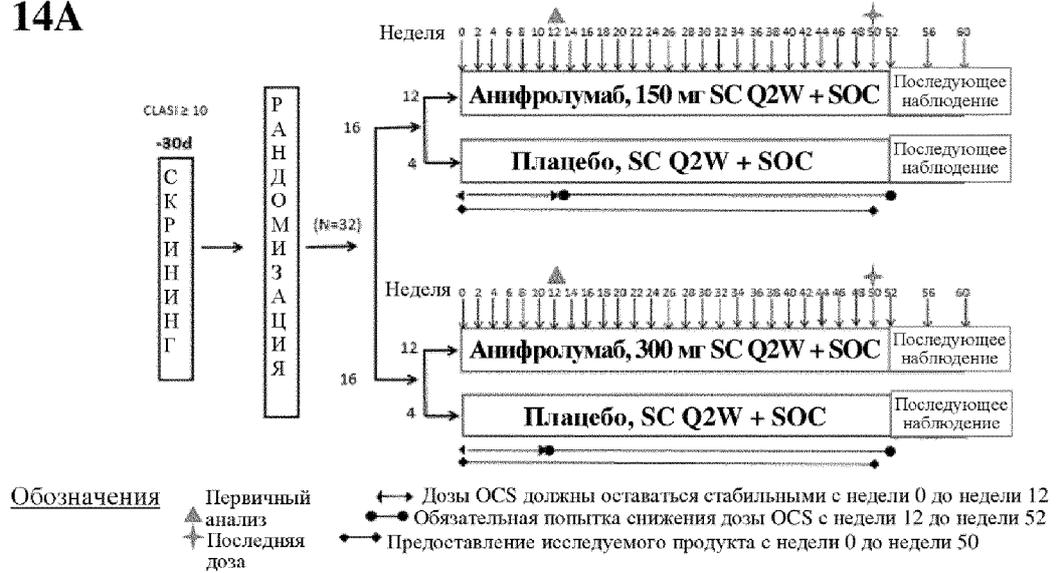
Фиг. 13А



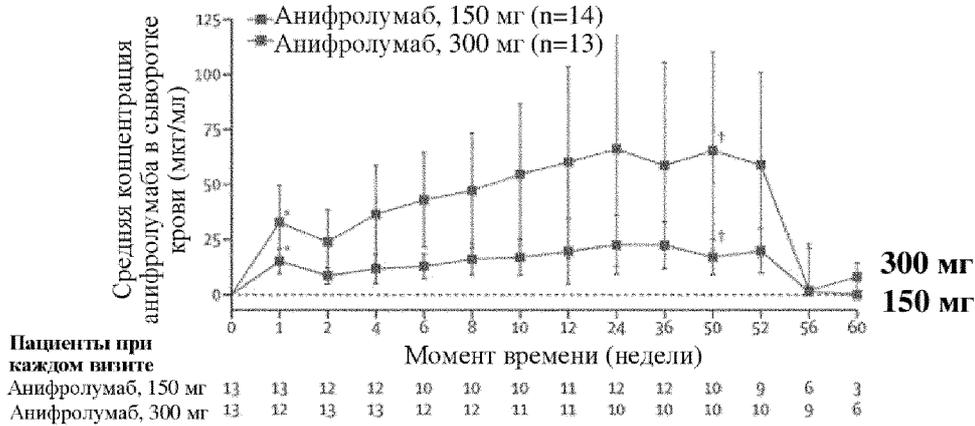
Фиг. 13В



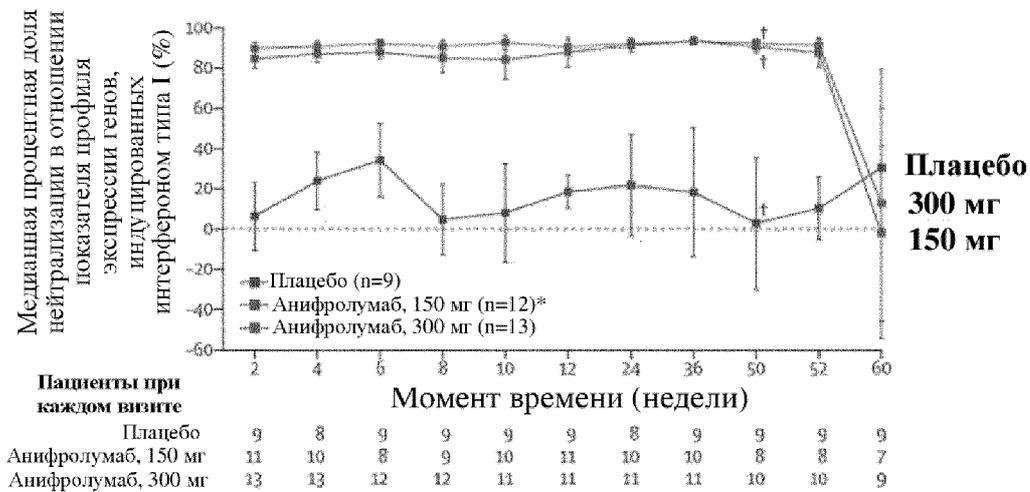
Фиг. 14А



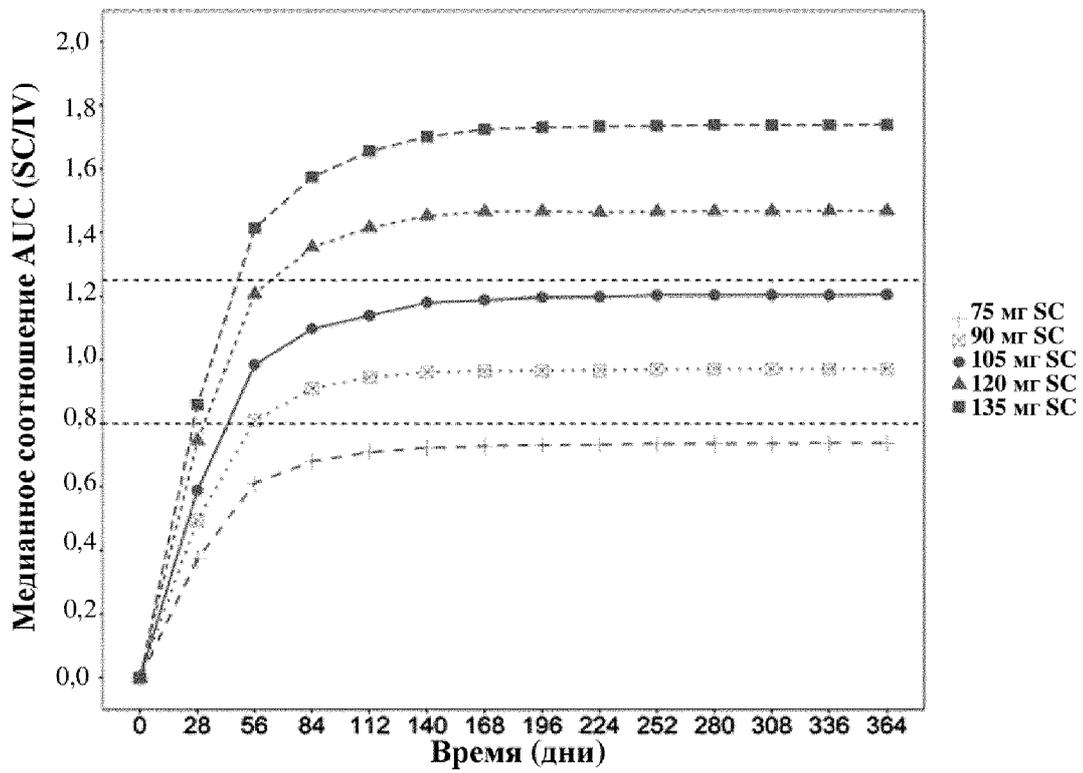
Фиг. 14В



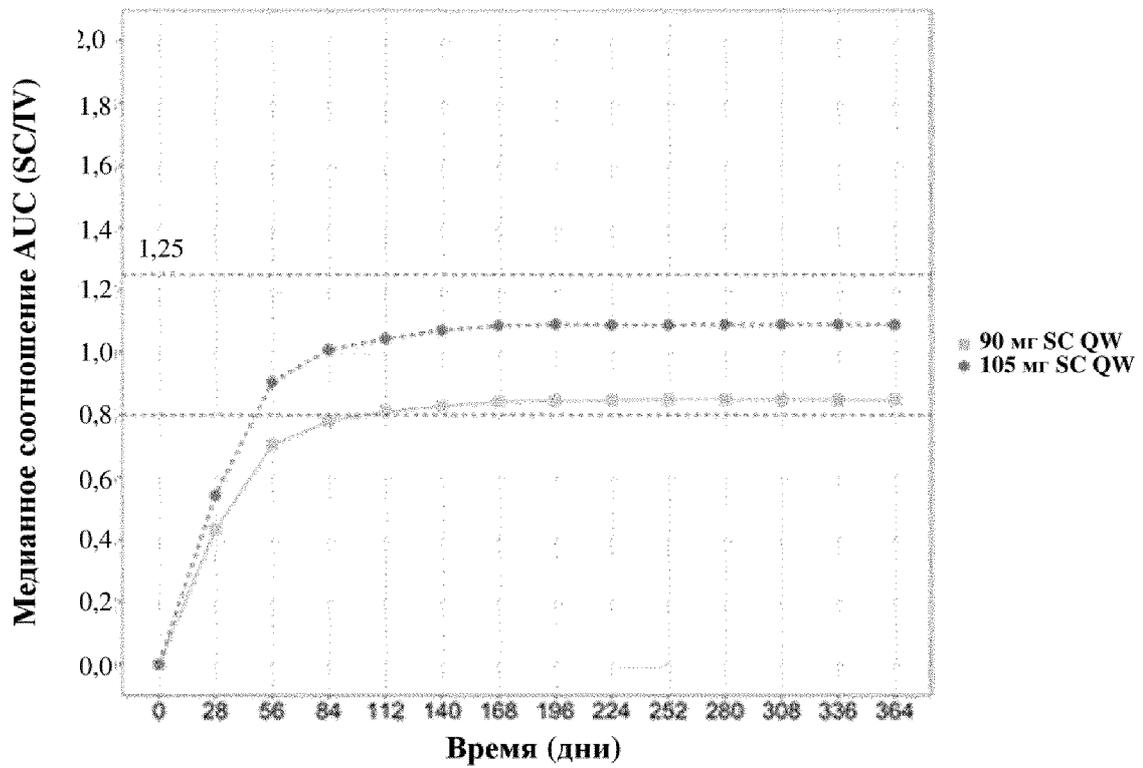
Фиг. 14С



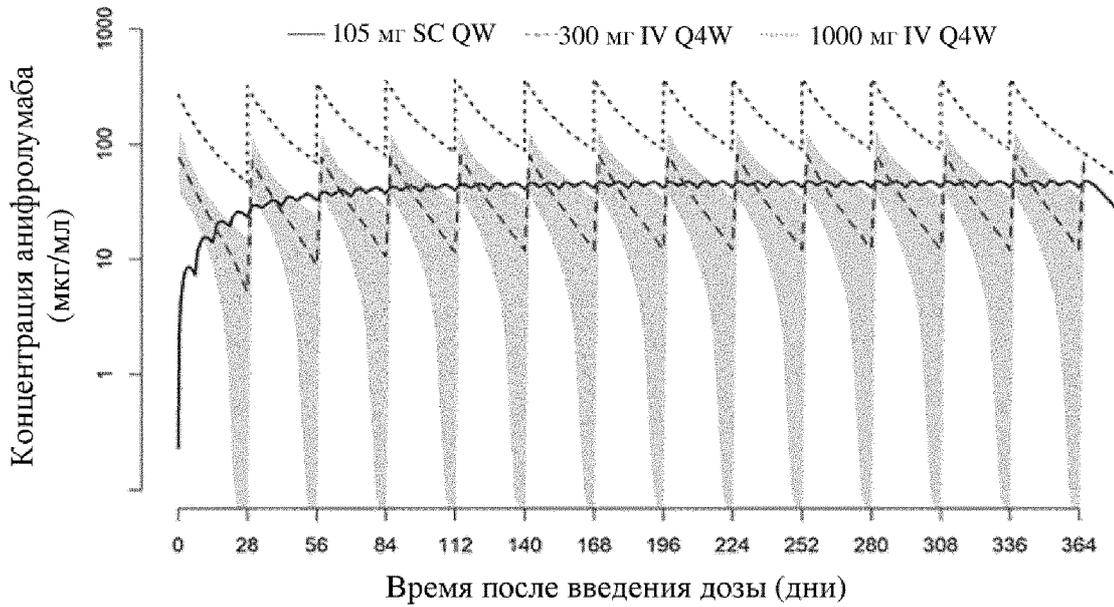
Фиг. 15А



Фиг. 15В

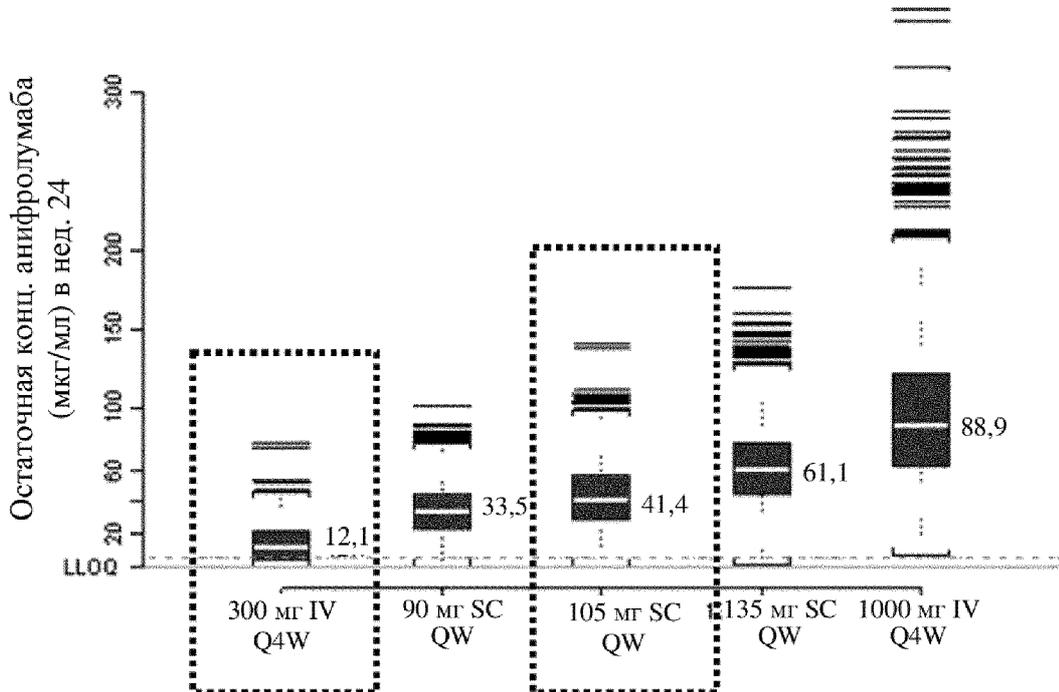


Фиг. 16А

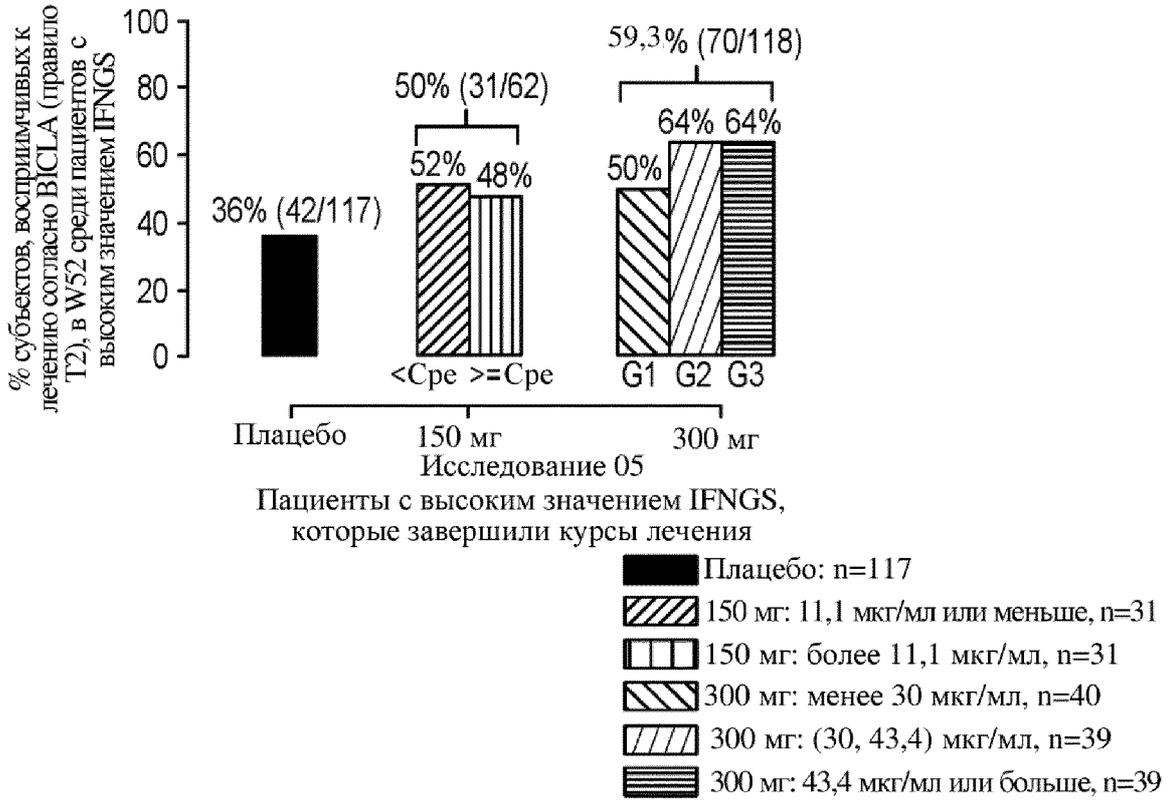


Фиг. 16В

Субъекты со SLE с высоким значением IFNGS



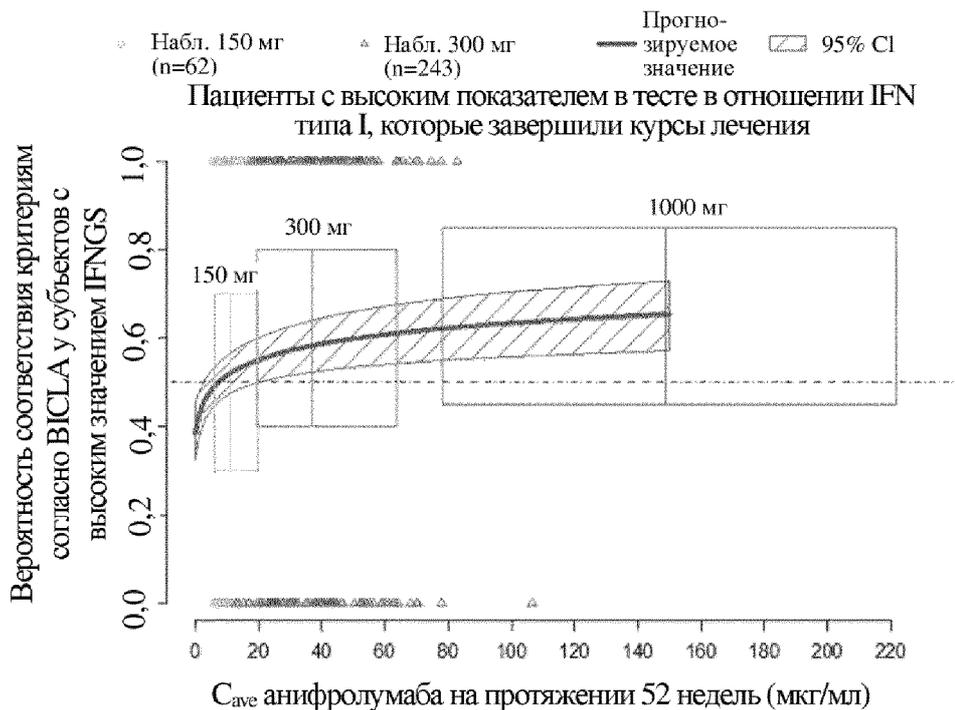
Фиг. 17А



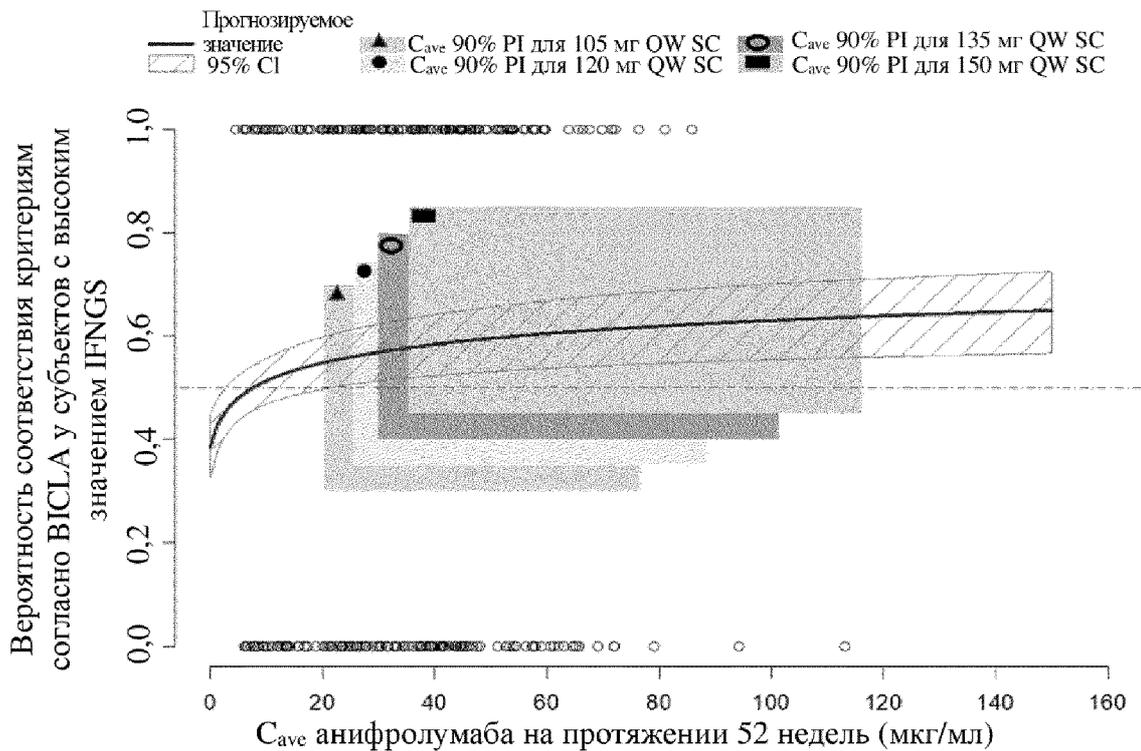
Фиг. 17В



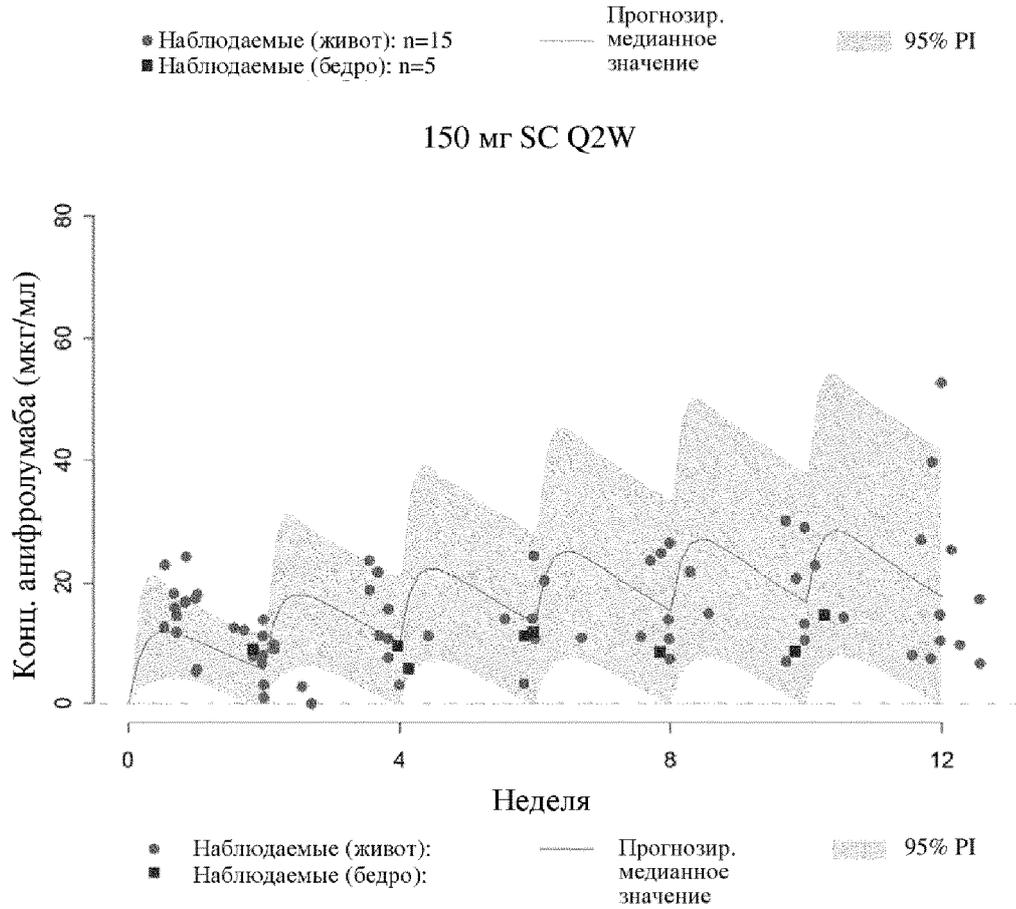
Фиг. 18А



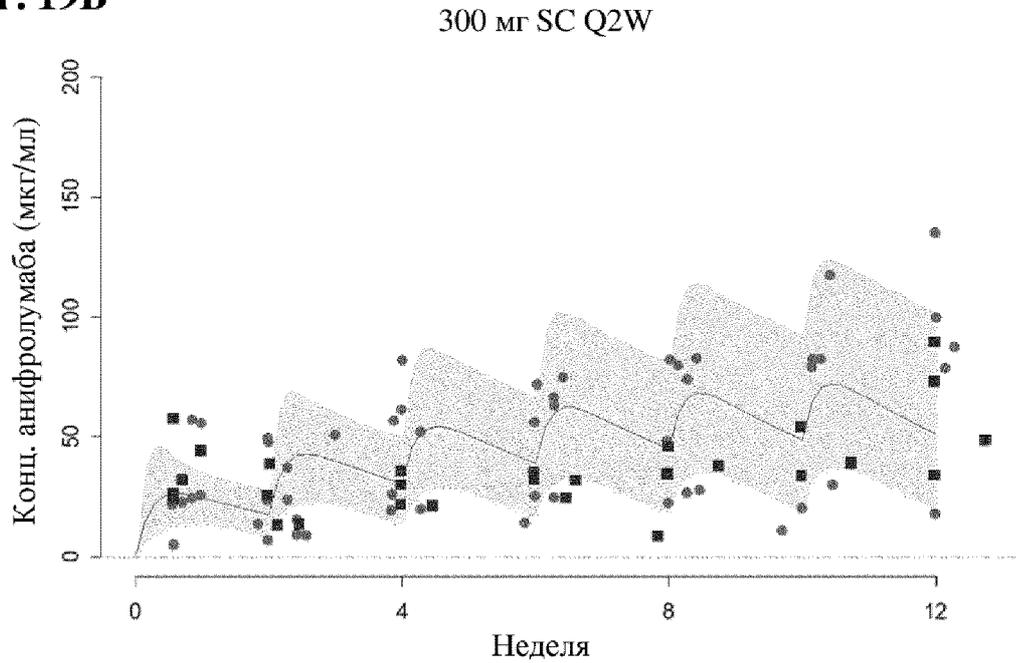
Фиг. 18В



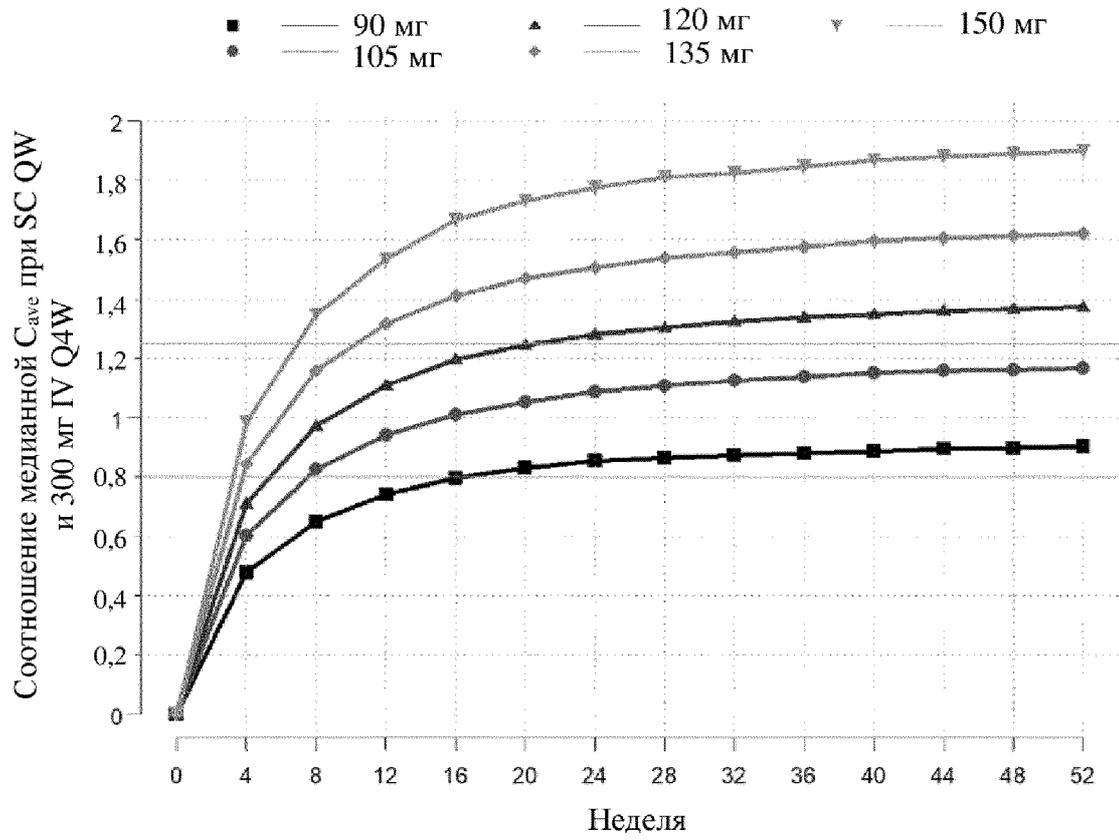
Фиг. 19А



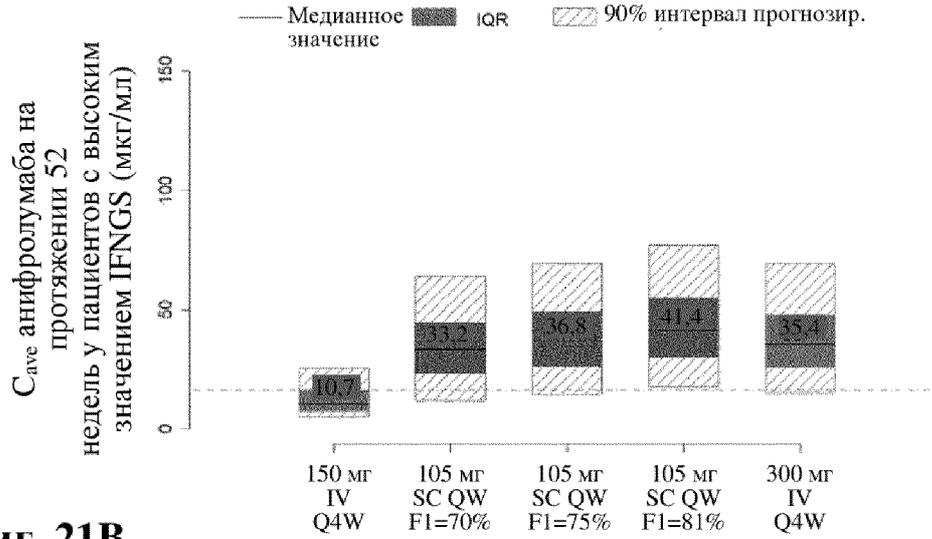
Фиг. 19В



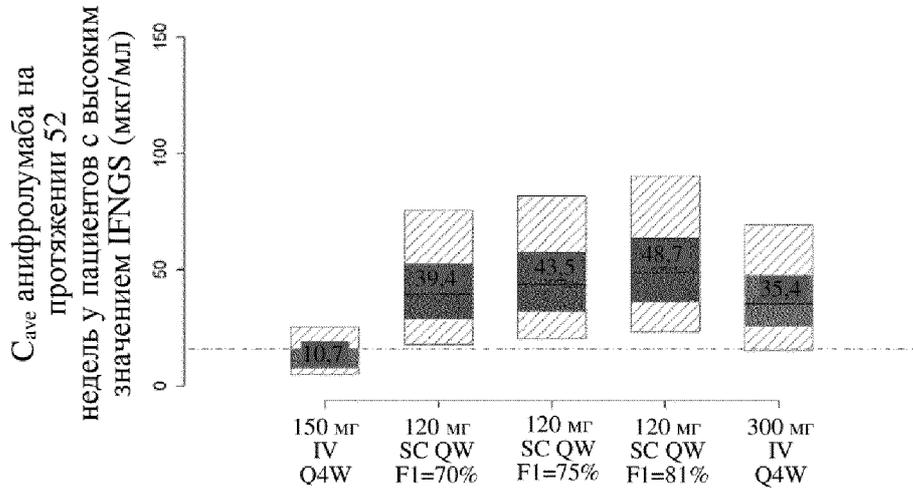
Фиг. 20



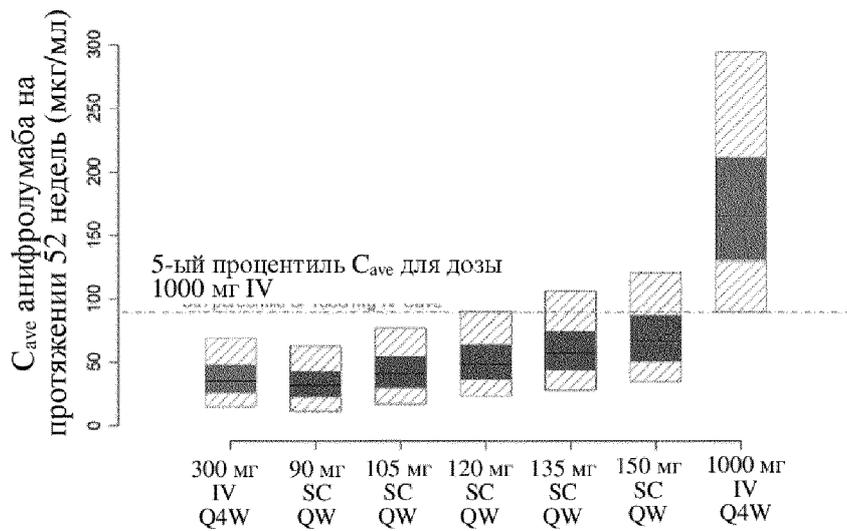
Фиг. 21А



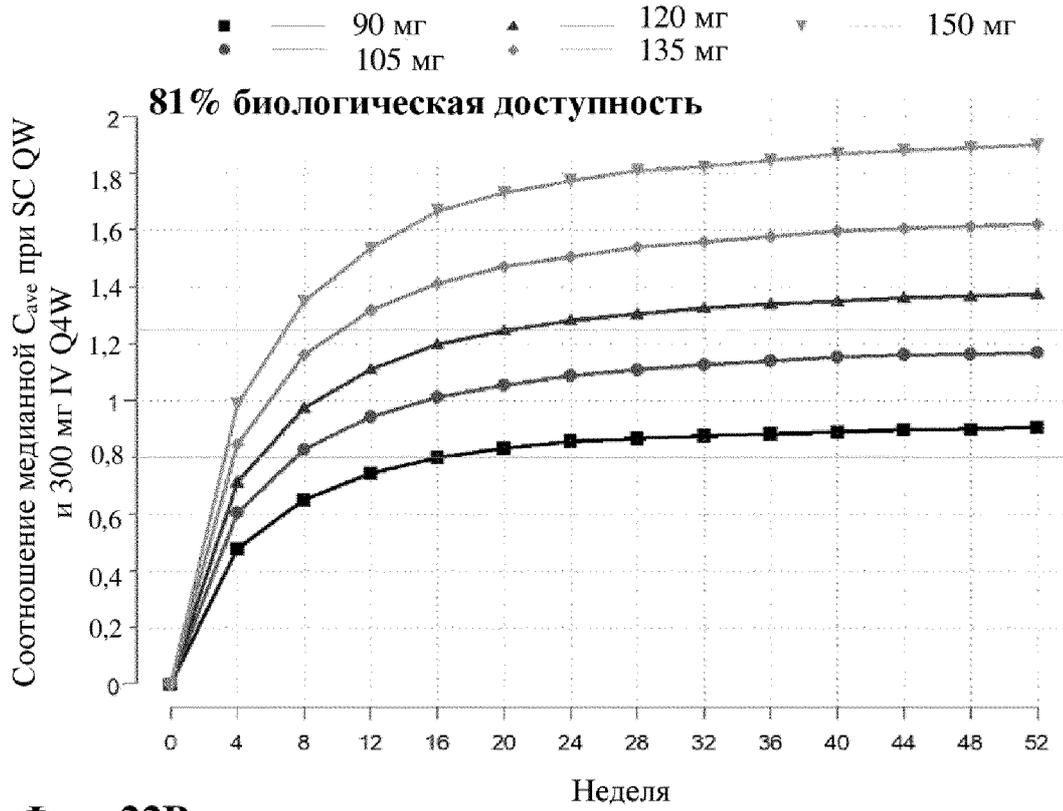
Фиг. 21В



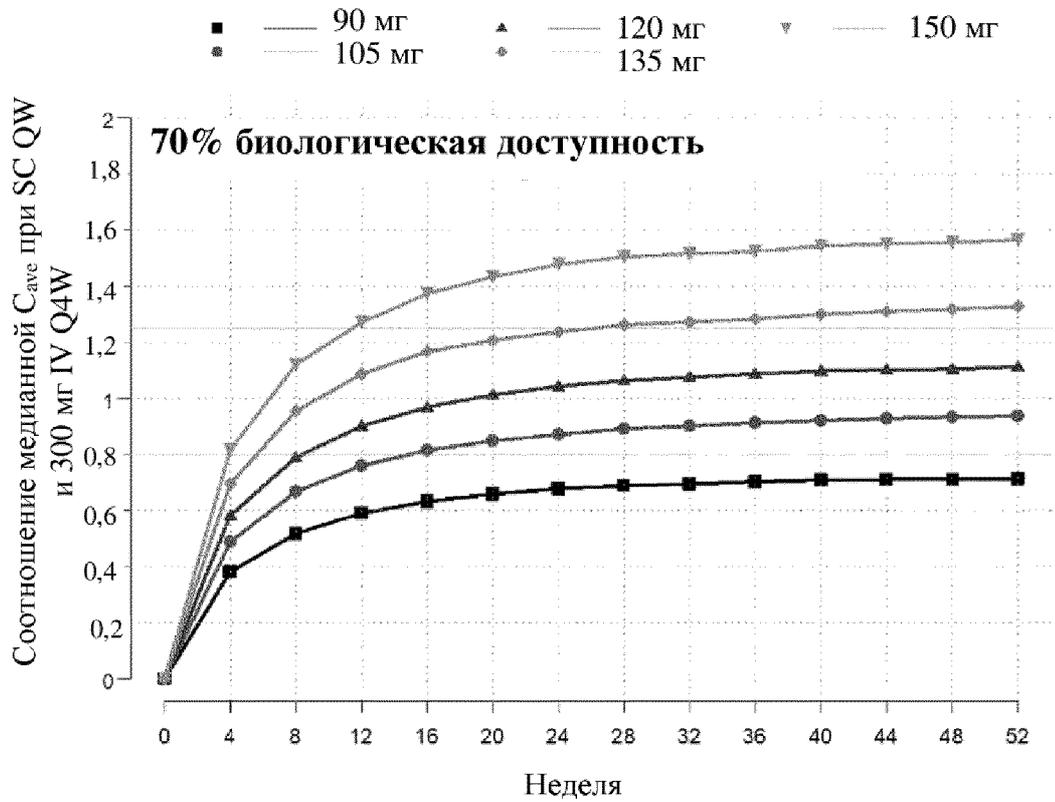
Фиг. 21С



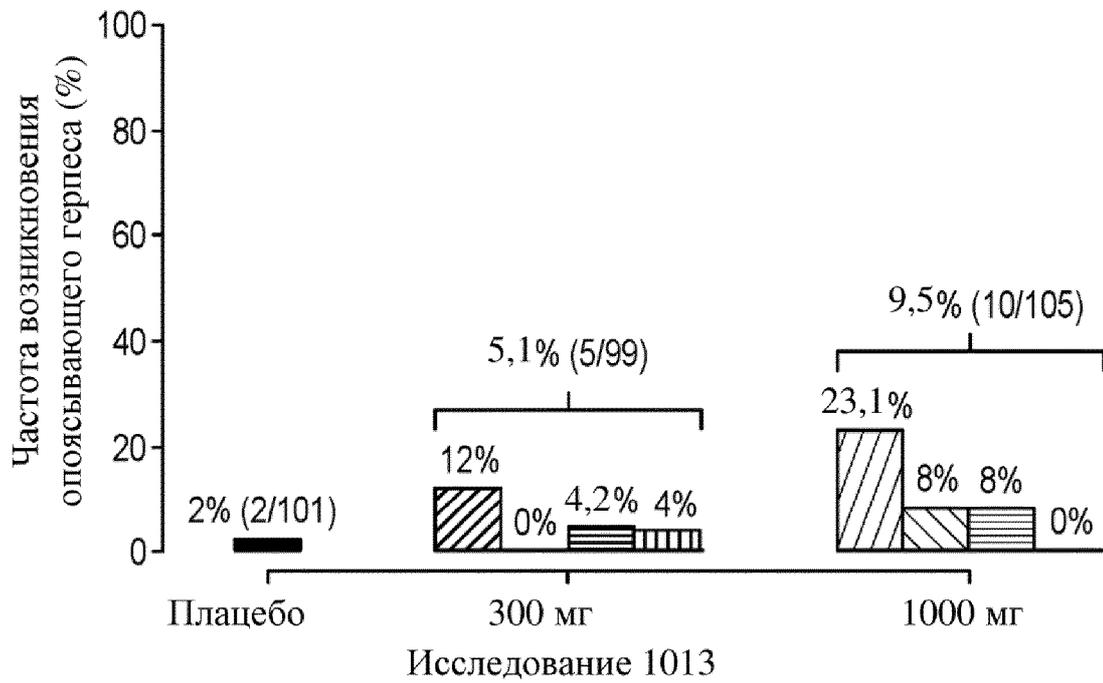
Фиг. 22А



Фиг. 22В



Фиг. 23



■ Плацебо: n= 101

▨ 300 мг: C_{ave} менее 25,5 мкг/мл, n=25

▤ 300 мг: C_{ave} (25,5, 34,6) мкг/мл, n=25

▥ 300 мг: C_{ave} (34,6, 43,8) мкг/мл, n=24

▧ 300 мг: C_{ave} 43,8 мкг/мл или больше, n=25

▩ 1000 мг: C_{ave} менее 111,5 мкг/мл, n=26

▪ 1000 мг: C_{ave} (111,5, 145,2) мкг/мл, n=25

▬ 1000 мг: C_{ave} (145,2, 190,8) мкг/мл, n=25

▮ 1000 мг: C_{ave} 190,8 мкг/мл или больше, n=25

Фиг. 24

		Продолжительность заболевания			
		Недавнее возникновение (2 года или меньше)		Установленное (более 2 лет)	
		Анифролумаб, 300 мг (n=59)	Плацебо (n=73)	Анифролумаб, 300 мг (n=301)	Плацебо (n=293)
Демографические характеристики					
Возраст (лет)	Медиана (min-max)	38 (18-68)	35 (18-65)	43 (18-69)	42 (19-69)
Пол, n (%)	Женщина	53 (89,8)	62 (84,9)	280 (93,0)	279 (95,2)
Раса, n (%)	Европеоидная	35 (59,3)	47 (64,4)	200 (66,4)	197 (67,2)
	Негроидная	10 (16,9)	12 (16,4)	36 (12,0)	36 (12,3)
	Монголоидная	8 (13,6)	5 (6,8)	33 (11,0)	30 (10,2)
	Другое	5 (8,5)	8 (11,0)	25 (8,3)	23 (7,8)
	Отсутствует	1 (1,7)	1 (1,4)	7 (2,3)	7 (2,4)
Характеристики заболевания SLE					
Значения IFNGS при скрининге, n (%)	Высокие	47 (79,7)	57 (78,1)	251 (83,4)	245 (83,6)
Оценка по SLEDAI-2K	Среднее значение (SD)	11,7 (3,2)	10,8 (3,2)	11,3 (4,0)	11,7 (3,8)
	10 баллов или больше, n (%)	47 (79,7)	52 (71,2)	207 (68,8)	214 (73,0)
BILAG-2004, n (%)	1 или больше пунктов с оценкой А	22 (37,3)	36 (49,3)	152 (50,5)	143 (48,8)
	Отсутствие пунктов с оценкой А и 2 или больше пунктов с оценкой В	33 (55,9)	34 (46,6)	137 (45,5)	128 (43,7)
Оценка по PGA	Среднее значение (SD)	1,8 (0,5)	1,8 (0,3)	1,8 (0,4)	1,8 (0,4)
Оценка активности по CLASI	Среднее значение (SD)	9,4 (9,3)	9,0 (9,6)	8,2 (7,2)	7,5 (6,5)
Опухшие суставы ^a	Среднее значение (SD)	6,5 (5,8)	7,5 (5,9)	6,8 (5,8)	7,1 (5,7)
Болезненные суставы ^a	Среднее значение (SD)	9,7 (7,6)	11,7 (7,8)	10,4 (7,4)	10,6 (7,5)
Общая оценка по SDI	Среднее значение (SD)	0,1 (0,3)	0,2 (0,5)	0,7 (1,1)	0,7 (0,9)
Антитела к dsRNA, n (%)	Положительный	25 (42,4)	26 (35,6)	142 (47,2)	129 (44,0)
Лечение, относящееся к SLE					
Глюкокортикоиды для перорального применения ^b	Любые	45 (76,3)	56 (76,7)	246 (81,7)	248 (84,6)
	10 мг/сутки или больше	31 (52,5)	38 (52,1)	159 (52,8)	147 (50,2)
Противомалярийные средства, n (%)		44 (74,6)	59 (80,8)	199 (66,1)	208 (71,0)
Иммуносупрессанты ^c , n (%)		23 (39,0)	31 (42,5)	150 (49,8)	146 (49,8)

CLASI – индекс распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки; IFNGS – профиль экспрессии генов, индуцированных интерфероном; n – число пациентов; PGA – общая оценка, осуществляемая врачом; SD – стандартное отклонение; SDI – индекс повреждения согласно SLICC/ACR; WHO-DD SDG – группы лекарственных средств, стандартизированные по Словарию лекарственных препаратов Всемирной организации здравоохранения.

Процентные доли представлены на основе данных от всех пациентов в полном наборе анализа в пределах соответствующей группы лечения.

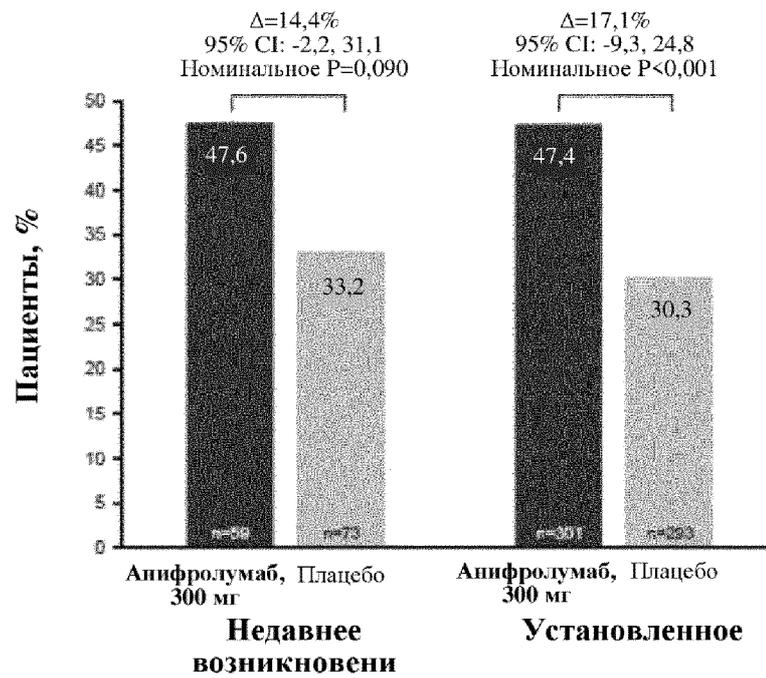
Объединение фазы 3 включает результаты из TULIP-1 и TULIP-2 (исключая группу 150 мг анифролумаба из TULIP-1).

^aКоличества суставов рассчитано исходя из 28 суставов.

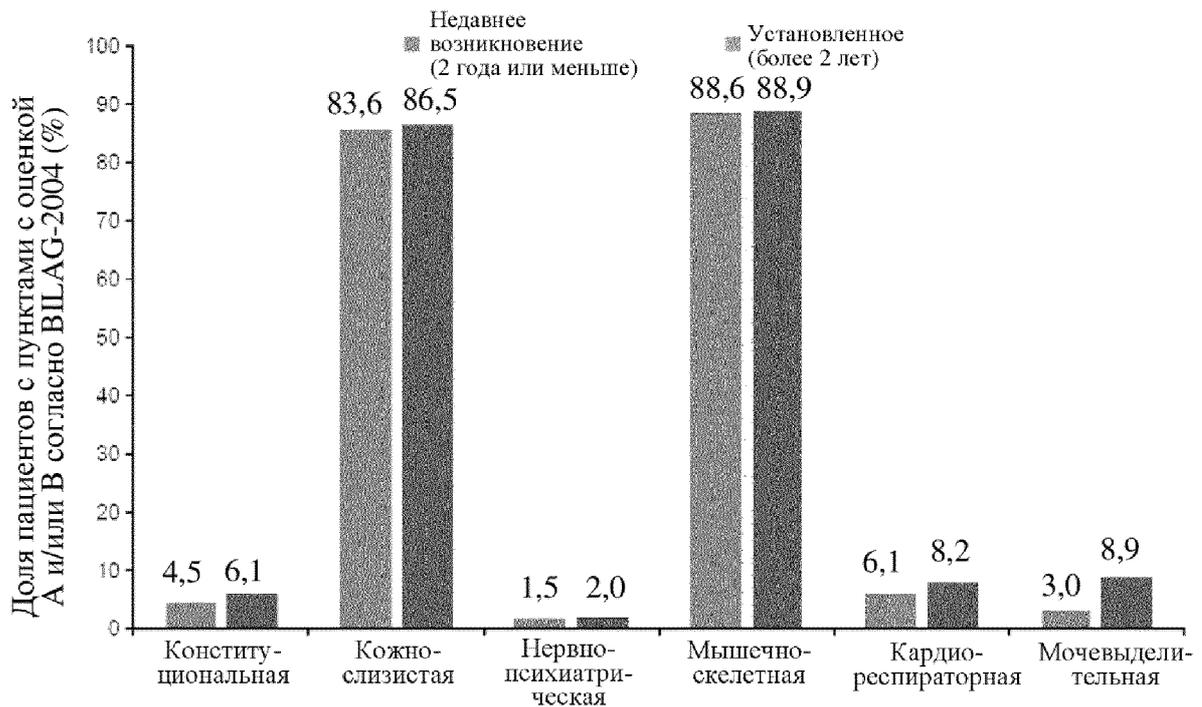
^bГлюкокортикоиды для перорального применения предусматривают преднизон или эквивалент. Они определяются как лекарственные препараты для перорального применения, перечисленные в разделе “Кортикостероиды” в WHO-DD SDG.

^c Иммуносупрессанты: азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловая кислота и мизорибин.

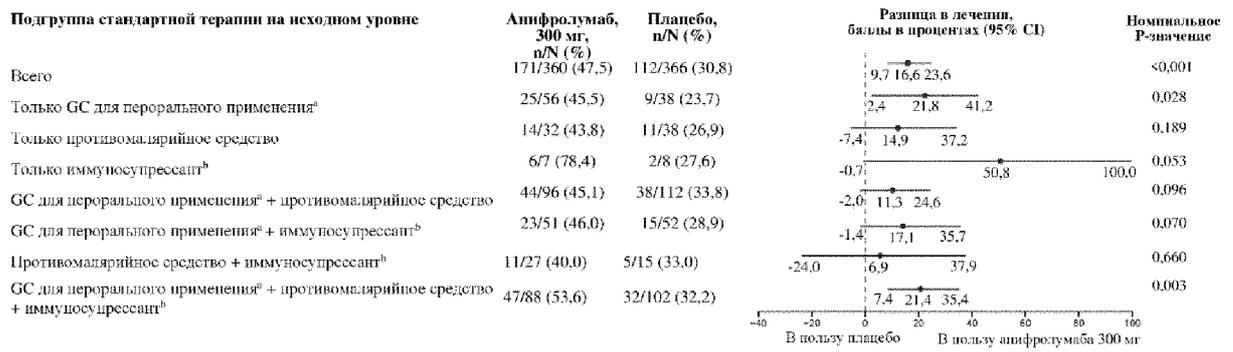
Фиг. 25А



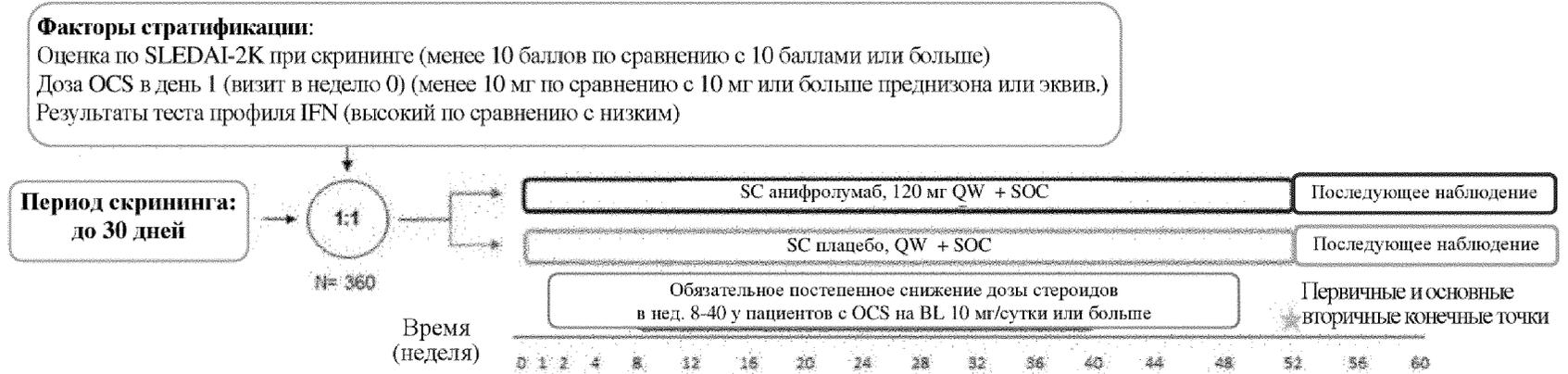
Фиг. 25В



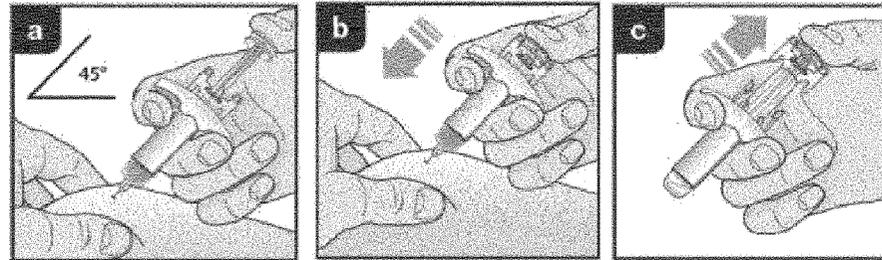
Фиг. 26



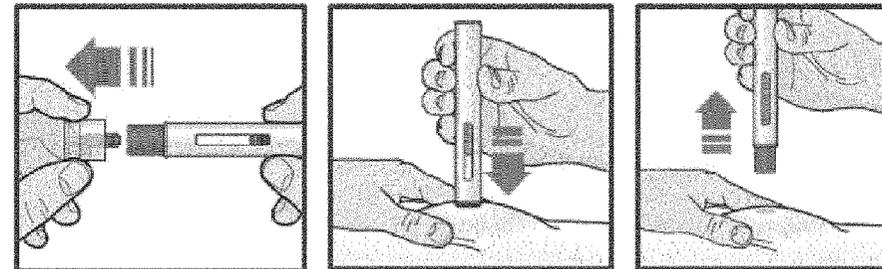
Фиг. 27А



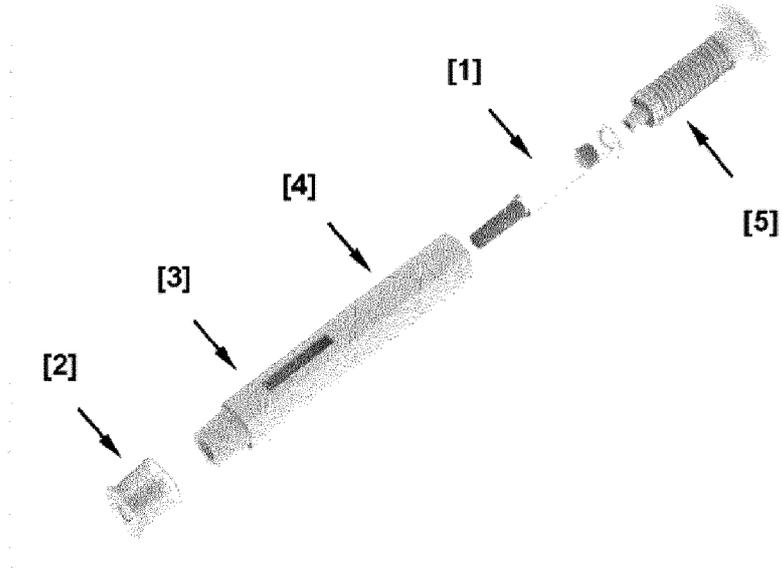
Фиг. 27В



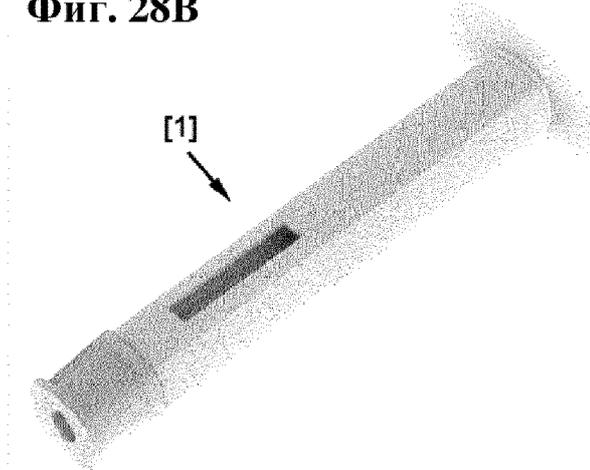
Фиг. 27С



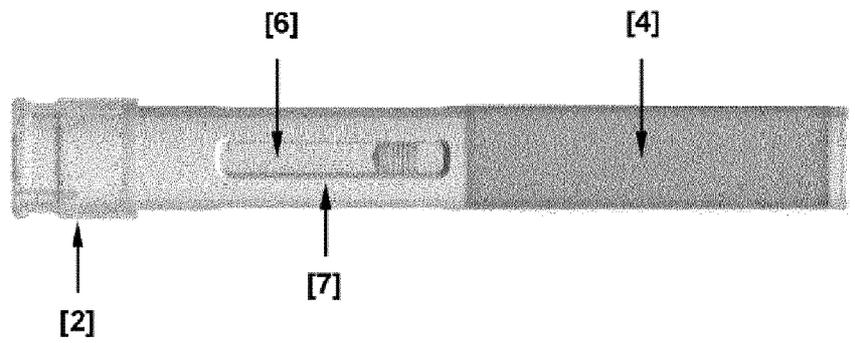
Фиг. 28А



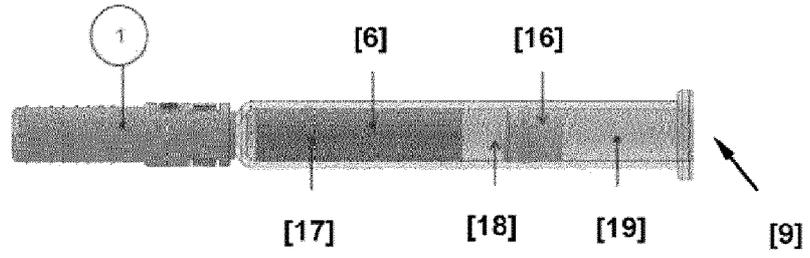
Фиг. 28В



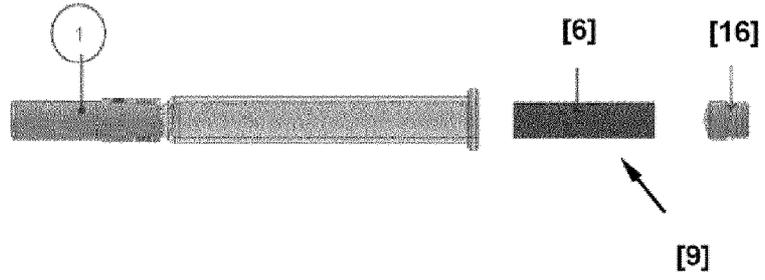
Фиг. 28С



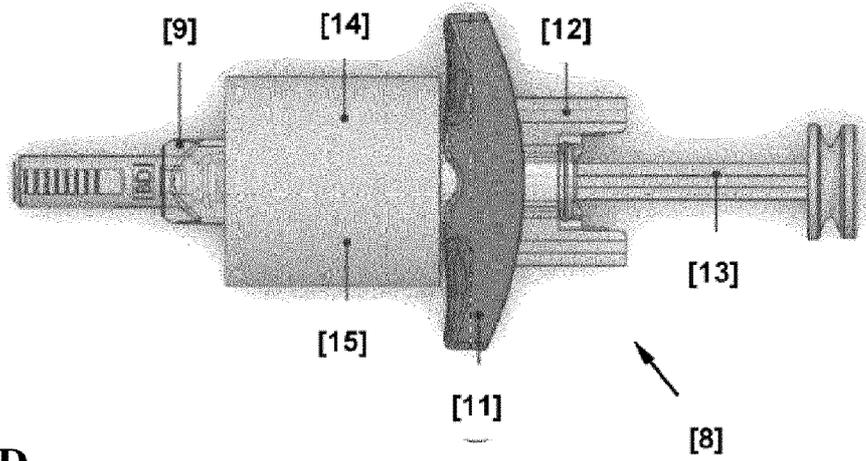
Фиг. 29А



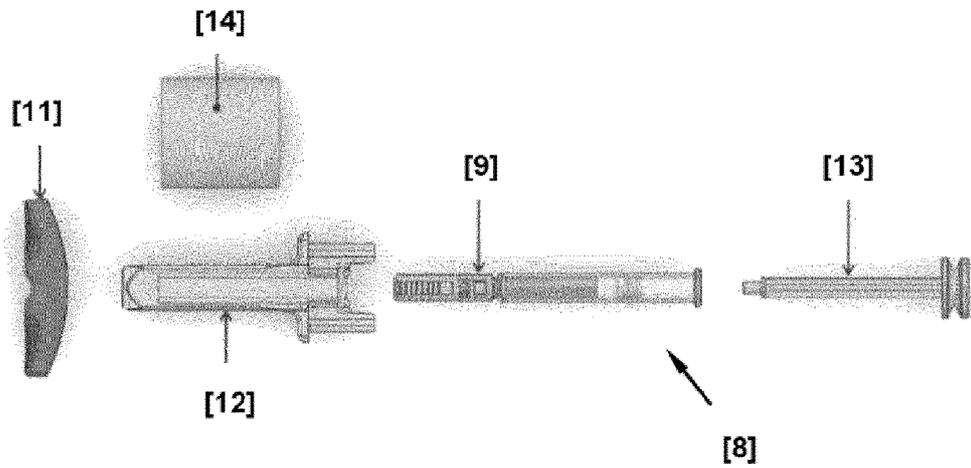
Фиг. 29В



Фиг. 29С



Фиг. 29D



Фиг. 30

