

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490798

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.27

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

(22) Дата подачи заявки
2022.10.03

(54) ЛЕЧЕНИЕ ВОЛЧАНКИ

(31) 63/262,039

(32) 2021.10.04

(33) US

(86) PCT/EP2022/077438

(87) WO 2023/057369 2023.04.13

(88) 2023.05.19

(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

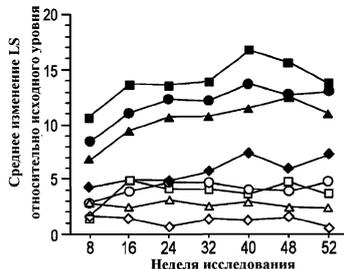
(72) Изобретатель:

Туммала Раджендра (US), Моранд
Эрик (AU), Абреу Габриель (SE)

(74) Представитель:

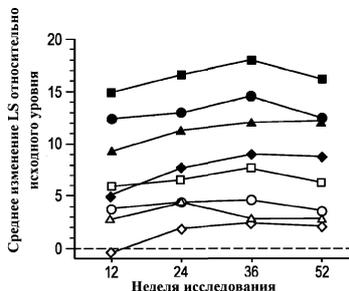
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к способам и композициям для лечения системной красной волчанки (SLE).



Пациенты, восприимчивые к лечению согласно BICLA (n = 283) Пациенты, невосприимчивые к лечению согласно BICLA (n = 443)

- Физическое функционирование
- Физическое функционирование
- Боль в теле
- Боль в теле
- ▲ Жизнеспособность
- △ Жизнеспособность
- ◆ Психическое состояние здоровья
- ◇ Психическое состояние здоровья



Пациенты, восприимчивые к лечению согласно BICLA (n = 283) Пациенты, невосприимчивые к лечению согласно BICLA (n = 443)

- Физическое состояние здоровья
- Физическое состояние здоровья
- Боль
- Боль
- ▲ Утомляемость
- △ Утомляемость
- ◆ Эмоциональное состояние здоровья
- ◇ Эмоциональное состояние здоровья

A1

202490798

202490798

A1

ЛЕЧЕНИЕ ВОЛЧАНКИ

1 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

1.1 Системная красная волчанка (SLE)

Системная красная волчанка (SLE) представляет собой хроническое полисистемное инвалидизирующее аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии. Существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в средстве лечения SLE, особенно у субъектов с заболеванием умеренной или тяжелой степени. Долгосрочный прогноз для многих субъектов остается неблагоприятным.

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.

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.

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 2 новых средства лечения (белимумаб и анифролумаб) от SLE, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) за примерно 50 лет, прошедших с тех пор, как гидроксихлорохин был одобрен для применения при дискоидной волчанке и SLE. Однако белимумаб одобрен не 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 предусматривают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID); анальгетики при лихорадке, артралгии и артрите и солнцезащитные кремы для местного применения для минимизации светочувствительности. Часто субъектам с заболеванием умеренной или тяжелой степени бывает трудно при постепенном снижении дозы полностью отказаться от 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.

1.2 Проблема поиска средства лечения от SLE

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

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.

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.

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.

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.

1.3 Клинически значимые конечные точки в испытаниях SLE

Как BICLA, так и SRI(4) позволяют оценивать клинически значимые элементы общей активности заболевания SLE. Однако признано, что различия в их основных метрических свойствах делают возможным непоследовательную классификацию ответа конкретного пациента с помощью таких оценок исходов. Индекс BILAG-2004, на котором основана BICLA, классифицирует каждое проявление в зависимости от степени тяжести и намерения врача проводить лечение; он также фиксирует постепенное клинически значимое улучшение или ухудшение. Наоборот, SLEDAI-2K, на котором основан SRI(4), состоит из дихотомической оценки (присутствия или отсутствия) каждого проявления, независимого от степени тяжести, и присваивает индивидуальные пункты с отдельным количеством баллов, что приводит к дифференциальным значениям веса элементов SLEDAI-2K. Для того, чтобы стать восприимчивым к лечению согласно BICLA, у пациента должно быть по

меньшей частичное улучшение по всем тяжелым (А по BILAG-2004) или умеренным (В по BILAG-2004) клиническим проявлениям, проявляющимся на исходном уровне, тогда как для того, чтобы быть восприимчивым к лечению согласно SRI(4), у пациента необходима полная регрессия достаточного количества проявлений, проявляющихся на исходном уровне, для уменьшения общего показателя согласно SLEDAI-2K на 4 балла или больше.

Более того, дополнительной сложностью в поиске новых эффективных средств терапии SLE является то, что клинические и лабораторные оценки активности заболевания SLE и повреждения, например, BICLA и SRI(4), не позволяют оценить показатели связанного с заболеванием и лечением влияния SLE на повседневную жизнь пациентов. Зачастую может существовать несоответствие между клиническими оценками активности заболевания при SLE и восприятием пациентами своего заболевания и его влиянием на качество жизни, связанное с состоянием здоровья (HRQoL)¹⁴. Измерение непосредственной пользы лечения с помощью PRO у пациентов с SLE в условиях клинического испытания является трудным и сложным. Хорошо известно, что при SLE имеют место как очень плохая корреляция между PRO и индексами активности заболевания, так и несоответствие между оценками активности заболевания пациентом и врачом. Множество факторов, в том числе фоновые лекарственные препараты, применение глюкокортикоидов, обострения и сопутствующие заболевания, может ухудшить ответ на лечение и значительно повлиять на HRQoL.

1.4 Белимумаб

Белимумаб представляет собой антитело к BAFF, одобренное для лечения пациентов с SLE. Белимумаб остается единственным новым средством лечения SLE, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA), в течение примерно 60 лет. Белимумаб также является единственным биологическим средством, одобренным для лечения SLE. Однако белимумаб не позволяет уменьшить потребность в стероидах, что было оценено в трех многоцентровых двойных слепых 52-недельных исследованиях фазы 3 у взрослых пациентов с активной SLE (BLISS-52, BLISS-76 и BLISS-SC)¹⁵⁻¹⁷. В данных исследованиях устойчивое уменьшение потребности в стероидах у пациентов, получавших белимумаб (IV или SC), не достигало статистической значимости¹⁵⁻¹⁷. Например, у пациентов, получавших исходную дозу преднизона больше 7,5 мг/сутки, только 18–19% пациентов, получавших белимумаб в дозе 10 мг/кг, смогли снизить свою дозу преднизона на 25% или больше до дозы 7,5 мг/сутки или меньше в течение 12 недель по сравнению с 12–13% пациентов, получавших плацебо¹⁵. В апостериорном анализе наборов данных BLISS-52 и BLISS-76 общее воздействие всех

кортикостероидов фактически увеличилось в среднем как для групп лечения белимумабом, так и для групп плацебо¹⁸.

1.5 IFN типа I и анифролумаб

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.

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 52¹⁹. Сходные результаты с этой комбинированной конечной точкой наблюдали в испытаниях в фазе 2 MUSE и фазе 3 TULIP-1^{20,21}. Важно отметить, что комбинированные конечные точки, используемые в испытаниях SLE, такие как BICLA и индекс восприимчивых к лечению SLE (SRI), делят изменения активности заболевания в различных оценках органов по категориям на бинарные результаты восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению. Хотя данный подход полезен для окончательной демонстрации эффективности, он ограничивает возможность интерпретировать эффективность лечения по многим категориям органов, которые потенциально влияют на пациентов с SLE.

В данных испытаниях ответы оценивали с применением комбинированных индексов как BICLA, так и SRI(4)¹⁹⁻²¹. Исход, основанный на SRI(4), был основной конечной точкой в MUSE, и, учитывая надежные исходы, он был изначально выбран в качестве первичной конечной точки как для TULIP-1, так и для TULIP-2. BICLA, вторичная конечная точка, которая также обеспечивала надежные исходы в MUSE и TULIP-1, впоследствии была назначена первичной конечной точкой в TULIP-2 до демаскирования набора данных TULIP-2²². В TULIP-2 300 мг анифролумаба демонстрировала статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо, измеренное по ответам как согласно BICLA, так и согласно SRI(4) в неделю 52; аналогичные результаты наблюдали и в MUSE¹⁹⁻²². В TULIP-1 эффект 300 мг анифролумаба, оказываемый в отношении ответа согласно BICLA, был

схож по величине с эффектом, наблюдаемым в TULIP-2 и MUSE; однако разница в лечении анифролумабом и плацебо при применении SRI(4) не достигала статистической значимости, как это наблюдалось в MUSE и TULIP-2.

1.6 Лечение до достижения цели при SLE

Лечение до достижения цели подразумевает процесс начала и корректировки терапии для достижения и поддержания заранее определенной цели лечения (клинического состояния, лабораторного маркера или комбинации того и другого)²³. По сравнению с другими ревматическими состояниями, при которых новые таргетные средства терапии привели к высоким значениям частоты ремиссии или низкой активности заболевания, значения величины эффекта средств терапии SLE до сих пор были относительно небольшими. Таким образом, для улучшения исходов лечения у пациентов с системной красной волчанкой необходимы средства терапии, которые можно применять при лечении до достижения цели (T2T).

Конечные точки T2T в виде низкой активности заболевания и ремиссии были недавно разработаны для SLE, включая состояние низкой активности заболевания при волчанке (LLDAS). Однако у пациентов, получавших белимумаб, LLDAS в неделю 52 было достигнуто только у 10,0% пациентов в BLISS-52 и 7,1% в BLISS-76, при этом процент пациентов, получавших белимумаб при 10 мг/кг, был выше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в BLISS-52 (11,9% по сравнению с 6,2%; $p=0,030$), но не в BLISS-76 (8,3% по сравнению с 6,4%; $p=0,473$)²⁴.

1.7 Боль при SLE

Боль является частым симптомом, о котором сообщают сами пациенты при SLE, и зачастую является одним из первых симптомов заболевания²⁵. Боль при SLE может быть скелетно-мышечной, головной, болью в животе и/или болью, вызванной феноменом Рейно²⁶.

1.8 Вывод

Настоящее изобретение позволяет решить одну или несколько из вышеупомянутых проблем.

2 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу лечения до достижения цели у субъекта, у которого имеется SLE, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1), где способ обеспечивает лечение SLE у субъекта. Настоящее изобретение подтверждается, среди прочего, данными, впервые представленными в данном документе, демонстрирующими, что ингибитор рецептора IFN I типа (анифролумаб) можно применять для достижения

регрессии активности заболевания у субъекта (например, состояния низкой активности заболевания при волчанке) и, следовательно, можно применять в способе лечения до достижения цели.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения боли у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1), где у субъекта имеется SLE, где способ обеспечивает уменьшение боли у субъекта. Настоящее изобретение подтверждается, среди прочего, данными, представленными в данном документе впервые и демонстрирующими, что введение ингибитора рецептора IFN I типа (анифролумаба) обеспечивает лечение боли у пациентов с SLE. Уменьшение боли можно измерить с помощью оценки по числовой шкале оценки боли (NRS).

3 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: распределение показателей транскриптов IFN

Фиг. 2: ответ на глюкокортикоиды и изменения дозы у пациентов, получавших глюкокортикоиды при 10 мг/сутки или больше на исходном уровне, в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

Фиг. 2А, фиг. 2В: пациенты, достигающие устойчивого снижения дозы глюкокортикоидов для перорального применения до (**фиг. 2А**) 7,5 мг/сутки или меньше и (**фиг. 2В**) 5 мг/сутки или меньше в неделю 52. Планками погрешностей представлен 95% CI. **Фиг. 2С:** AUC глюкокортикоидов для перорального применения до недели 52 в каждой группе лечения. Планками погрешностей представлена SE. **Фиг. 2D:** AUC глюкокортикоидов для перорального применения до недели 52 у восприимчивых и невосприимчивых к лечению глюкокортикоидами. Планками погрешностей представлена SE. Восприимчивость к лечению глюкокортикоидами определяют по снижению дозы глюкокортикоидов до 7,5 мг/сутки или меньше к неделе 40 без повышения дозы в период от недели 40 до недели 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов, составляющей 10 мг/сутки или больше, на исходном уровне. AUC: площадь под кривой; CI: доверительный интервал; LS: метод наименьших квадратов; SE: стандартная ошибка.

Фиг. 3: объединенный ответ согласно BICLA и SIR(4) и строгие определения ответа согласно BICLA в неделю 52 у пациентов с SLE в испытаниях MUSE, TULIP-1 и TULIP-2.

Различия в частоте ответа в пользу 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо наблюдались для всех 5 строгих конечных точек согласно BICLA в MUSE, TULIP-1 и TULIP-2. Значения частоты, различия, 95% CI и номинальные P-значения рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кокрана-Мантела-Хензеля (факторы

стратификации: показатель по SLEDAI-2K при скрининге, доза GC в день 1 и статус теста IFNGS при скрининге). Ответ по всем конечным точкам не требовал прекращения исследовательского лечения и применения запрещенных протоколом лекарственных препаратов. Ответ согласно BICLA относительно исходного уровня: улучшения по всем категориям органов согласно BILAG-2004 (показателей A и B до B/C/D и C/D соответственно, отсутствие ухудшения по категориям согласно BILAG-2004, ухудшение ответа согласно SRI(4); отсутствие ухудшения PGA (0,3 балла или меньше). Критерии ответа согласно sBICLA определены в **таблице 8-1**. Планками погрешностей представлена стандартная ошибка среднего. *Номинальное $P < 0,05$; **номинальное $P < 0,01$; ***номинальное $P < 0,001$.

Фиг. 4: диаграмма показателей по категориям на исходном уровне и в неделю 52 в SF-36 у восприимчивых к лечению и невосприимчивых к лечению согласно BICLA в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

В неделю 52 восприимчивые к лечению согласно BICLA сообщали о более значительных улучшениях в PCS, MCS и всех восьми категориях SF-36, чем невосприимчивые к лечению (все номинальные $p < 0,001$). BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; LS: метод наименьших квадратов; LupusQoL: качество жизни при волчанке; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья. A/G-нормы: соответствующие по возрасту и полу нормативные значения, BI: образ тела; BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BL: исходный уровень; BP: физическая боль; BTO: бремя для других; EH: эмоциональное здоровье; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость; FG: утомляемость; GH: общее состояние здоровья; IR: интимные отношения; LS: метод наименьших квадратов; LupusQoL: качество жизни при волчанке; MH: психическое здоровье; MMRM: смешанная модель для повторных измерений; PAIN: боль; PF: физическое функционирование; PH: физическое здоровье; PLAN: планирование; RE: ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; RP: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; SF: социальное функционирование; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья; VT: жизнеспособность. Соответствующие по возрасту и полу нормативные показатели представлены для категорий SF-36. Диаграмму получили с применением необработанных показателей по категориям (диапазон: 0–100); возрастно-половые нормы США были приведены в соответствие для исследуемой популяции в качестве эталонного сравнения. Более высокий показатель согласно SF-36 или LupusQoL указывает на более положительное состояние здоровья и более значительные положительные изменения

относительно исходного уровня. Объединенное среднее значение на исходном уровне включает всех пациентов (восприимчивых и невосприимчивых к лечению согласно BICLA). Номинальные *P*-значения получены на основе MMRM с фиксированными эффектами, описанными в разделе “Способы”, на основе средних различий по методу наименьших квадратов между восприимчивыми и невосприимчивыми к лечению согласно BICLA. Все категории SF-36 и LupusQoL номинально значимы у восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению.

Фиг. 5: диаграмма показателей по категориям на исходном уровне и в неделю 52 в LupusQoL у восприимчивых к лечению и невосприимчивых к лечению согласно BICLA в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

В неделю 52 восприимчивые к лечению согласно BICLA сообщали о значительных улучшениях по всем категориям LupusQoL (все номинальные $p < 0,001$; интимные отношения, номинальное $p = 0,005$). BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; LS: метод наименьших квадратов; LupusQoL: качество жизни при волчанке; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья. A/G-нормы: соответствующие по возрасту и полу нормативные значения, BI: образ тела; BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; VL: исходный уровень; BP: физическая боль; BTO: бремя для других; EH: эмоциональное здоровье; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания- утомляемость; FG: утомляемость; GH: общее состояние здоровья; IR: интимные отношения; LS: метод наименьших квадратов; LupusQoL: качество жизни при волчанке; MH: психическое здоровье; MMRM: смешанная модель для повторных измерений; PAIN: боль; PF: физическое функционирование; PH: физическое здоровье; PLAN: планирование; RE: ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; RP: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; SF: социальное функционирование; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья; VT: жизнеспособность. Соответствующие по возрасту и полу нормативные показатели представлены для категорий SF-36. Диаграмму получили с применением необработанных показателей по категориям (диапазон: 0–100); возрастно-половые нормы США были приведены в соответствие для исследуемой популяции в качестве эталонного сравнения. Более высокий показатель согласно SF-36 или LupusQoL указывает на более положительное состояние здоровья и более значительные положительные изменения относительно исходного уровня. Объединенное среднее значение на исходном уровне включает всех пациентов (восприимчивых и невосприимчивых к лечению согласно BICLA). Номинальные *P*-значения получены на основе MMRM с фиксированными

эффектами, описанными в разделе “Способы”, на основе средних различий по методу наименьших квадратов между восприимчивыми и невосприимчивыми к лечению согласно BICLA. Все категории SF-36 и LupusQoL номинально значимы у восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению.

Фиг. 6: средние изменения LS относительно исходного уровня с течением времени в сравнительных категориях SF-36 и LupusQoL у восприимчивых и невосприимчивых к лечению согласно BICLA в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

В сопоставимых категориях SF-36 (физическое функционирование, физическая боль, жизнеспособность и психическое здоровья) (фиг. 6А) и LupusQoL (физическое состояние здоровья, боль, утомляемость и эмоциональное здоровья) (фиг. 6В) улучшения относительно исходного уровня, о которых сообщали восприимчивые к лечению согласно BICLA, имели место при первой оценке после лечения и сохранялись до недели 52. BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; LS: метод наименьших квадратов; LupusQoL: качество жизни при волчанке; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

Фиг. 7: доля пациентов, сообщающих об улучшениях, равных или превышающих MCID в неделю 52 по А) SF-36, В) LupusQoL и С) FACIT-F у восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

В неделю 52 большая часть восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA сообщали о клинически значимых улучшениях, равных или превышающих MCID, по PCS, MCS и всем восьми категориям SF-36 (фиг. 7А) и всем категориям LupusQoL (фиг. 7В). Большая доля восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA сообщала об улучшениях согласно FACIT-F, которые равняются или превышают MCID в неделю 52 (фиг. 7С). BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; LS: метод наименьших квадратов; LupusQoL: качество жизни при волчанке; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

Фиг. 8: доля пациентов, сообщающих о показателях, равных нормативным значениям или превышающих их, на исходном уровне и в неделю 52 по А) SF-36 и В) FACIT-F у восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

Доли восприимчивых к лечению согласно BICLA, сообщающих о показателях, равных нормативным значениям или превышающих их, на исходном уровне, в целом были выше по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA, особенно по MCS согласно

SF-36, и показателям по категориям физической боли, жизнеспособности и социального функционирования. В неделю 52 большая доля восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA сообщила о показателях, равных нормативным значениям или превышающих их, по MCS согласно PCS и всем восьми категориям SF-36. BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BP: физическая боль; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость; GH: общее состояние здоровья; MCS: индекс психического здоровья; MH: психическое здоровье; PCS: индекс физического здоровья; PF: физическое функционирование; RE: ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; RP: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; SF: социальное функционирование; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья; VT: жизнеспособность. Нормативные значения для PCS и MCS согласно SF-36: 50; соответствующие по возрасту и полу нормы для категорий SF-36: PF: 83,25, RP: 82,96, BP: 72,75, GH: 69,95, VT: 55,82, SF: 83,30, RE: 86,68 и MH: 73,34. Нормативное значение согласно FACIT-F составляет 43,6. По некоторым категориям меньшее количество восприимчивых к лечению согласно BICLA сообщали показатели, равные нормативным значениям или превышающие их, в неделю 52 относительно исходного уровня.

Фиг. 9: средние изменения LS относительно исходного уровня с течением времени в сопоставимых категориях А) SF-36 и В) LupusQoL по группе лечения в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

С течением времени пациенты, получавшие лечение с помощью анифролумаба, по сравнению с плацебо сообщали о более высоких в числовом значении средних изменениях LS относительно исходного уровня при первой оценке по четырем категориям SF-36 (физическое функционирование, боль в теле, жизнеспособность и психическое здоровье; неделя 8) и сопоставимым категориям LupusQoL (физическое здоровье, боль, утомляемость и эмоциональное здоровье; неделя 12). Данные различия сохранялись до недели 52, за исключением категорий физического здоровья и эмоционального здоровья согласно LupusQoL. LS: метод наименьших квадратов; LupusQoL: качество жизни при волчанке; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

Фиг. 10: средние изменения LS относительно исходного уровня с течением времени в сопоставимых категориях А) SF-36 и В) LupusQoL по группе лечения в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

В неделю 52 численно большая доля пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, по сравнению с плацебо, сообщала о клинически значимых улучшениях,

которые равны или превышают MCID по PCS, MCS и всем восьми категориям SF-36, по всем категориям LupusQoL и FACIT-F. LS: метод наименьших квадратов; LupusQoL: качество жизни при волчанке; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

Фиг. 11: Гипотетическая путевая модель на основе структурных уравнений для лечения, клинических оценок и PRO

Предполагалось, что после исходного уровня лечение оказывает непосредственные эффекты в отношении клинических оценок ответов согласно BICLA, BILAG-2004 и SLEDAI-2K и, согласно ожиданиям, должно привести к снижению дозы глюкокортикоидов. Кроме того, предполагалась корреляция (двусторонняя стрелка) между клиническими показателями и снижением дозы глюкокортикоидов, так что, если лечение приводит к ответу согласно BICLA и улучшению оценки согласно SLEDAI-2K/BILAG-2004, это также должно быть связано со снижением дозы глюкокортикоидов. BILAG: Британская группа по оценке волчанки; EQ-5D-5L: EuroQoL в 5 категориях по 5 уровням; EQ-5D VAS: европейская визуально-аналоговая шкала в 5 категориях для оценки качества жизни; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания-устоляемость; HRQoL: качество жизни, связанное со здоровьем; LupusQoL: качество жизни при волчанке; NRS: числовая шкала оценки боли; PHQ-8: шкала депрессии по опроснику здоровья пациента из 8 пунктов; PRO: сообщаемые пациентами исходы; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья; Tx: лечение.

Фиг. 12: неделя 24 и неделя 52: BICLA и число случаев снижения дозы глюкокортикоидов в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BILAG); HRQoL: качество жизни, связанное с состоянием здоровья; Tx: лечение. Значения бета выше 1,0 математически возможны и не указывают на то, что с моделью что-то не так. На **фиг. 12А** представлена модель для объединенных данных в неделю 24, которая включала ответ согласно BICLA и число случаев снижения дозы глюкокортикоидов в период от недели 8 до 24 в качестве клинических оценок. На **фиг. 12В** представлена модель для объединенных данных в неделю 52.

Фиг. 13: неделя 24 и неделя 52: BICLA и процент изменения дозы глюкокортикоидов относительно исходного уровня в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BILAG); CFB: изменение относительно исходного уровня; HRQoL: качество жизни, связанное с состоянием здоровья; Tx: лечение. Значения бета выше 1,0 математически возможны и не указывают на то, что с моделью что-то не так. **Фиг. 13А**: неделя 24; **фиг. 13В**: неделя 52.

Фиг. 14: неделя 24 и неделя 52: BICLA и процент изменения дозы глюкокортикоидов относительно исходного уровня в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

Фиг. 14А: неделя 24 и неделя 52: BILAG-2004 и число случаев снижения дозы глюкокортикоидов в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные) **Фиг. 14В:** неделя 24 и неделя 52: SLEDAI-2K и число случаев снижения дозы глюкокортикоидов в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные). **Фиг. 14С:** неделя 24 и неделя 52: BILAG-2004 и изменение дозы глюкокортикоидов относительно исходного уровня в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные). **Фиг. 14D:** неделя 24 и неделя 52: SLEDAI-2K и изменение дозы глюкокортикоидов относительно исходного уровня в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные). BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки, 2004; CFB: изменение относительно исходного уровня; HRQoL: качество жизни, связанное с состоянием здоровья; Tx: лечение. Показаны только пути со значимостью $P \leq 0,05$. Коэффициенты эквивалентны стандартизированным коэффициентам регрессии (бета). Tx = группа лечения (1 = анифролумаб; 2 = плацебо). Значения бета выше 1,0 математически возможны и не указывают на то, что с моделью что-то не так.

Фиг. 15: частота ответа LLDAS по рандомизированному лечению у пациентов с SLE в испытаниях в TULIP-1 и TULIP-2

Значения частоты ответа рассчитывали с применением стратифицированного подхода СМН с помощью факторов стратификации или SLEDAI-2K при скрининге, дозы глюкокортикоидов в день 1, профиля экспрессии генов, индуцированных IFN I типа, при скрининге и исследовании. Номинальные P-значения рассчитывали с применением логистической регрессии с теми же факторами, что и для подхода СМН. *Номинальное $P < 0,05$; **номинальное $P < 0,01$; ***номинальное $P < 0,001$. СМН: метод Кокрана-Мантеля-Хензеля; LLDAS: состояние низкой активности заболевания при волчанке; SE: стандартная ошибка.

Фиг. 16: соответствие между статусом пациента, восприимчивого к лечению, в отношении исходов согласно BICLA и SRI(4) в неделю 52 в TULIP-1, TULIP-2 и (%)

В TULIP-1 доля пациентов, которые были восприимчивыми к лечению как согласно BICLA, так и согласно SRI(4) (“дважды” восприимчивые к лечению), составляла 42,2% для группы анифролумаба и 27,7% для группы плацебо. Данная разница в лечении была статистически значимой и согласовывалась с различиями, наблюдаемыми в TULIP-2 и в MUSE. Меньшие доли пациентов в каждом исследовании имели несоответствующие согласно BICLA и SRI(4) исходы. BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

Фиг. 17: доля пациентов с устойчивым снижением дозы глюкокортикоидов до 7,5 мг/сутки или меньше и без него в период с недели 40 до недели 52 среди пациентов, получающих дозу 10 мг/сутки или больше на исходном уровне, стратифицированная по ответу согласно BICLA/SRI(4) в TULIP-1

Доля пациентов, достигающих снижения дозы глюкокортикоидов до 7,5 мг/сутки или меньше, также была ниже в группе плацебо, чем в группе 300 мг анифролумаба. Все пациенты, включенные в данный анализ, получали 10 мг/сутки глюкокортикоидов (преднизона или его эквивалента) или больше на исходном уровне. BICLA⁻ и SRI(4)⁻ относятся к невосприимчивым к лечению; BICLA⁺ и SRI(4)⁺ относятся к восприимчивым к лечению. BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; GC, глюкокортикоид; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

Фиг. 18: причины ответа согласно SRI(4) и отсутствия ответа согласно BICLA в неделю 52 в TULIP-1 среди невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4)

Причины ответа согласно SRI(4) (фиг. 18А) и отсутствия ответа согласно BICLA (фиг. 18В) в неделю 52 в TULIP-1 среди невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4). В подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1 большинство (22/28, 78,6%) пациентов в группе плацебо достигали 4-балльного снижения согласно SLEDAI-2K, необходимого для ответа согласно SRI(4), как результат их ответа в отношении артрита. BICLA⁻ и SRI(4)⁻ относятся к невосприимчивым к лечению; BICLA⁺ и SRI(4)⁺ относятся к восприимчивым к лечению. BICLA⁻ и SRI(4)⁻ относятся к невосприимчивым к лечению; BICLA⁺ и SRI(4)⁺ относятся к восприимчивым к лечению. BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

Фиг. 19: изменение количества активных суставов от исходного уровня до недели 52 среди пациентов с ответом в отношении артрита согласно SLEDAI-2K в подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1

Среди 22/28 невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в группе плацебо, у которых наблюдались ответы в отношении артрита согласно SLEDAI-2K, у 11 пациентов (50,0%) было менее 6 опухших и менее 6 болезненных суставов на исходном уровне по сравнению с 2/6 (33,3%) пациентами в данной подгруппе, получавшими анифролумаб. Активные суставы были опухшими и болезненными.

Пунктирной линией в панели А представлен порог уменьшения до менее 2 активных суставов, необходимый для ответа в отношении артрита согласно SLEDAI-2K.

Фиг. 20: устройство для доставки

Анифролумаб вводят с помощью устройства для инъекций [1] [9], такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (фиг. 20А) или автоинъектор (AI) (фиг. 20В).

Фиг. 21: автоинъектор

Автоинъектор для введения анифролумаба, его функциональный вариант в разобранном виде (фиг. 21А), собранный (фиг. 21В) и заполненный лекарственным веществом (фиг. 21С).

Фиг. 22: предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями

Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (APFS) для анифролумаба или его функционального варианта. Основная трубка показана в собранной форме (фиг. 22А) и в разобранном виде (фиг. 22В). APFS с его дополнительными компонентами показан в собранной форме (фиг. 22С) и в разобранном виде (фиг. 22D).

Фиг. 23: упаковка для устройства для доставки

4 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

4.1 Способы лечения

Настоящее изобретение относится к способу лечения до достижения цели субъекта, у которого имеется SLE, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1), где способ обеспечивает лечение SLE у субъекта. Целевое состояние может представлять собой состояние низкой активности заболевания при волчанке (LLDAS) у субъекта, где способ обеспечивает достижение LLDAS у субъекта. LLDAS может сохраняться в течение 2 недель. LLDAS может сохраняться в течение 4 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 6 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 8 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 12 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 16 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 20 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 24 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 28 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 32 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 36 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 40 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 44 недель. LLDAS может

сохраняться в течение по меньшей мере 48 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 52 недель.

LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 52, 48, 44, 40, 36, 32, 28, 24, 20, 16 или 12 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 52 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 48 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 44 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 36 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 32 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 28 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 24 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 20 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 16 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 12 лечения. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 2 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 4 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 6 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 8 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 12 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 16 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 20 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 24 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 28 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 32 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 36 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 40 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 44 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 48 недель. LLDAS может сохраняться в течение по меньшей мере 52 недель.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1), где способ обеспечивает разрешение активности заболевания SLE у субъекта. Разрешение активности заболевания SLE может предусматривать ответ согласно BILCA. Разрешение активности заболевания SLE может предусматривать полный ответ согласно BILCA (crBILCA). Ответ crBILCA может быть достигнут к неделе 28 лечения. Разрешение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать достижение LLDAS у субъекта. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 52, 48, 44, 40, 36, 32, 28, 24, 20, 16 или 12 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 52 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 48 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 44 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе

36 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 32 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 28 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 24 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 20 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 16 лечения. LLDAS может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 12 лечения. Разрешение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать достижение LLDAS у субъекта и ответа сгBILCA. LLDAS может быть устойчивым.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения боли у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1), где у субъекта имеется SLE, где способ обеспечивает уменьшение боли у субъекта. Боль может представлять собой боль в теле. Боль может представлять собой боль в животе, головную боль и/или боль, ассоциированную с феноменом Рейно.

Способ или способы по настоящему изобретению могут обеспечивать уменьшение утомляемости у субъекта.

Способ или способы по настоящему изобретению могут обеспечивать улучшение настроения у субъекта.

Способ или способы по настоящему изобретению могут обеспечивать улучшение физического функционирования субъекта.

Способ или способы по настоящему изобретению могут обеспечивать снижение активности заболевания SLE у субъекта. Снижение активности заболевания SLE может предусматривать ответ согласно BILCA и/или SRI(4).

4.2 Ингибитор IFNAR1

“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).

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).

Ингибитор IFNAR1 может представлять собой человеческое моноклональное антитело, специфичное к IFNAR1. Ингибитор IFNAR1 может представлять собой модифицированное человеческое моноклональное антитело класса IgG1, специфичное к IFNAR1.

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

Антитело может содержать варибельную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1. Антитело может содержать варибельную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. Антитело может содержать константную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9. Антитело может содержать константную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. Антитело может содержать в Fc-области аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно индексу EU, как изложено 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.

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.

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

Ингибитор IFNAR1 может представлять собой анифролумаб или его функциональный вариант.

4.3 Фармацевтическая композиция

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения в способах по настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция может содержать ингибитор IFNAR1. Ингибитор IFNAR1 может представлять собой человеческое моноклональное антитело, специфичное к IFNAR1. Ингибитор IFNAR1 может представлять собой модифицированное человеческое моноклональное антитело класса IgG1, специфичное к IFNAR1.

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

Антитело может содержать варибельную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1. Антитело может содержать варибельную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. Антитело может содержать константную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9. Антитело может содержать константную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. Антитело может содержать в Fc-области аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно индексу EU, как изложено 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.

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

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.

Ингибитор IFNAR1 может представлять собой анифролумаб или его функциональный вариант.

4.4 Устройство

Настоящее изобретение также относится к устройству для инъекций, содержащему фармацевтическую композицию для применения для любого по настоящему изобретению.

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.

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.

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.

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).

4.5 Дозы и способы введения

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).

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.

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.

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-НСL, 130 мМ трегалозы и 0,05% вес/об. полисорбата 80. Состав может характеризоваться рН, составляющим приблизительно 5,9.

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.

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.

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.

4.6 Субъект

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.

У субъекта может иметься SLE от умеренной до тяжелой степени.

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.

4.7 Стероиды

Способ или способы по настоящему изобретению могут включать введение стандартного средства лечения (SOC) субъекту. Способ или способы по настоящему изобретению могут включать введение стероида субъекту. Способ или способы по настоящему изобретению могут включать уменьшение потребности в стероидах у субъекта, где дозу стероида, вводимого субъекту, постепенно снижают от исходной дозы до уменьшения потребности до дозы после уменьшения потребности.

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.

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, метилпреднизолон, дексаметазона, преднизолон, кортизол, триамцинолон, клобетазол, клобетазол пропионата, клобетазол бутирата, кортизон, кортикостерон, клокортолон, дигидроксикортизон, алклометазон, амцинонид, дифлукортолон валерата, флукортолон, флупредниден, флуандренолон, фторметолон, галцинонид, галобетазол, десонид, дифлоразон, флуандренолид, флуоцинонид, предникарбат, дезоксиметазон, флупреднизолон, преднизон, азеластина, дексаметазон-21-фосфата, флудрокортизон, флуметазон, флуоцинонид, галопредон, гидрокортизон-17-валерата, гидрокортизон-17-бутирата, гидрокортизон-21-ацетата, преднизолон, преднизолон-21-фосфата, клобетазол пропионата, триамцинолон ацетонида или их смеси. Стероид может представлять собой преднизон.

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.

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.

4.8 Набор

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему устройство для инъекций по настоящему изобретению и инструкции по применению. Инструкции по применению могут предусматривать инструкции по подкожному введению фармацевтической композиции. Набор может включать упаковку, где упаковка приспособлена для хранения устройства для инъекций и инструкций по применению. В инструкциях по применению может быть указан способ или способы по настоящему изобретению. В инструкциях по применению может быть указано, что фармацевтическая композиция предназначена для применения в способе лечения до достижения цели у субъекта, у которого имеется SLE, и/или в способе лечения боли у нуждающегося в этом субъекта, где у субъекта имеется SLE.

Настоящее изобретение также относится к способам изготовления набора по настоящему изобретению.

В инструкциях по применению может быть указано, что ингибитор IFN I типа одобрен для применения у пациентов с SLE. В инструкциях по применению может быть указано, что ингибитор IFN I типа одобрен для применения в способе или способах по настоящему изобретению.

4.9 Составы

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.

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 Ингибитор рецептора IFN I типа

“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, SIGLECI, 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).

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).

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).

Ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые ингибируют активность IFN типа I. Особенно предпочтительным ингибитором рецептора интерферона I типа является антитело анифролумаб или его функциональный вариант. Анифролумаб представляет собой моноклональное антитело, нацеливающееся на IFNAR1 (рецептор интерферонов α , β и ω). Раскрытие, относящееся к анифролумабу, можно найти в патенте США № 7662381 и патенте США № 9988459, которые включены в данный документ посредством ссылки.

5.1.1 Анифролумаб

Анифролумаб (MEDI-546, anifro, ANI) представляет собой моноклональное антитело (mAb) на основе каппа-цепи иммуноглобулина G1 (IgG1κ) 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.**

Таблица 5-1. Последовательности

VH анифролумаба (SEQ ID NO: 1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT <u>NYWIA</u> WVR QMPGKGLLESMG <u>IIYPGDS</u> DIRYSPSFQGQVTISADKSIT TAYLQWSSLKASDTAMY ^Y CAR <u>HDIEGFDY</u> WGRGTLV TVSS
VL анифролумаба (SEQ ID NO: 2)	EIVLTQSPGTL ^S LSPGERATLSC <u>RASQSVSSFFA</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)	RASQSVSSFFA
LCDR2 (SEQ ID NO: 7)	GASSRAT
LCDR3 (SEQ ID NO: 8)	QQYDSSAIT
Константная область легкой цепи (SEQ ID NO: 9)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Константная область тяжелой цепи (SEQ ID NO: 10)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRV ^E PKSCDKTHTCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN

	GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 11)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVR QMPGKGLSMGIIYPGDSDIRYSPSFQQQVTISADKSITT AYLQWSSLKASD TAMYYCARHD IEGFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Легкая цепь (SEQ ID NO: 12)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPBREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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.

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 NIH 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.

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.

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.

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.

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.

Вариантное антитело 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.

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.

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

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

5.2 Стероиды

Кортикостероиды для перорального применения (OCS, глюкокортикоиды) включают преднизон, кортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон и триамцинолон. Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения показаны в таблице 5-2.

Таблица 5-2. Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения

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

5.3 Клинические испытания

5.3.1 Фаза 2/фаза II/базовые исследования

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

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

большой вероятностью продемонстрируют долгосрочные или редкие побочные эффекты. Регуляторные органы, такие как EMA 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 Лекарственные формы

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.

5.5 PK/PD

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.²⁷, 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 помощью системы SAS V.9.2 (SAS Institute, Inc., Кэри, штат Северная Каролина, США).

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.

5.6 Фармакокинетический глоссарий

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

C_{ave} : средняя концентрация в равновесном состоянии.

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

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

C_{trough} : концентрация лекарственного средства в плазме крови в 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]).

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

Линейные фармакокинетические параметры: если концентрация лекарственного средства в крови или плазме крови повышается пропорционально с повышением дозы и скорость выведения пропорциональна концентрации, считается, что лекарственное

средство проявляет линейные фармакокинетические свойства. Клиренс и объем распределения таких лекарственных средств являются дозозависимыми.

Нелинейные фармакокинетические параметры: 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.

5.7 Устройство для доставки

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.*²⁸, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

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.

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

5.8 Конечные точки

5.8.1 BILAG-2004 (Британская группа по оценке волчанки, 2004)

BILAG-2004 представляет собой трансляционный индекс с оценкой 9 систем органов (общая, кожно-слизистая, нейропсихиатрическая, скелетно-мышечная, кардиореспираторная, желудочно-кишечная, офтальмологическая, почечная и

гематологическая), который позволяет фиксировать изменение степени тяжести клинических проявлений. Его структура предусматривает ранговые шкалы и не предусматривает общего показателя; 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 намерения врачей лечить и позволяет осуществлять категоризацию активности заболевания по 5 различным уровням 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.

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.

Улучшение, определенное согласно BILAG в категории органов кожи и слизистых оболочек или скелетно-мышечной категории органов, представляло собой таковое в уменьшении степени проявления сыпи или артрита соответственно.

5.8.2 BICLA (комплексная оценка волчанки согласно BILAG)

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 показателей согласно BILAG 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).

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-2K по сравнению с исходным уровнем, как определено по повышению SLEDAI-2K 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.

При полной регрессии (сгBICLA, также называемый модифицированным ответом согласно BICLA (mBICLA)) необходима полная регрессия всей активности согласно BILAG-2004 на исходном уровне (все оценки А/В на исходном уровне до D; без ухудшения показателей С или D).

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

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 CLE²⁹. CLASI представляет собой простой односторонний инструмент, посредством которого отдельно измеряют активность кожного заболевания и повреждения в каждой части тела³⁰. В CLASI представлен суммарный показатель активности в отношении кожи (CLASI-A) и суммарный показатель повреждения (CLASI-D).

5.8.4 Состояние низкой активности заболевания при волчанке (LLDAS)

Понятие “состояния низкой активности заболевания при волчанке” разработали в ответ на необходимость определения состояния низкой активности заболевания при SLE, что

позволило протестировать стратегии лечения до достижения цели при данном заболевании³¹.

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

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;

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 Исходы, сообщаемые пациентами (PRO)

5.8.6.1 Краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья (SF-36) версии 2 (для острой формы)

SF-36-v2 (для острой формы) представляет собой многоцелевой опросник из 36 пунктов, который позволяет измерить состояние здоровья по 8 категориям: физическому функционированию, ограничениям ролевого функционирования, связанным с физическим здоровьем, физической боли, общему состоянию здоровья, жизнеспособности, социальному функционированию, ограничениям ролевого функционирования, связанным с эмоциональными проблемами, и психическому здоровью. Он позволяет получить

показатели по шкале для каждой из этих 8 категорий состояния здоровья, а также общие показатели физического и психического здоровья: индекс физического здоровья и индекс психического здоровья.

5.8.6.2 Функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость (FACIT-F)

FACIT-F представляет собой заполняемый субъектом опросник из 13 пунктов для оценки влияния утомляемости за предыдущие 7 дней. Диапазон ответов варьируется от 0 (нисколько) до 4 (очень сильно). Окончательные показатели представляют собой сумму ответов и находятся в диапазоне от 0 до 52; более высокие результаты оценки указывают на лучшее QoL³². Изменения показателей на более чем 3 балла считаются клинически значимыми.

5.8.6.3 EuroQoL в 5 категориях по 5 уровням (EQ-5D-5L)

EQ-5D-5L состоит из следующих 5 категорий: мобильность, самообслуживание, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия.³³ По каждой категории имеется 5 вариантов ответа (проблем нет, небольшие проблемы, умеренные проблемы, тяжелые проблемы и не в состоянии решить проблемы/критические проблемы), которые отражают возрастающие уровни тяжести. Показатели состояния здоровья согласно EQ-5D-5L будут преобразованы в единое значение индекса с применением наборов значений из проекта EQ-5D-5L Crosswalk. Опросник также включает VAS (EQ-5D VAS), где субъектов просят оценить свое здоровье по шкале от 0 до 100, при этом 0 означает наихудшее возможное состояние здоровья, а 100 означает наилучшее возможное состояние здоровья.

5.8.6.4 Качество жизни при волчанке (LupusQoL)

LupusQoL представляет собой конкретный для волчанки опросник HRQoL, разработанный McElhone et al, 2007³⁴ и дополнительно подтвержденный Jolly et al, 2010³⁵. Оценка состоит из 34 пунктов, сгруппированных в восемь категорий: физическое здоровье, боль, планирование, интимные отношения, бремя для других, эмоциональное здоровье, образ тела и утомляемость. Ответы по пунктам фиксируют с помощью 5-балльной шкалы вербальных ответов (0–4; от постоянно до никогда и неприменимый ответ, который не оценивается). Среднее необработанное значение по категории рассчитывают как сумму ответов по пунктам, деленную на количество пунктов в категории. Затем среднее необработанное значение по категории делят на 4 и умножают на 100 для получения преобразованного параметра в диапазоне от 0 (худшее значение HRQoL) до 100 (лучшее значение HRQoL).

5.8.6.5 Шкала депрессии по опроснику здоровья пациента (PHQ-8)

PHQ-8 состоит из 8 из 9 критериев, на которых основан диагноз депрессивных нарушений DSM-IV³⁶. Он позволяет оценивать симптомы депрессии за последние 2 недели.

5.8.6.6 Числовая шкала оценки боли (NRS)

В числовой шкале оценки (NRS) пациентов просят обвести число от 0 до 10, от 0 до 20 или от 0 до 100, которое лучше всего соответствует интенсивности их боли³⁷. Ноль обычно означает “полное отсутствие боли”, тогда как верхний предел означает “наиболее возможную худшую боль”.

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

Индекс активности заболевания SLEDAI-2K состоит из перечня проявлений со стороны органов, каждое из которых имеет определение. Сертифицированный исследователь или назначенный врач 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.

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 показателей по SLEDAI-2K составляет от 0 до 105 баллов, где 0 указывает на неактивное заболевание. Показатели 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 окна³⁸.

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.

5.9 Профиль экспрессии генов, индуцированных IFN типа I (IFNGS)

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 показателей 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 показатель, который сравнивают с предварительно установленным значением отсечения, которое позволяет разделить пациентов на 2 группы с низкими или высокими уровнями экспрессии генов, индуцированных IFN (фиг. 1).

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.³⁹, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

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

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.

MUSE более подробно описано в работе Furie et al. 2017²⁰, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

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

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

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.

TULIP более подробно описано в работе Furie et al. 2019²¹, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Результаты TULIP II представлены в работе Morand et al. 2020¹⁹, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

8 ПРИМЕР 3. Новые строгие оценки исходов, применяемые в отношении фазы 2 и 3 испытаний анифролумаба

8.1 Предпосылки

Лечение пациентов с системной красной волчанкой (SLE) должно быть направлено на снижение активности заболевания и предупреждение обострений, поддерживаемые с помощью наиболее низкой возможной дозой глюкокортикоидов (GC). Комплексная оценка волчанки (BICLA) согласно Британской группе по оценке волчанки (BILAG) представляет собой оценку общей активности заболевания, которую зачастую оценивают в клинических

испытаниях SLE. Для ответа согласно BICLA необходимо улучшение по всем категориям, затронутым на исходном уровне согласно оценке BILAG-2004, без ухудшения по другим категориям BILAG-2004 и без ухудшения относительно исходного уровня индекса активности заболевания SLE 2000 (SLEDAI-2K) и общей оценки, осуществляемой врачом (PGA).

Пациенты с системной красной волчанкой (SLE), которые получали анифролумаб, антитело к рецептору интерферона I типа, характеризовались более высокими значениями частоты ответа по результатам комплексной оценки волчанки согласно BILAG (BICLA) по сравнению с плацебо в неделю (W) 52 в испытаниях MUSE фазы 2 и TULIP-1 и TULIP-2 фазы 3. У пациентов, получавших анифролумаб, также наблюдалось меньше обострений, и для большего количества пациентов можно было снизить дозу глюкокортикоидов (GC) по сравнению с плацебо.

8.2 Цели

Оценить ответ на лечение анифролумабом по сравнению с плацебо у пациентов с SLE из TULIP-2, TULIP-1 и MUSE с применением более строгих определений BICLA, а также новую конечную точку, для которой необходимы двойные ответы согласно BICLA и индекса восприимчивых к лечению с SLE (SRI[4]).

8.3 Способы

MUSE, TULIP-1 и TULIP-2 представляли собой рандомизированные плацебо-контролируемые 52-недельные испытания внутривенного введения анифролумаба (каждые 4 недели в течение 48 недель) у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени независимо от стандартной терапии. Для пациентов, получающих GC 10 мг/сутки или больше на исходном уровне, снижение дозы до 7,5 мг/сутки или меньше считалось устойчивым, если оно было достигнуто к W40 и сохранялось до W52. Для пациентов, получающих менее 10 мг/сутки GC на исходном уровне, снижение дозы GC было устойчивым, если доза в W40 была меньше дозы на исходном уровне или эквивалентной ей без повышения на протяжении W40–W52. В данном апостериорном анализе сравнивали значения частоты ответа по 5 новым конечным точкам между группой 300 мг анифролумаба и группой плацебо для пациентов, которые: 1) соответствовали критериям ответа как согласно BICLA, так и согласно SRI(4); 2) достигали ответа согласно BICLA на W52 с устойчивым снижением дозы GC; 3) достигали ответа согласно BICLA в W52 и не было обострений после W12 (обострение определяется как 1 или более новых показателей согласно BILAG-2004 A или 2 или более новых показателей согласно BILAG-2004 B по сравнению с предыдущим визитом); 4) достигали ответа согласно BICLA в W52 с устойчивым снижением дозы GC и отсутствием обострений после W12; и 5) достигали

ответа согласно модифицированной BICLA (mBICLA, crBICLA) в W52, что требовало полной регрессии всей активности согласно BILAG-2004 на исходном уровне (все оценки A/B на исходном уровне до D; отсутствие ухудшения показателей C или D).

8.3.1 Новые строгие оценки исходов

В данном апостериорном анализе сравнивали значения частоты ответа по 5 новым конечным точкам между группой 300 мг анифролумаба и группой плацебо для пациентов, которые: 1) соответствовали критериям ответа как согласно BICLA, так и согласно SRI(4); 2) достигали ответа согласно BICLA в W52 с устойчивым снижением дозы GC; 3) достигали ответа согласно BICLA в W52 и не было обострений после W12 (обострение определяется как 1 или более новых показателей согласно BILAG-2004 A или 2 или более новых показателей по BILAG-2004 B по сравнению с предыдущим визитом); 4) достигали ответа согласно BICLA в W52 с устойчивым снижением дозы GC и отсутствием обострений после W12; и 5) достигали ответа согласно модифицированной BICLA (crBICLA) в W52, что требовало полной регрессии всей активности по BILAG-2004 на исходном уровне (все оценки A/B на исходном уровне до D; отсутствие ухудшения показателей C или D) (таблица 8-1).

Таблица 8-1. Новые строгие оценки исходов, применяемые в отношении данных, полученных в ходе испытаний TULIP-2, TULIP-1 и MUSE

Конечная точка	Определение
1) Ответ согласно BICLA в неделю 52 с устойчивым снижением дозы GC	Ответ согласно BICLA ^a + снижение дозы GC, достигнутое к неделе 40 и сохраняющееся до недели 52 (снижение дозы GC определено как доза 7,5 мг/сутки или меньше у пациентов, получающих 10 мг/сутки или больше преднизона или эквивалента на исходном уровне)
2) Ответ согласно BICLA в неделю 52 и отсутствие обострений	Ответ согласно BICLA ^a + отсутствие обострений после недели 12, где обострение определено как 1 или более новых показателей A согласно BILAG-2004 или 2 или более новых показателей B согласно BILAG-2004 по сравнению с предыдущим визитом
3) Ответ согласно BICLA в неделю 52 с устойчивым снижением дозы GC и отсутствием обострений	Ответ согласно BICLA ^a + снижение дозы GC, достигнутое к неделе 40 и сохраняющееся до недели 52 (как указано выше)
4) Ответ crBICLA (BICLA, требующий полной регрессии) в неделю 52 и к визиту в рамках проведения исследования	Ответ согласно BICLA ^a , модифицированный с требованием регрессии всех показателей A/B до D и отсутствия ухудшения показателей C или D на исходном уровне согласно BILAG-2004
5) Двойной ответ согласно BICLA и SRI(4) в неделю 52	Соответствие критериям ответа согласно BICLA ^a и согласно SRI(4) ^b (что означает, что пациенты характеризовались улучшением во всех системах органов с поражением на исходном уровне и полным разрешением достаточного количества проявлений заболевания с достижением улучшения на 4 балла или больше показателя SLEDAI-2K)

BICLA, комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BILAG, Британская группа по оценке волчанки; crBICLA, полное разрешение согласно BICLA; GC, глюкокортикоид; PGA, общая оценка врачом; SLEDAI-2K: индекс активности системной красной волчанки, 2000; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше. ^aОтвет согласно BICLA^a определен как все из следующего: снижения всех показателей по категориям A и B согласно BILAG-2004 на исходном уровне до B/C/D и C/D соответственно и отсутствия ухудшения в других системах органов согласно BILAG-2004; отсутствия повышения показателя SLEDAI-2K (от исходного уровня); отсутствия повышения показателя PGA (0,3 балла или больше относительно исходного уровня); отсутствия прекращения применения исследуемого продукта (IP) и отсутствия применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений. ^bОтвет согласно SRI(4)^b определен как все из следующего: снижения согласно SLEDAI-2K на 4 или больше баллов; менее 1 нового показателя A согласно BILAG-2004 или менее 2 новых показателей B согласно BILAG-2004; повышения на менее 0,3 балла PGA относительно исходного уровня; отсутствия применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений и отсутствия прекращения применения IP.

8.3.2 Статистический анализ

Значения частоты ответа, различия в лечении, 95% доверительные интервалы (CI), соотношения шансов, стандартные ошибки и номинальные P-значения рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля (факторы стратификации: показатель по SLEDAI-2K на момент скрининга, дозировка GC в день 1 и статус профиля экспрессии генов [IFNGS] на момент скрининга).

8.4 Результаты

Оцениваемые пациенты получали 300 мг анифролумаба (MUSE, n=99; TULIP-1 и TULIP-2, n=180) или плацебо (MUSE, n=102; TULIP-1, n=184; TULIP-2, n=182). Демографические данные и характеристики заболевания на исходном уровне являлись в общем уравновешенными (таблица 8-2).

Различия в частоте ответа в пользу 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо наблюдались для всех 5 строгих конечных точек согласно BICLA в группах MUSE, TULIP-1 и TULIP-2 (фиг. 3). При приеме анифролумаба большее количество пациентов соответствовало критериям ответа как согласно BICLA, так и согласно SRI(4) в W52 по сравнению с плацебо (разница в лечении 14,3–28,6%; номинальное $P \leq 0,004$). При приеме анифролумаба у большей доли пациентов наблюдали ответы согласно BICLA в W52 с устойчивым снижением дозы GC по сравнению с плацебо. При приеме анифролумаба у большего количества пациентов наблюдали ответы согласно BICLA в W52 без обострений после W12 по сравнению с плацебо. При приеме анифролумаба у большего количества пациентов наблюдали ответы согласно BICLA в W52 с устойчивым снижением дозы GC и отсутствием обострений после W12 по сравнению с плацебо (разница в лечении 15,3–19,3%; номинальное $P \leq 0,006$). При приеме анифролумаба большее количество пациентов достигало ответа согласно crBICLA (при котором необходима полная регрессия активности заболевания на исходном уровне) в W52 по сравнению с плацебо (разница в лечении 11,1–14,1%; номинальное $P \leq 0,017$).

Соотношения шансов в пользу 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо наблюдали для всех 5 конечных точек в неделю 52:

- ответ согласно BICLA + устойчивое снижение дозы GC, диапазон: 1,72-3,97
- ответ согласно BICLA + отсутствие обострений после недели 12, диапазон: 2,30-3,47
- ответ согласно BICLA + отсутствие обострений после недели 12 + устойчивое снижение дозы GC, диапазон: 2,65-4,16
- ответ согласно BICLA с полной регрессией (crBICLA) (необходима полная регрессия показателей A/B согласно BILAG-2004), диапазон: 2,45-2,74
- ответ согласно BICLA + SRI(4), диапазон: 1,89-3,76

Положительные различия в лечении в пользу анифролумаба по сравнению с плацебо в отношении ответа согласно сrBICLA наблюдались примерно с недели 32 (недели 28 в TULIP-1) и сохранялись до недели 52 в TULIP-2, TULIP-1 и MUSE (фиг. 3)

Таблица 8-2. Демографические данные пациентов и клинические характеристики на исходном уровне

	TULIP-2		TULIP-1		MUSE	
	Плацебо (n=182)	Анифролумаб, 300 мг (n=180)	Плацебо (n=184)	Анифролумаб, 300 мг (n=180)	Плацебо (n=102)	Анифролумаб, 300 мг (n=99)
Возраст, среднее (SD), лет	41,1 (11,5)	43,1 (12,0)	41,0 (12,3)	42,0 (12,0)	39,3 (12,9)	39,1 (11,9)
Женщины, n (%)	170 (93,4)	168 (93,3)	171 (92,9)	165 (91,7)	93 (91,2)	93 (93,9)
Раса, n (%)						
Европеоидная	107 (58,8)	110 (61,1)	137 (74,5)	125 (69,4)	41 (40,2)	35 (35,4)
Негроидная/афроамериканцы	25 (13,7)	17 (9,4)	23 (12,5)	29 (16,1)	12 (11,8)	19 (19,2)
Монголоидная	30 (16,5)	30 (16,7)	5 (2,7)	11 (6,1)	13 (12,7)	3 (3,0)
Другие	12 (6,6)	15 (8,3)	19 (10,3)	15 (8,3)	36 (35,3)	38 (38,4)
BILAG-2004, n (%)						
≥ A	95 (52,2)	81 (45,0)	84 (45,7)	93 (51,7)	49 (48,0)	52 (52,5)
0 A, ≥ 2 B	78 (42,9)	91 (50,6)	84 (45,7)	79 (43,9)	48 (47,1)	41 (41,4)
Общий показатель согласно SLEDAI-2K, среднее значение (SD)	11,5 (3,9)	11,4 (3,6)	11,5 (3,5)	11,3 (4,0)	11,1 (4,4)	10,7 (3,7)
Показатель PGA, среднее значение (SD)	1,8 (0,4)	1,7 (0,4)	1,8 (0,4)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)	1,9 (0,4)
GC ^a , n (%)	151 (83,0)	141 (78,3)	153 (83,2)	150 (83,3)	88 (86,3)	79 (79,8)
≥ 10 мг/сутки	83 (45,6)	87 (48,3)	102 (55,4)	103 (57,2)	64 (62,7)	55 (55,6)

BILAG, Британская группа по оценке волчанки; GC, глюкокортикоид; PGA: общая оценка врачом; SD, стандартное отклонение; SLEDAI-2K: индекс активности системной красной волчанки, 2000
^aПреднизон или эквивалент.

8.5 Выводы

В испытаниях фазы 2 и 3 у пациентов с SLE лечение с помощью анифролумаба последовательно ассоциировалось с улучшением контроля заболевания по сравнению с плацебо с применением 5 новых строгих определений конечных точек согласно BICLA, в том числе ответа согласно BICLA с устойчивым снижением дозы GC и отсутствием обострений, ответа согласно BICLA, при котором необходима полная регрессия активности заболевания на исходном уровне, и двойных ответов согласно BICLA и SRI(4). Ответ согласно сrBICLA, при котором необходима полная регрессия всех показателей A/B на исходном уровне согласно BILAG-2004, сохранялся уже с недели 28 и до недели 52. Данные результаты подтверждают способность анифролумаба обеспечивать снижение общей активности заболевания, контроль обострений и минимизацию применения GC, что является ключевыми целями лечения пациентов с SLE.

9 ПРИМЕР 4. Клиническая значимость ответа согласно BICLA в контексте сообщаемых пациентами исходов: лечение SLE от умеренной до тяжелой степени с помощью анифролумаба

9.1 Краткое описание

9.1.1 Предпосылки

Комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BICLA) представляет собой утвержденное общее измерение ответа на лечение в клинических испытаниях в отношении системной красной волчанки (SLE), но не включает сообщаемые

пациентами исходы (PRO). Для понимания клинической значимости ответа согласно BICLA с точки зрения пациента авторы настоящего изобретения проанализировали PRO по ответам согласно BICLA и группам лечения, используя объединенные данные, полученные в ходе испытаний анифролумаба TULIP-1 и TULIP-2 фазы 3 у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени.

9.1.2 Способы

В данном апостериорном анализе оценивали качество жизни, связанное с состоянием здоровья (HRQoL), с применением краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья (SF-36-v2) и качество жизни при волчанке (LupusQoL), утомляемость с применением Функциональной оценки терапии хронического заболевания-утомляемости (FACIT-F), шкалы оценки боли, а также общей оценки пациентом активности заболевания (PtGA). Изменения относительно исходного уровня и доли пациентов, сообщавших об улучшениях PRO, равные или превышающие минимальные клинически значимые различия (MCID), и показателей, равных или превышающих нормативные значения, сравнивали у восприимчивых к лечению и невосприимчивых к лечению согласно BICLA, а также по группам лечения.

9.1.3 Результаты

Из 726 пациентов в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2 восприимчивыми к лечению согласно BICLA были 283 и невосприимчивыми к лечению согласно BICLA были 443. Восприимчивые к лечению согласно BICLA сообщали о более значительных средних улучшениях относительно исходного уровня в неделю 52 по показателям PtGA, SF-36, LupusQoL, FACIT-F и боли (все номинальные $p < 0,005$). По сравнению с невосприимчивыми к лечению большее число восприимчивых к лечению согласно BICLA сообщали об улучшениях, равных или превышающих MCID [диапазон 41–70% (от 77/187 до 184/264) по сравнению с 11–19% (от 33/286 до 76/398)], и о показателях, равных или превышающих нормативные значения [диапазон 17–49% (от 47/283 до 139/283) по сравнению с 7–31% (от 30/443 до 135/443)], в неделю 52. В качестве дополнительного анализа пациенты, получавшие лечение анифролумабом, сообщали о больших улучшениях в отношении SF-36, LupusQoL и FACIT-F по сравнению с плацебо.

9.1.4 Интерпретация

Ответы согласно BICLA достигало большее число пациентов с SLE, получавших лечение анифролумабом. Восприимчивые к лечению согласно BICLA сообщали о статистически значимых и клинически значимых улучшениях в отношении PtGA, HRQoL, утомляемости и боли по сравнению с невосприимчивыми к лечению. Об улучшении в отношении HRQoL

и утомляемости сообщало большее число пациентов с SLE, получавших лечение анифролумабом, чем плацебо.

9.2 Исследование в контексте

9.2.1 Доказательства до данного исследования

Первичными конечными точками в рандомизированных контролируемых испытаниях (RCT) в отношении системной красной волчанки (SLE) обычно являются комплексные показатели, оцениваемые врачами, такие как комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BICLA), применяемая в RCT TULIP-2 и TULIP-1 (вторичная конечная точка) фазы 3 по изучению анифролумаба у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени. На сегодняшний день BICLA была применена в более чем 20 клинических испытаниях в отношении SLE. Комплексные индексы восприимчивых к лечению, такие как BICLA и индекс-4 восприимчивого к лечению с SLE (SRI[4]), определяют общее улучшение заболевания, гарантируют отсутствие значимого ухудшения в каких-либо системах органов и включают общую оценку врачом, но не дают понимания влияния заболевания или его лечения с точки зрения пациента. Сообщаемые пациентами исходы (PRO) позволяют измерять уникальные аспекты заболевания, и нельзя предполагать, что изменения в самочувствии пациента напрямую отражаются улучшениями в отношении активности заболевания, оцениваемой врачом. Несоответствие между оценками активности заболевания и PRO неоднократно было продемонстрировано в испытаниях и в клинической практике. Консенсусная группа по оценкам исходов в ревматологии (OMERACT) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США рекомендовали применять в RCT в отношении SLE оценки активности заболевания, повреждения органов, качества жизни, связанного с состоянием здоровья (HRQoL), нежелательных явлений и экономических затрат. Предыдущие исследования, в которых непосредственно сравнивали эффект ответа согласно BICLA с PRO, включали в своих анализах только общий критерий PRO или только критерий PRO, конкретный для SLE, у восприимчивых к лечению согласно BICLA.

9.2.2 Дополнительная ценность данного исследования

В данном апостериорном анализе объединенных данных, полученных в ходе испытаний анифролумаба TULIP фазы 3, оценивали клиническую значимость ответа согласно BICLA с точки зрения пациента на основе многомерного подхода к выявлению сообщаемого пациентом влияния заболевания и его лечения: HRQoL, утомляемость, боль и общая оценка активности заболевания пациентом (PtGA). По всем оценкам PRO восприимчивые к лечению согласно BICLA сообщали о больших улучшениях по сравнению с невосприимчивыми к лечению, что было статистически значимым и клинически значимым.

Анифролумаб в дополнение к стандартной терапии SLE обеспечивал улучшение физического и психического здоровья пациентов, а также снижение утомляемости.

9.2.3 Значения всех имеющихся доказательств

Ответ согласно BICLA является значимым исходом с точки зрения пациента. У восприимчивых согласно BICLA наблюдалось уменьшение активности заболевания, меньшее количество обострений и более низкие общие дозы глюкокортикоидов, а также сообщалось о лучшем HRQoL, снижении утомляемости, уменьшении боли и активности заболевания по сравнению с невосприимчивыми к лечению. Больше число пациентов, получавших лечение анифролумабом, по сравнению с плацебо, были восприимчивыми к лечению согласно BICLA, и данный ответ был связан с клинически значимыми улучшениями в отношении качества жизни, усталости, боли и PtGA. Эти данные подтверждают применение анифролумаба в качестве эффективного варианта лечения пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени.

9.3 Введение

Системная красная волчанка (SLE) представляет собой рецидивирующее ремиттирующее хроническое аутоиммунное заболевание, которое влияет на качество жизни, связанное с состоянием здоровья (HRQoL)⁴⁰, и ассоциировано со значительной заболеваемостью и повышенной смертностью⁴¹. Учитывая полисистемную и гетерогенную природу SLE, международный Консенсусный проект по оценкам исходов в ревматологии (OMERACT) рекомендовал в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях (RCT) и продолжительных наблюдательных исследованиях SLE проводить оценку пяти основных заданных категорий: активность заболевания, повреждение органов, HRQoL, неблагоприятные явления и экономические затраты⁴².

Сообщаемые пациентами исходы (PRO) являются важным аспектом оценки средств терапии в RCT, а также в клинической практике и являются важными оценками преимуществ лечения у пациентов с SLE⁴². Клинические и лабораторные оценки активности заболевания и повреждения при SLE не позволяют оценить связанное с заболеванием и лечением влияние SLE на повседневную жизнь пациентов. PRO позволяют собирать такую информацию, как тяжесть симптомов, влияние заболевания и нарушений в отношении HRQoL, и являются важным дополнением к комплексным показателям ответа при оценке эффективности средств лечения SLE как на практике, так и в RCT.

Уменьшение общей активности заболевания в испытаниях анифролумаба, представляющего собой человеческое моноклональное антитело к субъединице 1 рецептора интерферона I типа (IFN), TULIP-1 (NCT02446912) и TULIP-2 (NCT02446899) фазы 3 оценивали с помощью комплексной оценки волчанки согласно Британской группе

по оценке волчанки (BICLA)^{19,21}. Восприимчивые к лечению согласно BICLA, получающие анифролумаб, статистически отличались от плацебо в неделю 52 в RCT TULIP-1 (вторичная конечная точка) и TULIP-2 (первичная конечная точка).

В данном апостериорном анализе изучали улучшения в вышеупомянутых PRO, о которых сообщали восприимчивые к лечению согласно BICLA, по сравнению с невосприимчивыми к лечению, независимо от распределения в группы лечения, с применением объединенных данных из RCT TULIP фазы 3. PRO также оценивали по группе лечения.

9.4 Способы

9.4.1 Пациенты и схема исследования

Это был апостериорный анализ объединенных данных, полученных в ходе 52-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний (RCT) TULIP-1 и TULIP-2. Схемы и способы испытания были подробно описаны ранее^{19,21}. Вкратце, пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени независимо от стандартной терапии рандомизировали для приема 300 мг анифролумаба или плацебо внутривенно каждые 4 недели в течение 48 недель. Возраст всех пациентов составлял от 18 до 70 лет, и пациенты соответствовали критериям классификации SLE согласно Американской коллегии ревматологов. Исключали пациентов с активным волчаночным нефритом тяжелой степени или нейропсихиатрической SLE.

9.4.2 Конечные точки исследования и оценки

Данные пациентов, объединенные из испытаний TULIP-1 и TULIP-2, анализировали в двух подгруппах: 1) восприимчивые к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA (ответ согласно BICLA в неделю 52 независимо от назначения в группу лечения) и 2) группа лечения (300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо). Пациенты в группе лечения 150 мг в испытании TULIP-1 не были включены в данный анализ. Ответы согласно BICLA определяли как все из следующего: снижения всех показателей по категориям A и B согласно BILAG-2004 на исходном уровне до B/C/D и C/D соответственно без ухудшения в других системах органов согласно BILAG-2004; отсутствия повышения показателя индекса активности системной красной волчанки 2000 (SLEDAI 2K) (от исходного уровня до недели 52); отсутствия повышения показателя общей оценки врачом (PGA) (0,3 балла или больше относительно исходного уровня); отсутствия прекращения лечения и отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений.

Оценивали PtGA, HRQoL с применением SF-36 версии 2 (для острого состояния) и LupusQoL, утомляемость с применением FACIT-F и боль. PtGA измеряли по визуально-

аналоговой шкале (VAS) 0–100 мм. SF-36 позволяет измерять восемь категорий (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, физическая боль, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и психическое здоровье). Показатели категорий стандартизированы и варьируют в диапазоне от 0 (худшая) до 100 (лучшая); более высокие оценки указывают на лучшее HRQoL. Показатели индексов физического и психического здоровья (PCS и MCS) рассчитывают путем взвешивания преобразованных по z и нормированных показателей категорий со средним значением 50 и стандартным отклонением 10. LupusQoL содержит восемь категорий: физическое здоровье, боль, утомляемость, эмоциональное здоровье, планирование, интимные отношения, бремя для других и образ тела, и предназначена для применения с SF-36. Показатели по каждой из восьми категорий варьируют от 0 (худшая) до 100 (лучшая). FACIT-F представляет собой сообщаемую пациентом оценку утомляемости, состоящую из 13 пунктов. Результаты по всем пунктам суммируют с получением единого показателя утомляемости в диапазоне от 0 до 52; больше высокие показатели отражают лучшее функционирование и/или меньшую утомляемость.^{14,15} Сообщаемую пациентом боль регистрировали с помощью 11-балльной NRS от 0 (отсутствие боли) до 10 (самая худшая представляемая боль).

9.4.3 Анализ с применением ответа согласно BICLA (восприимчивые к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA)

Сравнивали изменения относительно исходного уровня до недели 52 по показателям PtGA, SF-36, LupusQoL, FACIT-F и боли согласно NRS. Получали диаграммы для иллюстрации показателей в неделю 52 в каждой из категорий SF-36 и LupusQoL по сравнению со значениями категорий на исходном уровне и у соответствующих по возрасту и полу здоровых субъектов из США (только SF-36). Оценивали доли пациентов, сообщающих об улучшениях, равных или превышающих минимальные клинически значимые различия (MCID) от исходного уровня до недели 52 по SF-36, LupusQoL и FACIT-F. MCID для показателей PCS и MCS SF-36 представляют собой улучшения на 2,5 балла или больше и 5,0 балла или больше в восьми категориях SF-36 соответственно.¹⁸ MCID в LupusQoL определяли как изменения относительно исходного уровня на 3,4 или больше в отношении физического состояния здоровья, на 8,5 или больше в отношении боли, на 3,9 или больше в отношении утомляемости, на 3,4 или больше в отношении эмоционального здоровья, на 6,5 или больше в отношении планирования, на 9,2 или больше в отношении интимных отношений, на 5,3 или больше в отношении бремени для других и на 1,1 или

больше в отношении образа тела.19 MCID в FACIT-F определяют как улучшение на 4,0 балла или больше.20

Оценивали доли восприимчивых к лечению и невосприимчивых к лечению согласно BICLA, характеризующихся показателями, равными или превышающими нормативные значения в SF-36 и FACIT-F в неделю 52. Нормативные показатели, соответствующие по возрасту/полу популяции по данному протоколу для категорий SF-36, включают физическое функционирование (83,25), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (82,96), боль в теле (72,75), общее состояние здоровья (69,95), жизнеспособность (55,82), социальное функционирование (83,30), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (86,68), и психическое здоровье (73,34); нормативный показатель согласно FACIT-F составляет 43,6.21.

Корреляции между оценками утомляемости согласно PRO (категория жизнеспособности согласно SF-36, категория утомляемости согласно LupusQoL и FACIT-F) и боли (физическая боль согласно SF-36, боль согласно LupusQoL и боль согласно NRS) оценивали в неделю 52 у восприимчивых к лечению и невосприимчивых к лечению согласно BICLA.

9.4.4 Анализ по группе лечения (300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо)

Изменения относительно исходного уровня до недели 52 и доли пациентов, сообщающих об улучшениях, равных или превышающих MCID (восприимчивых к лечению согласно PRO), в неделю 52 согласно SF-36, LupusQoL и FACIT-F сравнивали по группам лечения.

9.4.5 Статистические анализы

Сходные схемы RCT TULIP-1 и TULIP-2 позволяли объединить результаты. При сравнении изменений от исходного уровня до недели 52 по ответам согласно BICLA и по группе лечения, 95% доверительным интервалам (CI) и номинальным P-значениям применяли смешанную модель для повторных измерений с фиксированными эффектами для значений на исходном уровне, группы, визита, исследования и стратификационных факторов показателя согласно SLEDAI-2K при скрининге, дозировки пероральных глюкокортикоидов в день 1 и статуса теста профиля экспрессии генов, индуцированных IFN типа I, при скрининге. Доли пациентов, сообщающих об улучшениях, равных или превышающих MCID в PRO, и 95% CI рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кокрана-Мантела-Хэнзеля с факторами стратификации. Отсутствующие данные были условно введены с применением результатов последнего наблюдения, перенесенных на первый визит с отсутствующими данными; последующие визиты с отсутствующими данными не включали посредством условного введения. В ходе анализов восприимчивых к лечению, если какой-либо компонент переменной не мог быть получен по причине отсутствия данных, пациента для данного визита классифицировали как невосприимчивого

к лечению. Для оценки объединенных данных TULIP-1 и TULIP-2 данные TULIP-1 анализировали в соответствии с правилами лекарственных препаратов для ограниченного применения для TULIP-2. Представлены коэффициенты корреляции Пирсона, а также номинальные р-значения для проверки гипотезы о равенстве коэффициента нулю. Результаты данных анализов не контролировались по множественным сравнениям и представлены с номинальными р-значениями.

9.5 Результаты

9.5.1 Характеристики на исходном уровне

Данные объединяли от 726 пациентов в RCT TULIP-1 и TULIP-2. Из данных 726 пациентов 366 получали плацебо (184 и 182 пациента в TULIP-1 и TULIP-2 соответственно) и 360 получали 300 мг анифролумаба (180 пациентов в каждом испытании). В общей сложности было 283 восприимчивых к лечению согласно BICLA и 443 невосприимчивых к лечению согласно BICLA независимо от распределения в группы лечения. Демографические данные пациентов и характеристики заболевания на исходном уровне в целом были сбалансированы по восприимчивым к лечению и невосприимчивым к лечению согласно BICLA (таблица 9-1), а также по группам 300 мг анифролумаба и плацебо (таблица 9-2), за исключением того, что у большей доли восприимчивых к лечению согласно BICLA был 1 пункт или больше согласно BILAG-2004 A, а у меньшей доли были показатели согласно SLEDAI-2K, составляющие 10 или больше. Показатели на исходном уровне для PtGA, SF-36 (в том числе PCS, MCS и восемь категорий), категорий LupusQoL, FACIT-F и боли в целом были схожими у восприимчивых к лечению и невосприимчивых к лечению согласно BICLA (таблица 9-1), а также в группах анифролумаба и плацебо (таблица 9-2).

Таблица 9-1. Демографические данные пациентов на исходном уровне, характеристики заболевания и лекарственные препараты для лечения SLE у пациентов, включенных в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные), по восприимчивым к лечению и невосприимчивым к лечению согласно BICLA

	Восприимчивый к лечению согласно BICLA (n=283)	Невосприимчивый к лечению согласно BICLA (n=443)
Возраст, среднее значение (SD), лет	41,6 (11,8)	41,9 (12,0)
Женщины, n (%)	261 (92)	413 (97)
Раса, n (%)		
Европеоидная	189 (67)	290 (66)

Негроидная/афроамериканец	38 (13)	56 (13)
Монголоидная	27 (10)	49 (11)
Американский индеец/коренной житель Аляски	4 (1) 17 (6)	2 (1) 38 (9)
Другое		
Время от изначальной постановки диагноза SLE до рандомизации, медианное значение (диапазон), месяцев	109 (95)	118 (102)
BILAG-2004, n (%)		
1 или более пунктов А	156 (55)	197 (45)
Без пунктов А и 2 или более пунктов В	108 (38)	224 (51)
SLEDAI-2K		
Среднее значение (SD)	10,7 (3,1)	11,9 (4,1)
10 или более, n (%)	186 (66)	334 (75)
PGA, среднее значение (SD)	1,76 (0,4)	1,80 (0,4)
PRO		
PtGA, среднее значение (SD)	54,9 (23,1)	55,4 (21,3)
PCS SF-36, среднее значение (SD)	38,3 (9,2)	36,9 (9,2)
MCS SF-36, среднее значение (SD)	43,8 (11,4)	44,2 (11,3)
Категории SF-36, среднее значение (SD)		
Физическое функционирование	53,0 (26,4)	50,6 (26,8)
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	45,0 (26,9)	44,7 (25,3)
Боль в теле	45,8 (23,3)	42,6 (21,0)
Общее состояние здоровья	41,2 (18,2)	37,8 (18,4)
Жизнеспособность	39,3 (22,1)	37,3 (20,7)
Социальная функция	59,5 (26,5)	58,9 (26,7)
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	66,7 (27,4)	67,5 (27,3)

Психическое состояние здоровья	62,0 (21,0)	62,6 (21,1)
Категории LupusQoL, среднее значение (SD)		
Физическое состояние здоровья	53,8 (26,5)	53,8 (25,2)
Боль	53,7 (29,0)	50,9 (28,7)
Утомляемость	50,1 (26,5)	47,1 (26,5)
Эмоциональное состояние здоровья	66,0 (25,1)	65,9 (24,7)
Планирование	57,8 (31,3)	58,3 (30,0)
Интимные отношения	55,8 (32,8)	57,3 (30,7)
Бремя для других	52,4 (31,5)	50,8 (30,2)
Образ тела	61,2 (28,8)	60,4 (29,2)
FACIT-F, среднее значение (SD)	26,1 (12,4)	25,6 (11,9)
Боль согласно NRS, среднее значение (SD)	5,2 (2,5)	5,7 (2,4)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки, 2004; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость; LupusQoL: Качество жизни при волчанке; MCS: индекс психического здоровья; NRS: числовая шкала оценки; PCS: индекс физического здоровья; PGA: общая оценка врачом; PRO: сообщаемые пациентами исходы; PtGA: общая оценка пациента; SD: стандартное отклонение; SF-36, краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья; SLE: системная красная волчанка; SLEDAI-2K: индекс активности системной красной волчанки, 2000.

Таблица 9-2. Демографические данные пациентов на исходном уровне, характеристики заболевания и лекарственные препараты для лечения SLE у пациентов, включенных в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные), по группе лечения

	Плацебо (n=366)	Анифролумаб, 300 мг (n=360)
Возраст, среднее значение (SD), лет	41,0 (11,9)	42,6 (12,0)
Женщины, n (%)	341 (93)	333 (93)
Раса, n (%)		
Европеоидная	244 (67)	235 (65)

Негроидная/афроамериканец	48 (13)	46 (13)
Монголоидная	35 (10)	41 (11)
Американский индеец/коренной житель Аляски	2 (1)	4 (1)
Другое	29 (8)	26 (7)
Время от изначальной постановки диагноза SLE до рандомизации, медианное значение (диапазон), месяцев	79 (4–503)	91 (0–555)
BILAG-2004, n (%)		
1 или более пунктов А	179 (49)	174 (48)
Без пунктов А и 2 или более пунктов В	162 (44)	170 (47)
SLEDAI-2K		
Среднее значение (SD)	11,5 (3,7)	11,4 (3,8)
10 или более, n (%)	266 (73)	254 (71)
PGA, среднее значение (SD)	1,8 (0,4)	1,8 (0,4)
PRO		
PCS SF-36, среднее значение (SD)	37,4 (9,2)	37,6 (9,3)
MCS SF-36, среднее значение (SD)	44,0 (11,6)	44,0 (11,1)
Категории SF-36, среднее значение (SD)		
Физическое функционирование	50,9 (26,9)	52,2 (26,4)
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	44,9 (24,6)	44,7 (27,2)
Боль в теле	43,8 (22,7)	43,9 (21,4)
Общее состояние здоровья	39,8 (18,2)	38,5 (18,6)
Жизнеспособность	39,0 (20,5)	37,2 (21,9)
Социальная функция	59,6 (25,9)	58,7 (27,4)
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	66,6 (26,5)	67,8 (28,1)
Психическое состояние здоровья	62,1 (21,0)	62,6 (21,1)
Категории LupusQoL, среднее значение (SD)		
Физическое состояние здоровья	53,4 (25,7)	54,1 (25,7)
Боль	51,5 (29,0)	52,5 (28,7)

Утомляемость	47,7 (26,4)	48,9 (26,7)
Эмоциональное состояние здоровья	64,6 (25,5)	67,3 (24,1)
Планирование	57,8 (30,4)	58,4 (30,6)
Интимные отношения	57,8 (30,1)	55,6 (33,0)
Время для других	51,0 (31,1)	51,9 (30,4)
Образ тела	62,0 (28,2)	59,4 (29,8)
FACIT-F, среднее значение (SD)	25,9 (12,0)	25,7 (12,2)

BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки, 2004; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость; LupusQoL: Качество жизни при волчанке; MCS: индекс психического здоровья; PCS: индекс физического здоровья; PGA: общая оценка врачом; PRO: сообщаемые пациентами исходы; SD: стандартное отклонение; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья; SLE: системная красная волчанка; SLEDAI-2K: индекс активности системной красной волчанки, 2000.

9.5.2 PRO у восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA

Больше улучшений показателей PtGA от исходного уровня до недели 52 было зарегистрировано у восприимчивых к лечению, нежели у невосприимчивых к лечению согласно BICLA (среднее методом наименьших квадратов [LS] $-16,1$ по сравнению с $-4,2$, номинальное $p < 0,0001$) (**таблица 9-3**). На диаграммах на **фиг. 4** и **фиг. 5** приведены средние значения LS для показателей категорий по SF-36 и LupusQoL, сообщаемые восприимчивыми к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA на исходном уровне и в неделю 52. В неделю 52 восприимчивые к лечению согласно BICLA сообщали о более значительных улучшениях по PCS, MCS и всем восьми категориям SF-36, нежели невосприимчивые к лечению (все номинальные $p < 0,001$) (**фиг. 4** и **таблица 9-3**), а также по всем категориям LupusQoL (все номинальные $p < 0,001$, интимные отношения, номинальное $p = 0,005$) (**фиг. 5** и **таблица 9-3**). Средние значения улучшения LS показателей согласно FACIT-F и боли по NRS, о которых сообщали восприимчивые к лечению согласно BICLA, были выше, чем у невосприимчивых к лечению в неделю 52 (оба номинальных $p < 0,001$) (**таблица 9-3**). В сопоставимых категориях SF-36 (физическое функционирование, физическая боль, жизнеспособность и психическое здоровье) и LupusQoL (физическое состояние здоровья, боль, утомляемость и эмоциональное здоровье) улучшения относительно исходного уровня, о которых сообщали восприимчивые к лечению согласно BICLA, имели место при первой оценке после лечения и сохранялись до недели 52 (**фиг. 6**).

Таблица 9-3. Среднее изменение LS относительно исходного уровня в неделю 52 в PRO по PtGA, SF-36, LupusQoL, FACIT-F и боли по NRS у восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA в ходе TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Восприимчивы к лечению согласно BICLA, изменение относительно исходного уровня, среднее значение LS (SE) (n=283)	Невосприимчивы к лечению согласно BICLA, изменение относительно исходного уровня, среднее значение LS (SE) (n=443)	Средне е отличи е LS (95% CI)	Номинально е значение р-значение
PtGA	-16,1 (1,6)	-4,2 (1,5)	-11,8 (- 15,9 до -7,8)	<0,0001
SF-36				
SF-36 PCS	5,2 (0,5)	2,0 (0,5)	3,2 (2,0 до 4,4)	<0,001
SF-36 MCS	3,4 (0,6)	-0,3 (0,6)	3,7 (2,2 до 5,3)	<0,001
Категории SF-36				
Физическое функциональное	13,2 (1,4)	4,8 (1,3)	8,3 (5,0 до 11,6)	<0,001
Ролевое функциональное , обусловленное физическим состоянием	15,4 (1,4)	4,8 (1,4)	10,6 (7,1 до 14,1)	<0,001
Боль в теле	13,8 (1,4)	3,6 (1,4)	10,1 (6,6 до 13,7)	<0,001

Общее состояние здоровья	7,8 (1,0)	2,0 (1,0)	5,9 (3,3 до 8,4)	<0,001
Жизнеспособность	11,0 (1,3)	2,3 (1,2)	8,7 (5,5 до 11,8)	<0,001
Социальное функционирование	11,2 (1,5)	0,03 (1,4)	11,1 (7,4 до 14,9)	<0,001
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	8,7 (1,4)	0,2 (1,3)	8,5 (5,0 до 12,0)	<0,001
Психическое состояние здоровья	7,3 (1,1)	0,5 (1,1)	6,8 (3,9 до 9,6)	<0,001
LupusQoL				
Физическое состояние здоровья	12,4 (1,2)	3,6 (1,2)	8,8 (5,8 до 11,8)	<0,001
Боль	16,2 (1,4)	6,3 (1,4)	9,9 (6,4 до 13,4)	<0,001
Утомляемость	12,1 (1,4)	2,9 (1,4)	9,3 (5,8 до 12,8)	<0,001
Эмоциональное состояние здоровья	8,7 (1,3)	2,1 (1,3)	6,7 (3,4 до 9,9)	<0,001
Планирование	14,8 (1,5)	1,9 (1,4)	12,9 (9,3 до 16,5)	<0,001
Интимные отношения	8,9 (1,9)	2,2 (1,9)	6,7 (2,0 до 11,4)	0,005
Бремя для других	12,8 (1,6)	5,2 (1,6)	7,7 (3,6 до 11,7)	<0,001
Образ тела	12,8 (1,5)	3,4 (1,5)	9,5 (5,7 до 13,2)	<0,001
FACIT-F	7,2 (0,6)	1,7 (0,6)	5,5 (3,9 до 7,0)	<0,001

Боль согласно NRS	-1,5 (0,1)	-0,3 (0,1)	-1,1 (-1,5 до -0,8)	<0,0001
-------------------	------------	------------	---------------------	---------

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость; LS: метод наименьших квадратов; LupusQoL: Качество жизни при волчанке; MCS: индекс психического здоровья; NRS: числовая шкала оценки; PCS: индекс физического здоровья; PRO: сообщаемые пациентами исходы; PiGA: общая оценка пациента; SE: стандартная ошибка; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

В неделю 52 большая доля восприимчивых к лечению согласно BICLA по сравнению с невосприимчивыми к лечению сообщала о клинически значимых улучшениях, которые равны или превышают MCID в PCS, MCS и всех восьми категорий SF-36 в диапазоне от 51 до 70% (от 140/276 [MCS] до 184/264 [ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием]) по сравнению с 15–19% (от 63/416 [PCS] до 76/398 [ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием]) (**фиг. 7А**), и всех категориях LupusQoL: 41–66% (от 77/187 [интимные отношения] до 152/231 [планирование]) по сравнению с 11–18% (от 33/286 [интимные отношения] до 74/410 [утомляемость]) (**фиг. 7В**). Большая доля восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA сообщала об улучшениях согласно FACIT-F, которые равны или превышают MCID в неделю 52: 56% (155/276) по сравнению с 15% (66/439) (**фиг. 7С**).

На исходном уровне доли пациентов, сообщающих о показателях по SF-36 и FACIT-F, которые равны нормативным значениям или превышают их, были низкими (меньше 35%) как у восприимчивых к лечению, так и у невосприимчивых к лечению согласно BICLA. Тем не менее, доли восприимчивых к лечению согласно BICLA, сообщающих о показателях на исходном уровне, равных нормативным значениям или превышающих их, в целом была выше по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA, особенно в случае MCS по SF-36 и показателей по категориям физической боли, жизнеспособности и социального функционирования (**фиг. 8**). В неделю 52 большая доля восприимчивых к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA сообщила о показателях, равных нормативным значениям или превышающих их, по MCS согласно PCS и всем восьми категориям SF-36: 17-49% (от 47/283 [общее состояние здоровья] до 139/283 [психическое здоровье]) по сравнению с 7-31% (от 30/443 [общее состояние здоровья] до 135/443 [психическое здоровье]), и FACIT-F (**фиг. 8**): 27% (76/283) по сравнению с 10% (46/443). Доля восприимчивых к лечению согласно BICLA, сообщающих о показателях,

которые равны или превышают нормативные значения в неделю 52, более чем удваивалась относительно исходного уровня в четырех физических категориях SF-36 (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, физическая боль и общее состояние здоровья), а также в категории жизнеспособности и, следовательно, показателях PCS, тогда как доля восприимчивых к лечению согласно BICLA, сообщающих о показателях, которые равны или превышают нормативные значения в неделю 52, снижалась относительно исходного уровня по социальному функционированию, ролевому функционированию, обусловленному эмоциональным состоянием, и психическому здоровью и, следовательно, показателям MCS.

Из результатов корреляционного анализа сообщаемых пациентами оценок утомляемости было видно, что категория жизнеспособности согласно SF-36, категория утомляемости согласно LupusQoL и FACIT-F были тесно связаны независимо от группы восприимчивых к лечению согласно BICLA (коэффициент корреляции больше 0,75, все номинальные $p < 0,0001$), при этом наиболее сильная корреляция видна между показателями утомляемости согласно FACIT-F и LupusQoL (таблица 9-4). Схожие результаты наблюдали в отношении сообщаемой пациентами боли. Категории физической боли согласно SF-36 и боли согласно LupusQoL характеризовались сильной корреляцией как у восприимчивых к лечению согласно BICLA, так и у невосприимчивых к лечению (коэффициент корреляции 0,72 и 0,67, оба номинальных $p < 0,0001$) (таблица 9-4). Боль согласно NRS характеризовалась сильной отрицательной корреляцией с категориями физической боли согласно SF-36 и боли согласно LupusQoL (все номинальные $p < 0,0001$).

Таблица 9-4. Значения корреляции Пирсона между оценками утомляемости согласно PRO (жизнеспособность согласно SF-36, утомляемость согласно LupusQoL и FACIT-F) и боли (физическая боль согласно SF-36, боль согласно LupusQoL и боль согласно NRS) у восприимчивых к лечению согласно BICLA по сравнению с невосприимчивыми к лечению в ходе TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Восприимчивый к лечению согласно BICLA (n=283)	Невосприимчивый к лечению согласно BICLA (n=443)
Утомляемость, коэффициент корреляции Пирсона (95% CI); номинальное р-значение		
Жизнеспособность согласно FACIT-F по сравнению с SF-36	0,85 (0,81 до 0,88); <0,0001	0,84 (0,80 до 0,87); <0,0001

Утомляемость согласно FACIT-F по сравнению с LupusQoL	0,86 (0,82 до 0,89); <0,0001	0,85 (0,82 до 0,88); <0,0001
Жизнеспособность согласно SF-36-v2 (для острой формы) по сравнению с утомляемостью согласно LupusQoL	0,75 (0,69 до 0,80); <0,0001	0,76 (0,71 до 0,81); <0,0001
Боль, коэффициент корреляции Пирсона (95% CI); номинальное р-значение		
Боль согласно NRS по сравнению с физической болью согласно SF-36	-0,82 (-0,86 до -0,78); <0,0001	-0,80 (-0,84 до -0,75); <0,0001
Боль согласно NRS по сравнению с LupusQoL	-0,76 (-0,81 до -0,70); <0,0001	-0,70 (-0,75 до -0,63); <0,0001
Физическая боль согласно SF-36 по сравнению с болью согласно LupusQoL	0,72 (0,65 до 0,77); <0,0001	0,67 (0,60 до 0,73); <0,0001

ВІСІА: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость; LupusQoL: Качество жизни при волчанке; NRS: числовая шкала оценки; PRO: сообщаемые пациентами исходы; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

9.5.3 PRO, сообщаемые пациентами, получающими 300 мг анифролумаба, по сравнению с плацебо

Средние изменения LS относительно исходного уровня по показателям SF-36, LupusQoL и FACIT-F, наблюдаемые у пациентов, которые получали анифролумаб, в числовом значении были выше по сравнению с плацебо по всем категориям (таблица 9-5). С течением времени пациенты, получавшие лечение с помощью анифролумаба, по сравнению с плацебо сообщали о более высоких в числовом значении средних изменениях LS относительно исходного уровня при первой оценке по четырем категориям SF-36 (физическое функционирование, боль в теле, жизнеспособность и психическое здоровье; неделя 8) и сопоставимым категориям LupusQoL (физическое здоровье, боль, утомляемость и эмоциональное здоровье; неделя 12). Данные различия сохранялись до недели 52, за исключением категорий физического здоровья и эмоционального здоровья согласно LupusQoL (фиг. 9).

Таблица 9-5. Средние изменения LS относительно исходного уровня в неделю 52 по SF-36, LupusQoL и FACIT-F по группе лечения в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Плацебо, изменение относительно исходного уровня, среднее значение LS (SE) (n=366)	Анифролумаб 300 мг, изменение относительно исходного уровня, среднее LS (SE) (n=360)	Среднее отличие LS (95% CI)
SF-36			
SF-36 PCS	3,2 (0,5)	3,8 (0,5)	0,6 (-0,5 до 1,8)
SF-36 MCS	0,7 (0,6)	2,1 (0,6)	1,3 (-0,2 до 2,9)
Категории SF-36			
Физическое функционирование	7,9 (1,3)	9,2 (1,3)	1,3 (-2,1 до 4,6)
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	7,9 (1,4)	11,4 (1,4)	3,4 (-0,1 до 7,0)
Боль в теле	7,0 (1,4)	9,6 (1,4)	2,6 (-1,0 до 6,2)
Общее состояние здоровья	4,2 (1,0)	5,1 (1,0)	0,8 (-1,8 до 3,4)
Жизнеспособность	4,7 (1,3)	7,9 (1,3)	3,2 (-0,03 до 6,4)
Социальное функционирование	3,6 (1,5)	6,8 (1,5)	3,2 (-0,6 до 7,0)
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	3,2 (1,4)	5,2 (1,4)	2,0 (-1,5 до 5,5)

Психическое состояние здоровья	2,5 (1,1)	4,9 (1,1)	2,4 (−0,4 до 5,3)
LupusQoL			
Физическое состояние здоровья	7,4 (1,3)	7,9 (1,2)	0,4 (−2,6 до 3,5)
Боль	9,9 (1,4)	12,1 (1,4)	2,2 (−1,4 до 5,7)
Утомляемость	6,1 (1,4)	8,3 (1,4)	2,1 (−1,4 до 5,7)
Эмоциональное состояние здоровья	5,1 (1,3)	5,3 (1,3)	0,2 (−3,1 до 3,5)
Планирование	6,8 (1,5)	9,2 (1,5)	2,4 (−1,4 до 6,1)
Интимные отношения	4,5 (1,9)	6,5 (1,9)	2,0 (−2,7 до 6,7)
Бремя для других	8,1 (1,6)	9,4 (1,6)	1,4 (−2,7 до 5,4)
Образ тела	7,0 (1,5)	8,5 (1,5)	1,5 (−2,3 до 5,4)
FACIT-F	3,4 (0,6)	4,9 (0,6)	1,5 (−0,1 до 3,2)

В неделю 52 численно большая доля пациентов, получавших лечение анифролумабом, по сравнению с плацебо, сообщала о клинически значимых улучшениях, которые равны или превышают MCID по PCS, MCS и всем восьми категориям SF-36, по всем категориям LupusQoL и FACIT-F (**фиг. 10**). Различия в лечении были наибольшими в категориях SF-36, нежели в категориях LupusQoL, и наименьшими в категории интимных отношений в LupusQoL.

9.6 Обсуждение

Пациенты с SLE сообщают о существенных нарушениях в отношении HRQoL и постоянной утомляемости. В ходе RCT TULIP-1 и TULIP-2 фазы 3 показатели HRQoL и утомляемости на исходном уровне были низкими, а показатели PtGA и боли были высокими, что отражает значительное влияние данного заболевания. Ответ на лечение в RCT TULIP измеряли с помощью комбинированного индекса ответа согласно BICLA, разработанного для применения в качестве конечной точки клинических испытаний для измерения улучшения или ухудшения в отношении активности заболевания, который не включает PRO. Таким образом, не учитываются влияние и значение для пациентов, соответствующих требуемым целям лечения. По сравнению с плацебо, в ходе RCT TULIP большее количество пациентов, получавших лечение анифролумабом, были восприимчивыми к лечению согласно BICLA. Таким образом, целью данных анализов была оценка клинической значимости статуса восприимчивого к лечению согласно BICLA с точки зрения пациента. Помимо параметров снижения активности заболевания в представленных в данном документе анализах видно, что, по сравнению с

невосприимчивыми к лечению, восприимчивые к лечению согласно BICLA в ходе RCT TULIP сообщали о больших улучшениях по PtGA; PCS SF-36, MCS и всем восьми категориям; всем категориям LupusQoL; FACIT-F и показателям боли, которые были клинически значимыми. Также доли пациентов, классифицированных как восприимчивые к лечению согласно PRO, определяемые по сообщенным улучшениям, которые равны или превышают MCID по SF-36, LupusQoL и FACIT-F, были выше у восприимчивых к лечению, чем у невосприимчивых к лечению согласно BICLA. Наконец, в неделю 52 большее количество восприимчивых к лечению, чем невосприимчивых к лечению согласно BICLA, сообщали о показателях, которые равны или превышают нормативные значения PCS по SF-36, MCS и FACIT-F и соответствовали нормативным показателям по всем категориям SF-36.

Зачастую может существовать несоответствие между клиническими критериями активности заболевания при SLE и восприятием пациентами своего заболевания и его влияния на HRQoL. Наши анализы подтверждают клиническую значимость статуса восприимчивого к лечению согласно BICLA у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени с точки зрения пациента и отражает общую пользу в виде уменьшения активности заболевания.

OMERACT рекомендует использовать общие (SF-36) и специфичные для заболевания (LupusQoL) инструменты оценки HRQoL и утомляемости в качестве дополнительных оценок в ходе RCT и продолжительных наблюдательных исследованиях у пациентов с SLE. Исходя из опубликованных анализов, все три инструмента (SF-36, LupusQoL и FACIT-F) являются надежными, достоверными, восприимчивыми и отвечающими в отношении изменений у пациентов с SLE, участвующих в RCT, и рекомендованы для применения в качестве вспомогательных оценок в испытаниях и LOS. SF-36, LupusQoL и FACIT-F отвечают на выявляемые изменения в состоянии здоровья пациентов с SLE, и была показана сильная корреляция сопоставимых категорий. Как проиллюстрировано результатами анализа, проведенного авторами, пациенты, которые были восприимчивы к лечению согласно BICLA, сообщали о больших улучшениях по данным PRO, которые были клинически значимыми для пациентов, и имели место большие различия в пользу восприимчивых к лечению согласно BICLA в долях пациентов, сообщающих об улучшении HRQoL и утомляемости на уровнях, равных или превышающих уровень благополучия для генеральной совокупности.

В отличие от общего SF-36, LupusQoL включает конкретные аспекты состояния здоровья, которые важны для пациентов с SLE, такие как образ тела и внешний вид, уверенность в себе и социальная поддержка, которые включены в четыре категории:

планирование, бремя для других, образ тела и интимные отношения. Больше количество восприимчивых к лечению, чем невосприимчивых к лечению согласно BICLA, сообщали о более значительных улучшениях и ответах по конкретным для волчанки категориям, а также категориям SF-36, которые коррелируют с LupusQoL. О данных улучшениях сообщали восприимчивые к лечению согласно BICLA уже через 4–12 недель после начала лечения, и их число в целом увеличивалось с течением времени.

Наиболее распространенными клиническими проявлениями SLE являются утомляемость и боль, и они связаны с плохим физическим и психическим функционированием при значительном влиянии на повседневную жизнь. Средние значения улучшения показателей согласно FACIT-F были выше у восприимчивых к лечению, чем у невосприимчивых к лечению согласно BICLA. Аналогично, восприимчивые к лечению согласно BICLA также сообщали о больших значениях улучшениях в категории жизнеспособности согласно SF-36, которая коррелирует с FACIT-F14 и категориями утомляемости согласно LupusQoL. Результаты корреляционных анализов, проведенных авторами, указывают на сильную корреляцию между данными тремя оценками сообщаемой пациентами утомляемости. Кроме того, имела место тесная корреляция стойких параметров улучшения, сообщаемых восприимчивыми к лечению по сравнению с невосприимчивыми к лечению согласно BICLA, в отношении сообщаемых пациентами оценок боли. В ходе обоих RCT TULIP ответ согласно BICLA при лечении анифролумабом наблюдали у большего количества пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени. В данных анализах также наблюдали преимущества в отношении HRQoL и утомляемости при лечении анифролумабом по сравнению с плацебо, о которых сообщали восприимчивые к лечению согласно BICLA. Хотя различия в лечении были небольшими по нескольким категориям, о клинически значимых параметрах улучшения сообщало большее количество пациентов, получавших лечение анифролумабом, при применении всех трех инструментов PRO (SF-36, LupusQoL и FACIT-F).

В заключение необходимо отметить, что у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени восприимчивые к лечению согласно BICLA сообщали об уменьшении активности заболевания, улучшении качества жизни, уменьшении утомляемости и боли. Данные результаты подтверждают важность определения восприимчивого к лечению согласно BICLA с точки зрения опыта пациентов и показателей влияния их заболевания, а также других клинических ответов, таких как меньшее количество обострений, устойчивое снижение дозы пероральных глюкокортикоидов и меньшее применение медицинских ресурсов. Эти данные также подтверждают, что показатели снижения активности

заболевания при лечении анифролумабом обеспечивают улучшение в отношении сообщаемых пациентом HRQoL, утомляемости и боли.

10 ПРИМЕР 5. “Причинно-следственный каскад” исходов лечения с помощью анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой: изучение прямых и косвенных взаимосвязей между лечением, клиническими факторами, симптомами, функционированием пациента и качеством жизни, связанным с состоянием здоровья

10.1 Краткое описание

10.1.1 Предпосылки

Системная красная волчанка (SLE) значительно ухудшает качество жизни, связанное с состоянием здоровья (HRQoL), и сообщаемые пациентами исходы (PRO) позволяют измерять уникальный аспект данного заболевания, не отражаемый активностью заболевания. Измерение непосредственной пользы лечения с помощью PRO у пациентов с SLE в условиях клинического испытания является трудным. В данном апостериорном анализе для изучения “причинно-следственного каскада” взаимодействия между анифролумабом, активностью заболевания и PRO в объединенных данных, полученных в ходе испытаний TULIP-1 и TULIP-2 фазы 3, применяли моделирование с помощью структурных уравнений.

10.1.2 Способы

Объединяли данные, полученные в ходе испытаний TULIP-1 (n=364) и TULIP-2 (n=362), которые представляли собой рандомизированные плацебо-контролируемые 52-недельные испытания внутривенного введения анифролумаба (300 мг каждые 4 недели в течение 48 недель). В гипотетической модели взаимодействий авторы оценивали изменения относительно исходного уровня до недели 24 и недели 52 по четырем клиническим (BICLA, BILAG-2004, SLEDAI-2K и изменениям дозы глюкокортикоидов) и шести PRO-критериям (SF-36, FACIT-F, EQ-5D, LupusQoL, PHQ-8 и боль согласно NRS).

10.1.3 Результаты

Гипотетическая модель авторов характеризовалась приемлемым соответствием объединенным данным испытаний TULIP. В неделю 24 значимые пути показали, что по сравнению с плацебо лечение анифролумабом оказывало непосредственный эффект в отношении уменьшения активности заболевания, измеренный с помощью BICLA, BILAG-2004, SLEDAI-2K, и изменения дозы глюкокортикоидов. В свою очередь, данные клинические оценки обеспечивали уменьшение боли, что давало улучшение в отношении утомляемости, физического функционирования, настроения/эмоций и HRQoL. Если данная модель включала число случаев снижения дозы глюкокортикоидов в качестве оценки

изменения дозы глюкокортикоидов, эффекты лечения с помощью анифролумаба при случаях снижения дозы глюкокортикоидов не сохранялись в неделю 52. Тем не менее, в неделю 52 лечение косвенно обеспечивало улучшение HRQoL посредством его прямых эффектов в отношении BICLA.

10.1.4 Выводы

Анифролумаб ассоциирован со значительными показателями улучшения, сообщаемыми пациентами, в отношении аспектов HRQoL, в том числе боли, утомляемости, настроения и физического функционирования. Данные преимущества обусловлены непосредственным эффектом лечения с помощью анифролумаба в отношении активности заболевания и снижения дозы глюкокортикоидов.

10.2 ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (SLE) представляет собой сложное хроническое и гетерогенное аутоиммунное заболевание, которое может поражать любую систему органов, и у пациентов с SLE присутствует ряд клинических проявлений⁴³. Данные клинические проявления разрушительны для большинства пациентов и могут привести к снижению физической функции, потере работы, серьезному влиянию на качество жизни, связанное с состоянием здоровья (HRQoL), частым госпитализациям, накопительному и необратимому повреждению органов и ранней смертности. Поражение органов накапливается в результате самой активности заболевания SLE и связанных с лечением неблагоприятных эффектов, ассоциированных с хроническим применением глюкокортикоидов и других иммунодепрессантов. Остается существенная неудовлетворенная медицинская потребность в новых средствах лечения SLE со специфичными для заболевания механизмами действия, которые обеспечивают уменьшение общей активности заболевания и сопутствующего применения стероидов и других неспецифических иммунодепрессантов, а также снижение количества обострений, сопутствующих заболеваний и долгосрочного повреждения органов.

Большинство клинических исследований SLE, в которых оценивают новые варианты терапии, включают комбинированную конечную точку, состоящую из клинических и лабораторных оценок общего и органоспецифического заболевания, а также оценки врачом степени тяжести в качестве первичной конечной точки. Хотя улучшение в отношении данных оцениваемых врачом исходов обеспечивает данные, подтверждающие терапевтическое значение исследуемого лекарственного средства, они не отражают непосредственно то, как пациенты себя чувствуют и осуществляют функции. Таким образом, PRO являются важным дополнением к комбинированным оценкам активности заболевания и повреждения при оценке эффективности средств лечения SLE.

Авторы настоящего изобретения выдвинули гипотезу о “причинно-следственном каскаде” эффектов, в результате чего лечение анифролумабом приведет к показателям улучшения клинических оценок активности заболевания, снижению применения глюкокортикоидов и улучшению HRQoL. В данном гипотетическом “причинно-следственном каскаде” важно учитывать возможный механизм действия и промежуточные переменные в причинно-следственной цепочке между лечением и функционированием пациента и лечением. Таким образом, хотя значимой *прямой* взаимосвязи между лечением и HRQoL может и не быть, между лечением и HRQoL может существовать значимая *косвенная* взаимосвязь посредством данных промежуточных переменных.

Целью настоящего анализа было изучение причинно-следственного каскада (т. е. прямых и косвенных взаимосвязей) между клиническими оценками, симптомами, функционированием пациентов и HRQoL у пациентов с SLE, получавших лечение анифролумабом, по сравнению с плацебо в испытаниях TULIP.

10.3 СПОСОБЫ

Это представляло собой апостериорный анализ объединенных данных из рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых 52-недельных испытаний TULIP-1 и TULIP-2 фазы 3. Возраст пациентов составлял от 18 до 70 лет, и пациенты соответствовали критериям пересмотренной классификации SLE согласно Американской коллегии ревматологов⁴⁴. Пациентов рандомизировали для получения внутривенных инфузий плацебо или анифролумаба (300 мг) каждые 4 недели в течение 48 недель в дополнение к стандартной терапии. Для пациентов, получающих на исходном уровне 10 мг/сутки пероральных глюкокортикоидов или больше (преднизона или его эквивалента), с недели 8 до 40 была необходима предусмотренная протоколом попытка снижения дозы до 7,5 мг/сутки или меньше; также разрешалось снижение дозы у пациентов, получающих на исходном уровне 10 мг/сутки пероральных глюкокортикоидов или меньше. С недели 40 до 52 для всех пациентов требовалась стабильная доза глюкокортикоидов для перорального применения.

10.3.1 Исходы

Авторы настоящего изобретения оценили четыре клинических и шесть оценок PRO. Клинические оценки включали комплексную оценку волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BICLA)^{44,45}, Британской группе по оценке волчанки, 2004 (BILAG-2004)⁴⁶, индекс активности системной красной волчанки, 2000 (SLEDAI-2K)^{48,49} и изменения дозы глюкокортикоидов, измеряемые двумя разными способами: (1) число случаев снижения дозы глюкокортикоидов и (2) процентное изменение дозы глюкокортикоидов относительно исходного уровня. Оценки PRO включали краткую форму

36 опросника о состоянии здоровья (SF-36) версии 2 (для острой формы), функциональную оценку терапии хронического заболевания-устоляемость (FACIT-F), EuroQol в 5 категориях по 5 уровням (EQ-5D-5L) и визуальную аналоговую шкалу (EQ-5D VAS)^{47,48}, качество жизни при волчанке(LupusQoL)³⁴, шкалу депрессии по опроснику здоровья пациента из восьми пунктов (PHQ-8)³⁶ и числовую шкалу оценки боли (NRS).

10.3.2 Клинические оценки и оценки PRO

10.3.2.1 Комплексная оценка волчанки согласно BILAG (BICLA)

Для того, чтобы пациент был классифицирован как восприимчивый к лечению согласно BICLA, требовались показатели улучшения (частичного или полного) во всех системах органов согласно BILAG-2004, пораженных заболеванием на исходном уровне. В частности, ответ согласно BICLA достигался, если соблюдались следующие критерии: уменьшение всех показателей согласно BILAG-2004 на исходном уровне с А до В/С/Д и показателей согласно BILAG-2004 на исходном уровне с В до С/Д, а также отсутствие ухудшения согласно BILAG в других системах органов (определяется как 1 новый показатель А согласно BILAG-2004 или более 1 нового показателя В согласно BILAG-2004; отсутствие ухудшения относительно исходного уровня в SLEDAI-2К, определяемое как увеличение относительно исходного уровня на более 0 баллов; отсутствие ухудшения относительно исходного уровня активности заболевания волчанки у пациентов, определяемого увеличением на 0,3 балла или более по визуально-аналоговой шкале общей оценки врачом (шкале 0–3), отсутствие прекращения приема исследуемого продукта и отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенного протоколом порогового значения до оценки.

10.3.2.2 Британская группа по оценке волчанки, 2004 (BILAG-2004)

BILAG-2004 представляет собой трансляционный индекс для 9 систем органов (общая, слизисто-кожная, нервно-психическая, опорно-двигательная, кардиореспираторная, желудочно-кишечная, офтальмологическая, почечная и гематологическая), который способен отражать изменение степени тяжести клинических проявлений. Он основан на принципе осуществляемого врачом подсчета данных по всем пациентам, начавшим участие в исследовании, и позволяет подразделить активность заболевания среди различных систем органов на 5 различных уровней от А (тяжелая) до Е (отсутствие активности текущего или предыдущего заболевания). 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.

10.3.2.3 Индекс активности системной красной волчанки, 2000 (SLEDAI-2K)

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 в SLEDAI-2K.

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 показателей по SLEDAI-2K составляет от 0 до 105 баллов, где 0 указывает на неактивное заболевание. Показатели по SLEDAI-2K являются достоверными, надежными и чувствительными средствами клинического оценивания активности заболевания, представляющего собой волчанку. Было показано, что SLEDAI-2K, рассчитанный с применением временного диапазона, составляющего 30 дней, до визита для оценки клинических и лабораторных значений, сходен со SLEDAI-2K, рассчитанным с 10-дневным интервалом. В данном исследовании применяли временной диапазон 28 дней.

10.3.2.4 Снижение применения глюкокортикоидов

Ключевой вторичной конечной точкой в испытаниях TULIP было снижение дозы глюкокортикоидов до целевой дозы 7,5 мг/сутки или меньше в неделю 40 и поддержание ее до недели 52. В соответствии с протоколом у всех пациентов с исходной дозой глюкокортикоидов 10 мг/сутки или больше в период с недели 8 до недели 40 нужно было попытаться снизить дозу глюкокортикоидов до 7,5 мг/сутки или меньше. Попытки снижения дозы могут быть предприняты у пациентов, получающих менее 10 мг/сутки глюкокортикоидов. С недели 40 до недели 52 требовалась стабильная доза глюкокортикоидов. В текущем анализе изменения в применении глюкокортикоидов во время испытания измеряли двумя разными способами: (1) подсчет числа раз, когда пациент снижал дозу глюкокортикоидов, с недели 8 до недели 24 и с недели 8 до недели 40, и (2) процентное изменение относительно исходного уровня дозы глюкокортикоидов от исходного уровня до недели 24 и от исходного уровня до недели 52.

10.3.2.5 Краткая форма 36 версии 2 (для острой формы; SF-36-V2)

Краткая форма 36 версии 2 (SF-36-v2) (для острой формы) представляет собой многоцелевой опросник из 36 пунктов, который позволяет измерить состояние здоровья по 8 категориям: физическому функционированию, ограничениям ролевого

функционирования, связанным с физическим здоровьем, физической боли, общему восприятию здоровья, жизнеспособности, социальному функционированию, ограничениям ролевого функционирования, связанным с эмоциональными проблемами, и психическому здоровью. Он позволяет получить показатели по шкале для каждой из этих 8 категорий состояния здоровья, а также 2 общие оценки физического и психического здоровья: индекс физического здоровья (PCS) и индекс психического здоровья (MCS). SF-36 для острой формы предназначена для периода оценки продолжительностью одна неделя.

10.3.2.6 Функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость

Функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость (FACIT-F) представляет собой заполняемый пациентом опросник из 13 пунктов для оценки влияния утомляемости за предыдущие 7 дней. Диапазон ответов варьируется от 0 (нисколько) до 4 (очень сильно). Окончательные показатели рассчитываются как сумма конечных показателей по каждому пункту и варьируются от 0 до 52; более высокие общие показатели указывают на лучшее HRQoL³². Изменения показателей на более чем 3 балла считаются клинически значимыми⁴⁹.

10.3.2.7 EuroQol в 5 категориях по 5 уровням (EQ-5D-5L)

EuroQol в 5 категориях (EQ-5D-5L) состоит из следующих 5 категорий: мобильность, самообслуживание, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия³³. В каждой категории пациентов просят выбрать один вариант ответа, который лучше всего описывает их состояние здоровья на сегодняшний день. По каждой категории имеется 5 вариантов ответа (проблем нет, небольшие проблемы, умеренные проблемы, тяжелые проблемы и не в состоянии решить проблемы/критические проблемы), которые отражают возрастающие уровни тяжести. Опросник также включает визуальную аналоговую шкалу (VAS), где пациентов просили оценить свое здоровье по шкале от 0 до 100, где 0 — наихудшее возможное состояние здоровья, а 100 — наилучшее возможное состояние здоровья.

10.3.2.8 Качество жизни при волчанке (LupusQoL)

LupusQoL представляет собой специфическую для SLE оценку HRQoL из 34 пунктов. Он был разработан в Великобритании для применения у взрослых с SLE³⁴ и прошел дополнительную валидацию в США. Инструмент состоит из 8 категорий (физическое здоровье [8 пунктов], боль [3 пункта], планирование [3 пункта], интимные отношения [2 пункта], бремя для других [3 пункта], эмоциональное здоровье [6 пунктов], образ тела [5 пунктов] и утомляемость [4 пункта]). По каждому пункту пациентов просят выбрать ответ, наиболее близкий к тому, насколько часто они чувствовали себя за последние четыре недели.

10.3.2.9 Шкала депрессии по опроснику здоровья пациента из восьми пунктов (PHQ-8)

Депрессию определяли с помощью стандартизированного и валидированного опросника PHQ-8, который состоит из восьми из девяти критериев, на которых основан диагноз депрессивных нарушений DSM-IV³⁶. Показатели по каждому пункту суммируют с получением общего показателя от 0 (отсутствие депрессивных симптомов) до 24 баллов (тяжелая депрессия) с 2-недельным периодом оценки.

10.3.2.10 Числовая шкала оценки боли (боль согласно NRS)

Общую сообщаемую пациентом боль определяли с помощью 11-балльной NRS (0 означает отсутствие боли; 10 означает самую сильную боль, которую можно себе представить) с 1-недельным периодом оценки.

10.3.3 Сообщаемые пациентом концепции

PRO дополнительно подразделяли на 5 ключевых сообщаемых пациентом концепций HRQoL (боль, утомляемость, физическое функционирование, настроение/эмоции и HRQoL) и измеряли с применением подхода моделирования с несколькими индикаторами, при котором каждую основную концепцию измеряли с помощью нескольких PRO и категорий PRO (таблицу 10-1). Из 8 категорий, охватываемых SF-36, в ключевых концепциях применяли физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, боль в теле, жизнеспособность и психическое здоровье. LupusQoL также охватывает 8 категорий, из которых в ключевых концепциях использовались физическое здоровье, боль, утомляемость и эмоциональное здоровье.

Таблица 10-1. Концепции и их соответствующие оценки для запланированных анализов

Концепции	Оценка(оценки)
Боль	Боль согласно NRS, боль в теле согласно SF-36, боль согласно LupusQoL
Утомляемость	FACIT-утомляемость, жизнеспособность согласно SF-36, утомляемость согласно LupusQoL
Физическое функционирование	Физическое функционирование согласно SF-36, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, согласно SF-36,

	физическое состояние согласно LupusQoL
Настроение/эмоции	Психическое здоровье согласно SF-36, эмоциональное здоровье согласно PHQ-8, LupusQoL
HRQoL	EQ-5D-5L, EQ-5D VAS

EQ-5D-5L: EuroQoL в 5 категориях по 5 уровням; EQ-5D VAS: европейская визуально-аналоговая шкала в 5 категориях для оценки качества жизни; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания-устоляемость; HRQoL: качество жизни, связанное со здоровьем; LupusQoL: Качество жизни при волчанке; NRS: числовая шкала оценки боли; PHQ-8: шкала депрессии по опроснику здоровья пациента из восьми пунктов; PRO: сообщаемые пациентами исходы; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

10.3.4 *Анализы*

Для оценки прямых и косвенных эффектов клинических переменных и переменных PRO применяли путь анализ моделирования структурными уравнениями (SEM). Сначала анализы проводили в каждом испытании отдельно, и они включали только пациентов в группах 300 мг и плацебо. TULIP-1 включало группу 150 мг анифролумаба, которая не была включена в данный анализ. Если бы результаты были схожими в каждом испытании, то результаты этих двух испытаний должны были быть объединены. Анализы проводили с использованием данных на исходном уровне и в недели 24 и 52, поскольку эти три момента времени включали все представляющие интерес PRO. Все анализы SEM проводили с помощью Mplus версии 8.4 (Muthen & Muthen, Лос-Анджелес, Калифорния).

10.3.5 *Гипотетическая модель*

На **фиг. 11** представлена гипотетическая модель, которая легла в основу настоящего анализа. Предполагалось, что после исходного уровня лечение оказывает непосредственные эффекты в отношении клинических оценок ответов согласно BICLA, BILAG-2004 и SLEDAI-2K и, согласно ожиданиям, должно привести к снижению дозы глюкокортикоидов. Кроме того, предполагалась корреляция (двусторонняя стрелка) между клиническими показателями и снижением дозы глюкокортикоидов, так что, если лечение приводит к ответу согласно BICLA и улучшению оценки согласно SLEDAI-2K/BILAG-2004, это также должно быть связано со снижением дозы глюкокортикоидов.

В данной модели ожидалось, что клинические оценки и снижение дозы глюкокортикоидов непосредственно повлияют на боль. То есть, если бы лечение

подействовало так, как и ожидалось, оно привело бы к улучшению клинических оценок и снижению дозы глюкокортикоидов, что привело бы к уменьшению сообщаемой пациентами боли. С уменьшением сообщаемой пациентами боли будет иметь место уменьшение утомляемости и улучшение физической функции. При меньшей утомляемости и улучшении физического функционирования авторы ожидали увидеть улучшение настроения и, в конечном итоге, улучшение HRQoL (фиг. 11).

Данная модель применима к визитам после исходного уровня в недели 24 и 52 для изучения дифференциальных эффектов лечения. Модель или анализ данных на исходном уровне не представлены, поскольку на исходном уровне не наблюдается эффект лечения. Для оценки соответствия гипотетической модели наблюдаемым данным применяли четыре критерия согласия (хи-квадрат модели с ее степенями свободы и *P*-значением, индекс сравнительного соответствия [CFI]⁵⁰, среднеквадратичная ошибка аппроксимации [RMSEA]⁵¹ и стандартизированный среднеквадратичный остаток [SRMR]).

10.4 РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в модель включили 726 пациентов: 364 из TULIP-1 и 362 из TULIP-2. Из данных 726 пациентов 366 получали плацебо (184 в TULIP-1, 182 в TULIP-2) и 360 получали 300 мг анифролумаба (180 пациентов в каждом испытании). Объединенные демографические данные и клинические характеристики пациентов в целом были сбалансированы по группам лечения (300 мг анифролумаба и плацебо) как в отдельных испытаниях, так и в объединенных данных от пациентов (таблица 10-2). В группах анифролумаба и плацебо на исходном уровне 80,8% и 83,1% пациентов соответственно получали глюкокортикоиды, и 52,8% и 50,5% получали 10 мг/сутки или больше глюкокортикоидов.

Таблица 10-2. Демографические и клинические характеристики пациентов на исходном уровне в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Плацебо (n=366)	Анифролумаб, 300 мг (n=360)
Возраст, среднее значение (SD), лет	41,0 (11,9)	42,6 (12,0)
Женщины, n (%)	341 (93,2)	333 (92,5)
Раса, ^a n (%)		
Европеоидная	244 (66,7)	235 (65,3)
Монголоидная	35 (9,6)	41 (11,4)
Негроидная/афроамериканец	48 (13,1)	46 (12,8)

Другое	31 (8,5)	30 (8,3)
Вес, среднее значение (SD), кг	73,47 (19,62)	72,83 (18,38)
BMI, среднее значение (SD)	27,82 (6,87)	27,47 (6,761)
Время от постановки диагноза SLE до рандомизации, медианное значение (диапазон), месяцев	78,5 (4–503)	91,0 (0–555)
1 или более А согласно BILAG-2004, n (%)	179 (48,9)	174 (48,3)
Отсутствие А согласно BILAG-2004 и 2 или более В согласно BILAG-2004, n (%)	162 (44,3)	170 (47,2)
Общий показатель согласно SLEDAI-2K, среднее значение (SD)	11,5 (3,7)	11,4 (3,8)
10 или более согласно SLEDAI-2K, n (%)	266 (72,7)	254 (70,6)
Показатель PGA, среднее значение (SD)	1,8 (0,4)	1,8 (0,4)
Показатель активности CLASI, среднее значение (SD)	7,8 (7,2)	8,4 (7,6)
Количество припухших суставов, среднее значение (SD)	7,2 (5,7)	6,8 (5,8)
Количество болезненных суставов, среднее значение (SD)	10,8 (7,5)	10,3 (7,4)
Показатель SDI, среднее значение (SD)	0,6 (0,9)	0,6 (1,0)
Средство лечения SLE на исходном уровне, n (%)		
Глюкокортикоиды ^b	304 (83,1)	291 (80,8)
Глюкокортикоиды ^b , 10 мг/сутки или больше	185 (50,5)	190 (52,8)
Противомаларийные средства	267 (73,0)	243 (67,5)
Иммунодепрессант	177 (48,4)	173 (48,1)

BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки, 2004; BMI: индекс массы тела; CLASI: индекс распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки; PGA: общая оценка врачом; SD: стандартное отклонение; SDI: индекс

повреждения согласно Международной организации сотрудничества клиник по системной волчанке/Американской коллегии ревматологов; SLE: системная красная волчанка; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания SLE, 2000.

^aДанные о расовой принадлежности отсутствовали у 16 пациентов в TULIP-2 (по 8 в группах анифролумаба и плацебо). ^bГлюкокортикоиды включают преднизон или его эквивалент.

Гипотетическая модель имела приемлемое соответствие с данными для каждого испытания в отдельности, согласовывалась по обоим испытаниям и моментам времени и имела приемлемый размер в соответствии с оценками CFI, RMSEA и SRMR (CFI варьировал в диапазоне от 0,931 до 0,953; RMSEA варьировала в диапазоне от 0,065 до 0,087; SRMR варьировал в диапазоне от 0,036 до 0,049). Кроме того, взаимосвязи между конструкциями были согласованными в разных испытаниях и в разные моменты времени. Поэтому для данных анализов результаты испытаний TULIP были объединены. В случае объединенных анализов статистика соответствия имела приемлемый размер для моделей с использованием данных в недели 24 и 52, которые включали ответ согласно BICLA и число случаев постепенного снижения дозы глюкокортикоидов, а также ответ согласно BICLA и процентное изменение дозы глюкокортикоидов (таблица 10-3). RMSEA в неделю 24 была слегка повышена (предпочтительное значение 0,08 или меньше) по сравнению с CFI и SRMR, оба из которых указывали на хорошее соответствие (таблица 10-3).

Таблица 10-3. Статистика критерия соответствия в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

Статистика соответствия:	Ответ согласно BICLA и число случаев снижения дозы глюкокортикоидов		Ответ согласно BICLA и процентное уменьшение дозы глюкокортикоидов	
	Неделя 24	Неделя 52	Неделя 24	Неделя 52
Хи-квадрат (df)	613,245 (103)***	453,319 (103)***	616,229 (103)***	446,752 (103)***
CFI ^a	0,936	0,949	0,936	0,951
RMSEA ^b	0,083	0,068	0,083	0,068
90% CI для RMSEA	0,076–0,089	0,062–0,075	0,077–0,089	0,061–0,074
SRMR ^c	0,039	0,035	0,039	0,034

*** $P \leq 0,001$

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BILAG); CFI: индекс сравнительного соответствия; df: степени свободы; RMSEA: среднеквадратичная ошибка аппроксимации SRMR: стандартизированный среднеквадратичный остаток.

^a*Обычно предпочтительное значение CFI 0,9 или больше либо 0,95*

^b*Обычно предпочтительное значение RMSEA 0,08 или меньше*

^c*Обычно предпочтительное значение SRMR 0,10 или меньше*

Для более сложных моделей CFI может быть меньшим, а RMSEA может быть большей, чем для более простых моделей и с большими размерами выборки.

В **таблице 10-4** представлены полученные с помощью модели средние значения (SD) показателей PRO, число случаев снижения дозы глюкокортикоидов и процентное изменение относительного исходного уровня дозы глюкокортикоидов на исходном уровне (только PRO) в неделю 24 и неделю 52. Наибольшие различия в показателях PRO наблюдались между исходным уровнем и неделей 24, при этом с недели 24 до недели 52 наблюдалось лишь небольшое изменение в сторону возрастания для PRO.

Таблица 10-4. Полученные с помощью модели средние значения показателей для PRO на исходном уровне, а также в недели 24 и 52 в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

N=726	Исходный уровень	Неделя 24	Неделя 52
Боль, среднее значение (SD)			
Боль согласно NRS	5,5 (2,4)	4,4 (2,6)	4,2 (2,6)
Физическая боль согласно SF-36	43,9 (22,0)	54,3 (24,5)	55,1 (24,0)
Боль согласно LupusQoL	52,0 (28,8)	64,6 (27,4)	65,8 (26,1)
Утомляемость, среднее значение (SD)			
FACIT-F	25,8 (12,1)	30,8 (12,9)	31,2 (12,8)
Жизнеспособность согласно SF-36	38,1 (21,2)	46,2 (23,1)	46,6 (23,3)
Утомляемость согласно LupusQoL	48,3 (26,5)	58,0 (27,1)	58,2 (27,1)

Физическое функционирование, среднее значение (SD)			
Физическое функционирование согласно SF-36	51,5 (26,6)	61,8 (26,0)	63,4 (25,9)
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, согласно SF-36	44,8 (25,9)	55,5 (26,5)	57,0 (26,0)
Физическое здоровье согласно LupusQoL	53,8 (25,7)	63,3 (25,2)	64,0 (24,6)
Настроение/эмоции, среднее значение (SD)			
Психическое здоровье согласно SF-36	62,4 (21,0)	65,0 (21,6)	66,4 (21,4)
PHQ-8	9,7 (6,2)	7,9 (6,0)	7,8 (6,0)
Эмоциональное здоровье согласно LupusQoL	65,9 (24,8)	72,1 (23,6)	73,2 (23,6)
HRQoL, среднее значение (SD)			
EQ-5D-5L	0,6 (0,2)	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)
EQ-5D VAS	55,6 (20,8)	63,8 (21,0)	64,7 (21,3)
Число случаев снижения дозы глюкокортикоидов, n, среднее значение (SD)		1,1 (1,5)	2,0 (2,2)
Доза глюкокортикоидов, мг/сутки, изменение относительно исходного уровня, %		-20,0 (44,2)	-22,6 (52,1)

EQ-5D VAS: европейская визуально-аналоговая шкала в 5 категориях для оценки качества жизни; EQ-5D-5L: EuroQol в 5 категориях по 5 уровням; FACIT-F: Функциональная оценка терапии хронического заболевания-устоляемость; HRQoL: качество жизни, связанное со здоровьем; LupusQoL: Качество жизни при волчанке; NRS: числовая шкала оценки боли; PHQ-8: шкала депрессии по опроснику

здоровья пациента из 8 пунктов; PRO: сообщаемые пациентами исходы; SD: стандартное отклонение; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

10.4.1 Связь PRO с ответом согласно BICLA и числом случаев снижения дозы глюкокортикоидов

На **фиг. 12А** представлена модель для объединенных данных в неделю 24, которая включала ответ согласно BICLA и число случаев снижения дозы глюкокортикоидов в период от недели 8 до 24 в качестве клинических оценок. Показаны только значимые пути ($P < 0,05$). Из модели видно, что пациенты в группе анифролумаба с большей вероятностью были восприимчивыми к лечению согласно BICLA и характеризовались большим числом случаев снижения дозы глюкокортикоидов в ходе данного периода. Как ответ согласно BICLA, так и большее число случаев снижения дозы глюкокортикоидов приводили к снижению в отношении сообщаемой пациентами боли.

При уменьшении в отношении боли наблюдалось уменьшение в отношении утомляемости ($\beta = 0,84$), повышение в отношении физического функционирования ($\beta = -0,48$) и улучшение HRQoL ($\beta = -0,58$). При уменьшении в отношении сообщаемой пациентами утомляемости наблюдалось соответствующее улучшение в отношении физического функционирования ($\beta = -0,48$), улучшение в отношении настроения у пациента ($\beta = -1,03$) и улучшение HRQoL ($\beta = -0,42$). При улучшении в отношении физического функционирования пациента наблюдалось улучшение HRQoL ($\beta = 0,33$). Наконец, при улучшении в отношении настроения наблюдалось улучшение HRQoL ($\beta = 0,54$) (**фиг. 12А**).

В неделю 52 некоторые пути не сохраняли значимости, наблюдаемой в неделю 24, в том числе между лечением и числом случаев снижения дозы глюкокортикоидов или между BICLA и числом случаев снижения дозы глюкокортикоидов (**фиг. 12В**). Кроме того, больше не наблюдалось значимых взаимоотношений между HRQoL, физическим функционированием и утомляемостью. Что касается остальных значимых путей, из модели видно, что пациенты, получавшие лечение анифролумабом, с большей вероятностью будут восприимчивыми к лечению согласно BICLA, испытывают меньшую боль, меньшую утомляемость, имеют лучшее физическое функционирование, а также лучшее настроение и HRQoL по сравнению с пациентами в группе плацебо, аналогично неделе 24.

10.4.2 Взаимоотношение PRO с ответом согласно BICLA и процентным изменением дозы глюкокортикоидов

Значимые пути, наблюдаемые в модели авторов в течение недели 24 в объединенных данных, которые включали ответ согласно BICLA и процентное изменение дозы глюкокортикоидов, свидетельствуют, что пациенты в группе анифролумаба с большей

вероятностью были восприимчивыми к лечению согласно BICLA и характеризовались большим снижением дозы глюкокортикоидов от исходного уровня до недели 24 (**фиг. 13А**). Кроме того, корреляция между ответом согласно BICLA и процентным изменением дозы глюкокортикоидов относительно исходного уровня указывает на то, что восприимчивые к лечению согласно BICLA также характеризуются большим снижением дозы глюкокортикоидов в течение данного периода. Как ответ согласно BICLA, так и большее снижение дозы глюкокортикоидов приводили к снижению в отношении сообщаемой пациентами боли.

При уменьшении в отношении боли наблюдалось уменьшение в отношении утомляемости ($\beta=0,84$), повышение в отношении физического функционирования ($\beta=-0,48$) и улучшение HRQoL ($\beta=-0,58$). При уменьшении в отношении сообщаемой пациентами утомляемости наблюдалось соответствующее улучшение в отношении физического функционирования ($\beta=-0,48$), улучшение в отношении настроения у пациента ($\beta=-1,03$) и улучшение HRQoL ($\beta=-0,43$). При улучшении в отношении физического функционирования пациента наблюдалось улучшение HRQoL ($\beta=0,33$). Наконец, при улучшении настроения наблюдается улучшение HRQoL ($\beta=0,55$) (**фиг. 13А**).

В отличие от модели, учитывающей ответ согласно BICLA и число случаев снижения дозы глюкокортикоидов, в неделю 52 имеют место взаимоотношения между лечением и процентным изменением дозы глюкокортикоидов относительно исходного уровня, а также между ответом согласно BICLA и процентным изменением дозы глюкокортикоидов относительно исходного уровня (**фиг. 13В**). Тем не менее, больше не наблюдаются значимые взаимоотношения между HRQoL, физическим функционированием и утомляемостью.

Несмотря на данные различия в значимости путей модели, в неделю 52 модель демонстрирует, что пациенты, получавшие лечение анифролумабом, с большей вероятностью будут восприимчивыми к лечению согласно BICLA, характеризуются большими показателями снижения дозы глюкокортикоидов, испытывают меньшую боль, меньшую утомляемость, имеют лучшее физическое функционирование и лучшее настроение и HRQoL по сравнению с пациентами в группе плацебо (**фиг. 13В**).

10.4.3 Взаимоотношение PRO с BILAG-2004 и SLEDAI-2K

Также оценивали клинические оценки согласно BILAG-2004 и SLEDAI-2K в гипотетической модели авторов в неделю 24 и неделю 52 как по числу случаев снижения дозы глюкокортикоидов, так и по процентному снижению дозы глюкокортикоидов (**фиг. 13А-D**). Результаты модели были почти идентичны результатам, представленным для BICLA (**фиг. 12** и **фиг. 13**), включая значительные косвенные взаимоотношения между

клиническим ответом и меньшей болью, меньшей утомляемостью, лучшим физическим функционированием, а также лучшим настроением и HRQoL у пациентов, получавших лечение анифролумабом, по сравнению с пациентами в группе плацебо (фиг. 14A-D).

10.5 ОБСУЖДЕНИЕ

В данном анализе авторы настоящего изобретения стремились понять взаимоотношение лечения и активности заболевания с HRQoL и симптомами у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени, включенных в испытания TULIP-1 и TULIP-2. Оценка гипотетической модели авторов последовательно показала, что существует причинно-следственный каскад эффектов между лечением анифролумабом, клиническими оценками активности заболевания и несколькими категориями HRQoL. Лечение анифролумабом не оказывало непосредственного эффекта в отношении сообщаемой пациентами боли или сообщаемых пациентами утомляемости, физического функционирования, настроения или HRQoL. Вместо этого лечение анифролумабом посредством своего эффекта в отношении пути IFN типа 1 косвенно влияло на данные переменные посредством своего эффекта на клинические оценки активности заболевания (BICLA, BILAG-2004, SLEDAI-2K и изменения дозы глюкокортикоидов).

Испытания TULIP включали общие и специфические оценки HRQoL согласно SF-36 и LupusQoL, а также дополнительные оценки HRQoL для охвата полной совокупности показателей статуса здоровья пациента, в том числе утомляемости (FACIT-F), боли (боль согласно NRS) и депрессии (PHQ-8). Данные оценки включили в 5 ключевых сообщаемых пациентами концепций в модели авторов для оценки сообщаемой пациентами эффективности анифролумаба. Результаты авторов, заключающиеся в том, что лечение с помощью анифролумаба обеспечивает как уменьшение активности заболевания по оценке врача, так и улучшение в отношении PRO, подчеркивают ценность множественных оценок эффективности лечения, рекомендованных OMERACT.

Измерение непосредственной пользы лечения с помощью PRO у пациентов с SLE в условиях клинического испытания является трудным и сложным. Хорошо известно, что при SLE имеют место как очень плохая корреляция между PRO и индексами активности заболевания, так и несоответствие между оценками активности заболевания пациентом и врачом. Множество факторов, в том числе фоновые лекарственные препараты, применение глюкокортикоидов, обострения и сопутствующие заболевания, может ухудшить ответ на лечение и значительно повлиять на HRQoL. Пациенты в испытаниях TULIP получали стандартную терапию, включая комбинации глюкокортикоидов, иммунодепрессантов и противомаларийных средств, при этом также пытались снизить дозу глюкокортикоидов. К неделе 52 у пациентов было в среднем примерно по 2 попытки снижения дозы

глюкокортикоидов. Кроме того, у 33% пациентов, получавших лечение анифролумабом, и у 43% пациентов в группе плацебо во время испытания имело место одно или несколько обострений. Таким образом, данные факторы, вероятно, будут оказывать влияние на прямую оценку эффекта лечения анифролумабом в отношении PRO. В данных анализах была предпринята попытка установить связи между лечением и PRO с помощью гипотетических моделей непосредственных и косвенных эффектов лечения. Значимые пути, наблюдаемые в неделю 24 и неделю 52, демонстрировали, что пациенты, получавшие лечение анифролумабом, с большей вероятностью будут восприимчивыми к лечению согласно BICLA и характеризуются большим снижением дозы глюкокортикоидов для перорального применения, испытывают меньшую боль, меньшую утомляемость, имеют лучшее физическое функционирование и лучшее настроение и HRQoL по сравнению с пациентами в группе плацебо. Данные результаты позволяют предположить, что лечение анифролумабом является эффективным при уменьшении сообщаемых пациентами симптомов и улучшении HRQoL, хотя данные эффекты моделируются косвенно.

Авторы настоящего изобретения наблюдали потерю некоторых значимых путей в неделю 52 по сравнению с неделей 24 в анализе авторов как ответа согласно BICLA, так и числа случаев снижения дозы глюкокортикоидов. Наиболее значимой была утрата пути между лечением и снижением дозы глюкокортикоидов. Однако между ответом согласно BICLA и болью, настроением, физической функцией и HRQoL оставались значительные косвенные эффекты. Данные различия в значимых путях, вероятно, обусловлены меньшими различиями в средних изменениях в PRO в неделю 24 и 52, чем между исходным уровнем и неделей 24, когда наблюдалось большинство эффектов. Изучение показателей уменьшения дозы глюкокортикоидов для перорального применения с точки зрения процентного изменения относительно исходного уровня давало несколько более надежные результаты в неделю 52. Значимый путь между лечением и процентным изменением дозы глюкокортикоидов, присутствующий в неделю 24, сохранялся в неделю 52 и подтверждает возможность изучения изменений дозы глюкокортикоидов несколькими способами.

Данный анализ имел ограничения. В качестве переменной для процентного изменения дозы глюкокортикоидов относительно исходного уровня для расчетов использовали только информацию о дозе, полученную на исходном уровне и в недели 24 и 52; изменения дозы в разные моменты времени в учет не принимали. Аналогичным образом, при подсчете числа случаев снижения дозы глюкокортикоидов не учитывали какое-либо число случаев повышения дозы, а только число случаев снижения. Тем не менее, измерение изменений в применении глюкокортикоидов с помощью двух разных подходов давало сопоставимые результаты, которые соответствуют ожиданиям относительно механизма действия

анифролумаба, что вселяет уверенность в том, что результаты реальны и значимы. Второе ограничение заключается в том, что не было проведено формального эмпирического теста инвариантности модели для проверки, одинаково ли подходят гипотетические модели для каждого испытания. Однако размер оценок параметров и сопоставимая статистика соответствия, а также согласованность результатов в двух испытаниях вселили в авторов настоящего изобретения уверенность в том, что модели были схожими для популяций обоих испытаний, а объединение результатов испытаний было оправданным.

В заключение необходимо отметить, что исходы PRO в испытаниях TULIP, оцениваемые с помощью гипотетической модели в данных анализах, демонстрируют, что анифролумаб связан со значительными сообщаемыми улучшениями аспектов HRQoL, в том числе боли, утомляемости, настроения и физической функции. Данные преимущества обусловлены непосредственным эффектом лечения с помощью анифролумаба в отношении активности заболевания и снижения дозы глюкокортикоидов. Данные анализы подтверждают применимость учета эффектов лечения в отношении проксимальных клинических оценок и более дистальных оценок симптомов и HRQoL при оценке пользы лечения с точки зрения того, что испытывают пациенты при SLE.

11 ПРИМЕР 6. Достижение состояния низкой активности заболевания при волчанке в ответ на анифролумаб в двух испытаниях фазы 3

11.1 Предпосылки/цель

Состояние низкой активности заболевания при волчанке (LLDAS) является конечной точкой лечения до достижения цели (T2T) в случае SLE. Следовательно, целью лечения SLE является достижение LLDAS. В испытании TULIP-2 (NCT02446899) фазы 3 эффективность анифролумаба, который представляет собой mAb к рецептору IFN I типа, была продемонстрирована с помощью ответа по комплексной оценке волчанки (BICLA) согласно BILAG, и эти результаты подтверждались в TULIP-1 (NCT02446912). Авторы настоящего изобретения исследовали, ассоциировано ли лечение с помощью анифролумаба с повышенным показателем достижения LLDAS в объединенных данных TULIP.

11.2 Способы

TULIP-1/-2 представляли собой рандомизированные плацебо-контролируемые 52-недельные испытания IV анифролумаба (Q4W, 48 недель) у подходящих пациентов, соответствующих критериям ACR 1997 для SLE, с SLE от умеренной до тяжелой степени независимо от стандартной терапии. Объединенные данные для групп 300 мг анифролумаба и плацебо анализировали по моментам времени в отношении достижения LLDAS (определяемого как все из следующего: SLEDAI-2K менее 4 без значительной активности в отношении органов, отсутствие новой активности заболевания, общая оценка

врачом [0–3] менее 1, применение преднизона или его эквивалента менее 7,5 мг/сутки и хорошая переносимость приема стандартных доз иммунодепрессантов). Время до достижения впервые LLDAS между группами лечения сравнивали с помощью регрессионной модели Кокса, при этом ответы сравнивали с помощью логистической регрессии. Все P-значения являются номинальными.

11.3 Результаты

В независимом от группы лечения анализе у 114 (13,9%) пациентов достигалось LLDAS в неделю 52. Из данных пациентов 102 (89,5%) также были восприимчивыми к лечению согласно BICLA (анализ включал группу 150 мг анифролумаба в TULIP-1). Среди 318 восприимчивых к лечению согласно BICLA у 102 (32,0%) в неделю 52 достигалось LLDAS, что указывает на то, что достижение LLDAS было маловероятно без ответа согласно BICLA. Параметр достижения LLDAS увеличивался на протяжении 52-недельного испытания, и оно достигалось раньше при приеме 300 мг анифролумаба, чем при плацебо (**фиг. 15**) (время до первого LLDAS, HR 1,76, 95% CI 1,35–2,30, $P < 0,001$). В неделю 52 у 17,5% пациентов, получавших лечение анифролумабом, и у 10,6% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось LLDAS (OR 1,8, 95% CI 1,2–2,8, $P = 0,008$). Больше совокупное время ($P < 0,001$) и больший процент времени ($P < 0,001$) провели в LLDAS пациенты, получавшие анифролумаб, нежели плацебо, а совокупное время при пороговых значениях LLDAS 20% или больше (OR 1,8, 95% CI 1,2–2,7, $P = 0,004$) и 50% или больше (OR 1,9, 95% CI 1,0–3,4, $P = 0,035$) свидетельствовало в пользу анифролумаба. Пациенты, получавшие лечение анифролумабом, с большей вероятностью находились в устойчивом LLDAS в течение 3 или более последовательных визитов (18,6% по сравнению с 12,5%, OR 1,6, 95% CI 1,1–2,4, $P = 0,024$), 5 или более последовательных визитов (11,2% по сравнению с 7,7%, OR 1,5, 95% CI 0,9–2,6, $P = 0,106$) или 7 или более последовательных визитов (6,8% по сравнению с 2,7%, OR 2,6, 95% CI 1,2–5,6, $P = 0,014$).

11.4 Вывод

Авторы настоящего изобретения демонстрируют, что LLDAS является достижимой конечной точкой T2T в клинических испытаниях. Неожиданно, хотя LLDAS более строго, чем BICLA, было показано, что достижение LLDAS во многом совпадает с ответом согласно BICLA после лечения анифролумабом. Лечение анифролумабом также неожиданно было ассоциировано с более ранним, более частым, более длительным и устойчивым достижением LLDAS у пациентов с SLE.

12 ПРИМЕР 7. Исследование расхождений в исходах согласно BICLA и SRI(4) в испытании анифролумаба TULIP-1 с применением данных, полученных в ходе трех испытаний анифролумаба фазы 2/3

12.1 Введение

Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело к рецептору интерферона I типа, которое было исследовано у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени в испытании MUSE фазы 2b, а затем в 2 испытаниях фазы 3, TULIP-1 и TULIP-2¹⁹⁻²¹. В данных испытаниях ответы оценивали с применением комбинированных индексов как BICLA, так и SRI(4)¹⁹⁻²¹. Исход, основанный на SRI(4), был основной конечной точкой в MUSE, и, учитывая надежные исходы, он был изначально выбран в качестве первичной конечной точки как для TULIP-1, так и для TULIP-2. BICLA, вторичная конечная точка, которая также обеспечивала надежные исходы в MUSE и TULIP-1, впоследствии была назначена первичной конечной точкой в TULIP-2 до демаскирования набора данных TULIP-2²². В TULIP-2 300 мг анифролумаба демонстрировала статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо, измеренное по ответам как согласно BICLA, так и согласно SRI(4) в неделю 52; аналогичные результаты наблюдали и в MUSE¹⁹⁻²². В TULIP-1 эффект 300 мг анифролумаба, оказываемый в отношении ответа согласно BICLA, был схож по величине с эффектом, наблюдаемым в TULIP-2 и MUSE; однако разница в лечении анифролумабом и плацебо при применении SRI(4) не достигала статистической значимости, как это наблюдалось в MUSE и TULIP-2.

Хотя как BICLA, так и SRI(4) позволяют оценить клинически значимые элементы общей активности заболевания SLE, признано, что различия в их основных метрических свойствах делают возможным непоследовательную классификацию ответа конкретного пациента с помощью таких оценок исхода. Индекс BILAG-2004, на котором основана BICLA, классифицирует каждое проявление в зависимости от степени тяжести и намерения врача проводить лечение; он также фиксирует постепенное клинически значимое улучшение или ухудшение. Наоборот, SLEDAI-2K, на котором основан SRI(4), состоит из дихотомической оценки (присутствия или отсутствия) каждого проявления, независимого от степени тяжести, и присваивает индивидуальные пункты с отдельным количеством баллов, что приводит к дифференциальным значениям веса элементов SLEDAI-2K. Для того, чтобы стать восприимчивым к лечению согласно BICLA, у пациента должно быть по меньшей мере частичное улучшение по всем тяжелым (A по BILAG-2004) или умеренным (B по BILAG-2004) клиническим проявлениям, проявляющимся на исходном уровне, тогда как для того, чтобы быть восприимчивым к лечению согласно SRI(4), у пациента необходима полная регрессия достаточного количества проявлений, проявляющихся на исходном уровне, для уменьшения общего показателя согласно SLEDAI-2K на 4 балла или больше.

Для понимания отсутствия статистически значимой разницы в лечении согласно SRI(4) с помощью анифролумаба в испытании TULIP-1 авторы настоящего изобретения

исследовали соответствие исходов согласно BICLA и SRI(4) для каждого пациента в испытаниях TULIP-1 и TULIP-2, а также в испытании MUSE.

12.2 Пациенты и способы

12.2.1 Пациенты и схема исследования

Подробные способы для TULIP-1, TULIP-2 и MUSE были описаны ранее, в том числе схема исследования, критерии включения и исключения, а также распределение пациентов¹⁹⁻²¹. TULIP-1, TULIP-2 и MUSE представляли собой рандомизированные двойные слепые 52-недельные испытания у взрослых пациентов с положительной по аутоантителам SLE от умеренной до тяжелой степени независимо от стандартной терапии. В TULIP-1, TULIP-2 и MUSE оценивали 300 мг анифролумаба. Также в TULIP-1 и MUSE соответственно проводили оценку групп 150 мг и 1000 мг анифролумаба. В данном случае анализировали данные от пациентов, получавших целевую дозу 300 мг анифролумаба (внутривенно, каждые 4 недели в течение 48 недель) или плацебо.

В TULIP-1 и TULIP-2 попытка снизить дозу глюкокортикоидов для перорального применения до целевого уровня 7,5 мг/сутки или меньше (преднизона или его эквивалента) была обязательной с недели 8 до недели 40 для пациентов, получавших 10 мг/сутки или больше глюкокортикоидов для перорального применения на исходном уровне, и снижение дозы считали устойчивым, если оно сохранялось с недели 40 до недели 52. В MUSE снижение дозы глюкокортикоидов для перорального применения поощрялось для всех пациентов, но оставалось на усмотрении исследователей.

12.2.2 Конечные точки BICLA и SRI(4)

Испытания TULIP-1, TULIP-2 и MUSE включали анализы ответов согласно BICLA и SRI(4) в неделю 52. Ответ согласно BICLA определяли как все из следующего: снижение показателей по категории А согласно BILAG-2004 на исходном уровне до В/С/D и всех показателей по категории В до С/D, а также отсутствие ухудшения в других системах органов согласно BILAG-2004, которое определяли как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или больше или 2 новые оценки по категории В согласно BILAG-2004 или больше, отсутствие повышения оценки согласно SLEDAI-2K (относительно исходного уровня), отсутствие повышения общей оценки врачом (PGA) (на 0,3 балла или больше относительно исходного уровня), отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений, а также отсутствие прекращения приема исследуемого продукта. Ответ согласно SRI(4) определяли как все из следующего: снижение SLEDAI-2K на 4 балла или больше, меньше 1 нового показателя по категории А согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или меньше 2 новых показателей по категории В согласно BILAG-2004 для оценки

повреждения органов, отсутствие повышения PGA (на 0,3 балла или меньше относительно исходного уровня); отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений и отсутствие прекращения лечения исследуемым продуктом.

12.2.3 Оценка соответствия исходов согласно BICLA и SRI(4)

В TULIP-1, TULIP-2 и MUSE оценки статуса восприимчивого к лечению согласно BICLA и SRI(4) в неделю 52 проводили для всех пациентов, которые получали 300 мг анифролумаба или плацебо. Пациентов группировали по отношению соответствия исходов согласно BICLA и SRI(4). Подгруппы с соответствием включали пациентов, которые были восприимчивыми к лечению как согласно BICLA, так и согласно SRI(4) (“дважды” восприимчивые к лечению), или пациентов, которые были невосприимчивыми к лечению как согласно BICLA, так и согласно SRI(4). Подгруппы с несоответствием включали пациентов, которые были невосприимчивыми к лечению согласно BICLA и восприимчивыми к лечению согласно SRI(4) или восприимчивыми к лечению согласно BICLA и невосприимчивыми к лечению согласно SRI(4).

Подгруппы с соответствием и несоответствием дополнительно оценивали в отношении демографических и клинических характеристик на исходном уровне, снижению дозы глюкокортикоидов в ходе испытания и ответам от исходного уровня до недели 52 в категориях BILAG-2004 и SLEDAI-2K для оценки повреждения органов. Также оценивали изменения количества суставов от исходного уровня до недели 52.

12.2.4 Статистические анализы

Доля (и соответствующие различия в лечении, 95% доверительные интервалы [CI] и номинальные P-значения) пациентов, достигавших двойного ответа согласно BICLA и SRI(4) в группе анифролумаба, сравнивали с долей в группе плацебо с помощью подхода на основе метода Кокрана-Мантеля-Хэнзеля (CMH), контролирующего факторы стратификации (показатель согласно SLEDAI-2K при скрининге [менее 10 по сравнению с 10 или более], суточная доза глюкокортикоидов в день 1 [менее 10 мг/сутки по сравнению с 10 мг/сутки или более] и статус профиля экспрессии генов интерферона I типа при скрининге [высокий или низкий]) (18). В каждом исследовании в качестве критериев согласия между ответами согласно BICLA и SRI(4) применяли процент согласия и коэффициент каппа Коэна. Процент согласия рассчитывали как количество показателей согласия, деленное на общее количество показателей (процент согласия в MUSE был основан на всех пациентах с 1 показателем A или B согласно BILAG-2004 или больше на исходном уровне). Коэффициент каппа Коэна (κ , определяемый как величина, на которую наблюдаемое согласие превышает ожидаемое только случайно, разделенная на

теоретический максимум [19]) применяли для оценки степени соответствия/надежности между двумя конечными точками, где $k < 0$ означает “отсутствие согласия”, $k = 0-0,20$ означает “небольшую степень согласия”, $k = 0,21-0,40$ означает “удовлетворительное согласие”, $k = 0,41-0,60$ означает “умеренное согласие”, $k = 0,61-0,80$ означает “существенное согласие”, а $k = 0,81-1,0$ означает “полное согласие” (20).

12.3 Результаты

12.3.1 Пациенты

Оценивали группы 300 мг анифролумаба и плацебо в TULIP-1 (анифролумаб, $n=180$; плацебо, $n=184$), TULIP-2 (анифролумаб, $n=180$; плацебо, $n=182$) и MUSE (анифролумаб, $n=99$; плацебо, $n=102$). Демографические данные и клинические характеристики пациентов в целом были сбалансированы по группам лечения как в рамках отдельных испытаний, так и при сравнении групп лечения между TULIP-1, TULIP-2 и MUSE (таблица 12-1). Большинство пациентов (больше 91% во всех группах) составляли женщины. На исходном уровне средние показатели согласно SLEDAI-2K варьировали от 10,7 до 11,5, и примерно половина всех групп лечения характеризовалась оценкой А согласно BILAG-2004, равную 1 или больше (45,0%–52,5%). В общей сложности 78,3%–86,3% пациентов получали глюкокортикоиды для перорального применения в любой дозе, 45,6%–62,7% получали глюкокортикоиды в дозе 10 мг/сутки или больше преднизона или его эквивалента, и 45,1%–53,5% получали иммунодепрессанты.

Таблица 12-1. Демографические данные и клинические характеристики пациентов на сходном уровне в испытаниях MUSE, TULIP-1 и TULIP-2

	TULIP-1		TULIP-2		MUSE	
	Плацебо ($n=184$)	Анифролу маб, 300 мг ($n=180$)	Плацебо ($n=182$)	Анифролу маб, 300 мг ($n=180$)	Плацебо ($n=102$)	Анифролу маб, 300 мг ($n=99$)
Возраст, среднее значение (SD), лет	41,0 (12,3)	42,0 (12,0)	41,1 (11,5)	43,1 (12,0)	39,3 (12,9)	39,1 (11,9)
Женщины, n (%)	171 (92,9)	165 (91,7)	170 (93,4)	168 (93,3)	93 (91,2)	93 (93,9)
Раса, n (%)						
Европеоидная	137 (74,5)	125 (69,4)	107 (58,8)	110 (61,1)	41 (40,2)	35 (35,4)
Негроидная/афроамериканец	23 (12,5)	11 (6,1)	30 (16,5)	30 (16,7)	13 (12,7)	3 (3,0)
Монголоидная	5 (2,7)	15 (8,3)	12 (6,6)	15 (8,3)	36 (35,3)	38 (38,4)

Другое	19 (10,3)					
Время от постановки диагноза SLE до рандомизации, медианное значение (диапазон), месяцев	79,5 (4–503)	88,0 (0–450)	78,0 (6–494)	94,5 (6–555)	65,8 (6,9–404)	71,4 (7,1–361)
Статус IFNGS при скрининге, n (%)	151 (82,1)	148 (82,2)	151 (83,0)	150 (83,3)	76 (74,5)	75 (75,8)
Верхний		32 (17,8)	31 (17,0)	30 (16,7)	26 (25,5)	24 (24,2)
Нижний	33 (17,9)					
1 или больше А согласно BILAG-2004, n (%)	84 (45,7)	93 (51,7)	95 (52,2)	81 (45,0)	49 (48,0)	52 (52,5)
Отсутствие А согласно BILAG-2004 и 2 или больше В согласно BILAG-2004, n (%)	84 (45,7)	79 (43,9)	78 (42,9)	91 (50,6)	48 (47,1)	41 (41,4)
Общий показатель согласно SLEDAI-2К, среднее значение (SD)	11,5 (3,5)	11,3 (4,0)	11,5 (3,9)	11,4 (3,6)	11,1 (4,4)	10,7 (3,7)
10 или больше согласно SLEDAI-2К, n (%)	135 (73,4)	125 (69,4)	131 (72,0)	129 (71,7)	61 (59,8)	59 (59,6)
Показатель PGA, среднее значение (SD)	1,8 (0,4)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)	1,7 (0,4)	1,8 (0,4)	1,9 (0,4)

Показатель активности CLASI, среднее значение (SD)	8,1 (6,7)	8,5 (7,3)	7,6 (7,8)	8,3 (7,9)	6,7 (5,1)	7,5 (6,3)
Количество припухших суставов,^a среднее значение (SD)	7,0 (4,8)	7,4 (5,8)	7,4 (6,6)	6,2 (5,7)	8,3 (6,4)	8,6 (6,0)
Количество болезненных суставов,^a среднее значение (SD)	10,6 (7,2)	11,7 (7,5)	11,0 (7,9)	9,0 (7,1)	10,5 (7,4)	12,2 (7,1)
Показатель SDI, среднее значение (SD)	0,6 (1,0)	0,7 (1,2)	0,5 (0,8)	0,5 (0,9)	0,7 (1,2)	0,7 (1,0)
Средства лечения SLE на исходном уровне, n (%)	153					
GC ^b	(83,2)					
GC 10 мг/сутки или больше	102 (55,4)	150 (83,3)	151 (83,0)	141 (78,3)	88 (86,3)	79 (79,8)
Противомаларийные средства	134 (72,8)	103 (57,2)	83 (45,6)	87 (48,3)	64 (62,7)	55 (55,6)
Иммунодепрессанты ^c	91 (49,5)	124 (68,9)	133 (73,1)	119 (66,1)	75 (73,5)	76 (76,8)
		85 (47,2)	86 (47,3)	88 (48,9)	46 (45,1)	53 (53,5)

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

^aКоличество суставов основывалось на 28 суставах. ^bПреднизон или его эквивалент. ^cИммунодепрессанты: азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловая кислота и мизорибин.

12.3.2 Соответствие согласно BICLA и SRI(4)

Соответствие статуса восприимчивого к лечению согласно BICLA и SRI(4) в неделю 52 для пациентов в TULIP-1, TULIP-2 и MUSE вкратце представлено на **фиг. 16**. В трех испытаниях 85,4% (TULIP-1), 83,7% (TULIP-2) и 78,0% (MUSE) пациентов имели исходы, соответствующие согласно BICLA и SRI(4). Анализ с применением каппа Коэна продемонстрировал существенное согласие между исходами (TULIP-1 и TULIP-2: $\kappa=0,7$, номинальное $P<0,001$; MUSE: $\kappa=0,6$, номинальное $P<0,001$).

В TULIP-1 доли пациентов, которые были восприимчивыми к лечению как согласно BICLA, так и согласно SRI(4) (“дважды” восприимчивые к лечению), составляли 42,2% для группы анифролумаба и 27,7% для группы плацебо (**фиг. 16**). Эта разница в лечении была статистически значимой (14,3%; 95% CI: 4,6, 24,0; номинальное $P=0,004$) и согласовывалась со значениями разницы, наблюдаемыми в TULIP-2 (анифролумаб 43,3%, плацебо 26,4%; разница: 16,9%; 95% CI: 7,2, 26,7; номинальное $P<0,001$) и в MUSE (анифролумаб 48,5%, плацебо 20,8%, разница, 27,7%; 95% CI: 15,7, 41,5; номинальное $P<0,001$).

12.3.3 Несоответствие согласно BICLA и SRI(4)

Меньшие доли пациентов в каждом исследовании имели несоответствующие согласно BICLA и SRI(4) исходы (**фиг. 16**). В TULIP-2 и MUSE паттерны несоответствия в целом были схожими среди групп лечения. Однако в TULIP-1 одним из ключевых результатов данного анализа было то, что невосприимчивыми к лечению согласно BICLA/SRI(4) было больше пациентов в группе плацебо ($n=28$, 15,2%), нежели в группе 300 мг анифролумаба ($n=12$, 6,7%); таким образом, группа плацебо обеспечивала снижение общего эффекта лечения согласно SRI(4) в ходе исследования на -8,5 процентных балла. Данная подгруппа, составляющая 11,0% ($n=40$) от общей популяции TULIP-1, нуждалась в дополнительном изучении.

12.3.4 Демографические данные, клинические характеристики и применение глюкокортикоидов в подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1

Демографические данные пациентов были схожими в подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) по сравнению с подгруппами по соответствию и общей популяцией TULIP-1 (**таблица 12-2**). В TULIP-1 более высокая доля пациентов, получавших плацебо, по сравнению с анифролумабом, была из Восточной Европы (38,0% в сравнении с 28,9%). Это было наиболее заметно в подгруппе

невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4), где наблюдался больший дисбаланс на исходном уровне, составляющий почти 29 процентных баллов (53,6% в группе плацебо по сравнению с 25,0% в группе анифролумаба).

Таблица 12-2. Демографические данные пациентов на исходном уровне в TULIP-1, общие и стратифицированные в отношении соответствия согласно BICLA/SRI(4)

	Соответствующие исходы				Несоответствующие исходы				Все пациенты	
	BICLA-/SRI(4))–		BICLA+/SRI (4)+		BICLA+/SRI(4)–		BICLA-/SRI (4)+			
	Плацебо (n=101)	Анифролумаб, 300 мг (n=83)	Плацебо (n=51)	Анифролумаб, 300 мг (n=76)	Плацебо (n=44)	Анифролумаб, 300 мг (n=9)	Плацебо (n=28)	Анифролумаб, 300 мг (n=12)	Плацебо (n=184)	Анифролумаб, 300 мг (n=180)
Средний возраст, лет (SD)	39,1 (12,5)	41,8 (11,2)	43,5 (11,2)	41,7 (12,3)	31,8 (14,8)	50,4 (12,8)	44,3 (11,8)	38,9 (13,7)	41,0 (12,3)	42,0 (12,0)
Женщины, n (%)	92 (91,1)	75 (90,4)	47 (92,2)	71 (93,4)	4 (100)	8 (88,9)	28 (100)	11 (91,7)	171 (92,9)	165 (91,7)
Раса										
Европейская	72 (71,3)	56 (67,5)	41 (80,4)	55 (72,4)	2 (50,0)	6 (66,7)	22 (78,6)	8 (66,7)	137 (74,5)	125 (69,4)
Негроидная/афроамериканская	13 (12,9)	15 (18,1)	6 (11,8)	11 (14,5)	1 (25,0)	2 (22,2)	3 (10,7)	1 (8,3)	23 (12,5)	29 (16,1)

Монго-лоидная	3 (3,0)	6 (7,2)	1 (2,0)	4 (5,3)	0	1 (11,1)	1 (3,6)	0	5 (2,7)	11 (6,1)
Другое	12 (11,9)	6 (7,2)	3 (5,9)	6 (7,9)	1 (25,0)	0	2 (7,1)	3 (25,0)	18 (9,8)	15 (8,3)
Регион										
Азиатско-Тихоокеанский регион	3 (3,0)	6 (7,2)	2 (3,9)	4 (5,3)	0	1 (11,1)	1 (3,6)	0	6 (3,3)	11 (6,1)
Европа	35 (34,7)	22 (26,5)	26 (51,0)	38 (50,0)	0	1 (11,1)	15 (53,6)	3 (25,0)	76 (41,3)	64 (35,6)
Восточная Европа	31 (30,7)	15 (18,1)	24 (47,1)	33 (43,4)	0	1 (11,1)	15 (53,6)	3 (25,0)	70 (38,0)	52 (28,9)
Западная Европа	4 (4,0)	7 (8,4)	2 (3,9)	5 (6,6)	0	0	0	0	6 (3,3)	12 (6,7)
Латинская Америка	13 (12,9)	6 (7,2)	8 (15,7)	12 (15,8)	1 (25,0)	2 (22,2)	3 (10,7)	4 (33,3)	25 (13,6)	24 (13,3)
США/Канада	47 (46,5)	46 (55,4)	13 (25,5)	20 (26,3)	3 (75,0)	5 (55,6)	9 (32,1)	4 (33,3)	72 (39,1)	75 (41,7)
Остальная часть мира	3 (3,0)	3 (3,6)	2 (3,9)	2 (2,6)	0	0	0	1 (8,3)	5 (2,7)	6 (3,3)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; *BICLA+*: восприимчивый к лечению согласно *BICLA*; *n*: количество

пациентов в анализе; SD: стандартное отклонение; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

BICLA- и SRI(4) – относятся к невосприимчивым к лечению; BICLA+ и SRI(4)+ относятся к восприимчивым к лечению.

В подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1 пациенты в группе плацебо имели на исходном уровне более низкие показатели согласно SLEDAI-2K и меньшее количество затронутых суставов, чем пациенты, получавшие лечение с помощью 300 мг анифролумаба (таблица 12-2). В группе плацебо также была меньшая доля пациентов без показателей А и с 2 или более показателями В согласно BILAG-2004. Эти дисбалансы активности заболевания на исходном уровне в группах лечения не наблюдались ни в одной из других подгрупп TULIP-1, а также ни в одной из подгрупп TULIP-2 (таблица 12-3, таблица 12-4). Поражение органов на исходном уровне представлено в таблице 12-5.

Таблица 12-3. Активность заболевания SLE на исходном уровне в TULIP-1, стратифицированная по ответу согласно BICLA/SRI(4)

Характеристика заболевания на исходном уровне	Соответствующие исходы				Несоответствующие исходы				Все пациенты	
	BICLA-/SRI(4)-		BICLA+/SRI(4)+		BICLA+/SRI(4)-		BICLA-/SRI(4)+			
	Плацебо (n=101)	Анифролумаб 300 мг (n=83)	Плацебо (n=51)	Анифролумаб 300 мг (n=76)	Плацебо (n=4)	Анифролумаб 300 мг (n=9)	Плацебо (n=28)	Анифролумаб 300 мг (n=12)	Плацебо (n=184)	Анифролумаб 300 мг (n=180)
SLEDAI-2K										
Среднее значение (SD)	11,9 (3,9)	11,6 (4,4)	10,9 (3,0)	10,6 (3,1)	8,5 (1,0)	9,9 (1,8)	11,4 (3,0)	15,1 (6,1)	11,5 (3,5)	11,3 (4,0)
10 баллов или более, n (%)	76 (75,2)	60 (72,3)	34 (66,7)	50 (65,8)	1 (25,0)	5 (55,6)	24 (85,7)	10 (83,3)	135 (73,4)	125 (69,4)
BILAG-2004										
Общий показатель, среднее	18,7 (5,9)	20,7 (6,8)	19,6 (4,8)	18,5 (5,2)	16,5 (7,3)	21,6 (6,7)	18,8 (4,6)	20,9 (7,5)	18,9 (5,5)	19,8 (6,3)

значение (SD)										
1 А или более, n (%)	40 (39,6)	42 (50,6)	29 (56,9)	39 (51,3)	3 (75,0)	8 (88,9)	12 (42,9)	4 (33,3)	84 (45,7)	93 (51,7)
Отсутствие А и 2 В или более, n (%)	50 (49,5)	38 (45,8)	20 (39,2)	32 (42,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	14 (50,0)	8 (66,7)	84 (45,7)	79 (43,9)
Средний показатель PGA (SD)	1,84 (0,43)	1,90 (0,40)	1,84 (0,36)	1,82 (0,40)	2,08 (0,26)	2,06 (0,38)	1,82 (0,27)	1,78 (0,40)	1,84 (0,38)	1,87 (0,40)
Количество активных суставов, ^{a,b} среднее значение (SD)	6,8 (5,0)	7,1 (5,8)	5,2 (3,2)	6,6 (5,4)	9,5 (6,4)	9,7 (6,1)	6,2 (4,0)	7,9 (7,1)	6,3 (4,5)	7,1 (5,7)
Количество припухших суставов, ^a среднее значение (SD)	7,4 (5,3)	7,6 (6,0)	6,2 (3,6)	6,8 (5,3)	10,0 (6,8)	9,7 (6,1)	6,8 (4,6)	7,9 (7,1)	7,0 (4,8)	7,4 (5,8)
Количество болезненных суставов, ^a среднее значение (SD)	11,2 (7,8)	12,1 (7,8)	8,6 (5,4)	10,3 (6,5)	15,0 (11,2)	16,0 (8,3)	11,1 (6,6)	13,8 (9,7)	10,6 (7,2)	11,7 (7,5)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки 2004; PGA: общая оценка врачом; SD: стандартное отклонение; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000; SRI(4): индекс ответа на

системную красную волчанку, составляющей 4 или больше. BICLA- и SRI(4) – относятся к невосприимчивым к лечению; BICLA+ и SRI(4)+ относятся к восприимчивым к лечению.

^aКоличество суставов основывалось на 28 суставах. ^bАктивный сустав для расчета SLEDAI-2K определялся как сустав с болезненностью и припухлостью.

Таблица 12-4. Активность заболевания и применение глюкокортикоидов на исходном уровне в TULIP-2, стратифицированная по ответу согласно BICLA/SRI(4)

Характеристика заболевания на исходном уровне	Соответствующие исходы				Несоответствующие исходы			
	BICLA-/SRI(4)		BICLA+/SRI(4)		BICLA+/SRI(4)		BICLA-/SRI(4)	
	-		+)-		+	
	Плацебо (n=105)	Анифролумаб 300 мг (n=72)	Плацебо (n=48)	Анифролумаб 300 мг (n=78)	Плацебо (n=9)	Анифролумаб 300 мг (n=8)	Плацебо (n=20)	Анифролумаб 300 мг (n=22)
SLEDAI-2K								
Среднее значение (SD)	11,6 (4,21)	11,6 (3,79)	11,2 (3,3)	11,1 (3,5)	8,9 (2,47)	9,3 (1,39)	13,1 (3,65)	13,0 (3,83)
10 баллов или более, n (%)	76 (72,4)	50 (69,4)	33 (68,8)	57 (73,1)	3 (33,3)	3 (37,5)	19 (86,4)	19 (95,0)
BILAG-2004								
Общий показатель, среднее значение (SD)	19,0 (5,32)	18,9 (4,18)	19,2 (4,49)	18,9 (5,33)	16,7 (4,92)	17,9 (7,36)	19,6 (4,49)	17,1 (2,35)
1 А или более, n (%)	54 (51,4)	28 (38,9)	25 (52,1)	41 (52,6)	7 (77,8)	4 (50,0)	9 (45,0)	8 (36,4)
Отсутствие А и 2 В или более, n (%)	46 (43,8)	43 (59,7)	20 (41,7)	31 (39,7)	1 (11,1)	3 (37,5)	11 (55,0)	14 (63,6)
Средний показатель PGA (SD)	1,80 (0,38)	1,71 (0,38)	1,69 (0,46)	1,65 (0,46)	1,70 (0,38)	1,81 (0,34)	1,76 (0,33)	1,70 (0,37)

Количество активных суставов, ^{a,b} среднее значение (SD)	7,5 (6,85)	7,0 (6,78)	6,9 (6,19)	4,6 (4,37)	7,4 (7,14)	8,1 (6,31)	5,3 (4,85)	4,0 (3,31)
Количество припухших суставов, ^a среднее значение (SD)	7,9 (6,93)	7,6 (6,71)	7,2 (6,16)	5,1 (4,50)	7,8 (7,50)	8,6 (6,70)	5,5 (4,84)	4,9 (3,94)
Количество болезненных суставов, ^a среднее значение (SD)	11,7 (8,25)	10,5 (7,59)	9,9 (7,24)	7,6 (6,18)	13,4 (8,25)	15,7 (8,40)	8,1 (5,98)	7,0 (6,53)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; *BILAG-2004*: Британская группа по оценке волчанки 2004; *PGA*: общая оценка врачом; *SD*: стандартное отклонение; *SLEDAI-2K*: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000; *SRI(4)*: индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

BICLA- и *SRI(4)* – относятся к невосприимчивым к лечению; *BICLA+* и *SRI(4)+* относятся к восприимчивым к лечению.

^aКоличество суставов основывалось на 28 суставах. ^bПреднизон или его эквивалент.

Таблица 12-5. Поражение органов на исходном уровне в TULIP-1, общее и стратифицированное по ответу согласно BICLA/SRI(4)

Характеристика заболевания на исходном уровне	Соответствующие исходы				Несоответствующие исходы				Все пациенты	
	BICLA-/SRI(4))–		BICLA+/SRI(4))+		BICLA+/SRI(4))–		BICLA-/SRI(4))+			
	Плац	Анифрол	Плац	Анифрол	Плац	Анифрол	Плац	Анифрол	Плац	Анифрол
	ебо	умаб, 300 мг	ебо	умаб, 300 мг	ебо	умаб, 300 мг	ебо	умаб, 300 мг	ебо	умаб, 300 мг
	(n=101)	(n=83)	(n=51)	(n=76)	(n=4)	(n=9)	(n=28)	(n=12)	(n=84)	(n=180)
Участие органов по категориям согласно SLEDAI-2K^a										

Центральная нервная система	1(1,0)	1 (1,2)	0	0	0	0	0	0	1 (8,3)	1 (0,5)	2 (1,1)
Сосудистая	10 (9,9)	9 (10,8)	4 (7,8)	7 (9,2)	0	0	4 (14,3)	2 (16,7)	18 (9,8)	18 (10,0)	
Мышечно-скелетная	98 (97,0)	78 (94,0)	49 (96,1)	70 (92,1)	3 (75,0)	8 (88,9)	28 (100)	11 (91,7)	178 (96,7)	167 (92,8)	
Мочевыделительная	11 (10,9)	10 (12,0)	3 (5,9)	2 (2,6)	0	0	2 (7,1)	3 (25,0)	16 (8,7)	15 (8,3)	
Кожно-слизистая	96 (95,0)	80 (96,4)	50 (98,0)	73 (96,1)	4 (100)	9 (100)	28 (100)	12 (100)	178 (96,7)	174 (96,7)	
Сердечно-сосудистая система	9 (8,9)	9 (10,8)	1 (2,0)	4 (5,3)	0	1 (11,1)	0	2 (16,7)	10 (5,4)	16 (8,9)	
Иммунологическая	68 (67,3)	47 (56,6)	32 (62,7)	49 (64,5)	1 (25,0)	5 (55,6)	17 (60,7)	9 (75,0)	118 (64,1)	110 (61,1)	
Гематологические и лихорадка	17 (16,8)	12 (14,5)	5 (9,8)	6 (7,9)	0	1 (11,1)	0	1 (8,3)	22 (12,0)	20 (11,1)	
Участие органов по категориям согласно ВІЛАГ-2004^а											
Конституциональная	8 (7,9)	7 (8,4)	2 (3,9)	3 (3,9)	0	0	1 (3,6)	0	11 (6,0)	10 (5,6)	
Кожно-слизистая	82 (81,2)	72 (86,7)	45 (88,2)	67 (88,1)	3 (75,0)	9 (100)	28 (100)	12 (100)	158 (85,9)	160 (88,9)	
Нейропсихиатрическая	3 (3,0)	7 (8,4)	0	0	0	0	0	1 (8,3)	3 (1,6)	8 (4,4)	

Мышечно-скелетная	91 (90,1)	76 (91,6)	47 (92,2)	66 (86,8)	3 (75,0)	7 (77,8)	26 (92,9)	10 (83,3)	167 (90,8)	159 (88,3)
Кардио-респираторная	7 (6,9)	8 (9,6)	1 (2,0)	5 (6,6)	0	1 (11,1)	1 (3,6)	2 (16,7)	9 (4,9)	16 (8,9)
Желудочно-кишечная	0	0	0	0	0	0	1 (3,6)	0	1 (0,5)	0
Офтальмологическая	0	0	0	1 (1,3)	0	0	0	0	0	1 (0,6)
Мочевыделительная	10 (9,9)	10 (12,0)	4 (7,8)	2 (2,6)	0	0	1 (3,6)	3 (25,0)	15 (8,2)	15 (8,3)
Гематологическая	0	1 (1,2)	1 (2,0)	0	0	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,6)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки 2004; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

BICLA– и SRI(4) – относятся к невосприимчивым к лечению; BICLA+ и SRI(4)+ относятся к восприимчивым к лечению.

^aПоражение определяется как показатель A или B на исходном уровне.

В подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1 группы плацебо и анифролумаба не различались в отношении долей пациентов, получавших глюкокортикоиды для перорального применения в любой дозе или 10 мг/сутки или больше на исходном уровне. Однако средняя суточная доза глюкокортикоидов на исходном уровне была ниже в группе плацебо, чем в группе анифролумаба, хотя стандартные отклонения были большими (среднее значение [SD]: 9,5 [5,8] мг/сутки по сравнению с 11,6 [5,8] мг/сутки) (**таблица 12-6**). Доля пациентов, достигших снижения дозы глюкокортикоидов до 7,5 мг/сутки или меньше, также была ниже в группе плацебо, чем в группе 300 мг анифролумаба (53,3% по сравнению с 71,4%) (**фиг. 17**). Как и в случае с активностью заболевания, данные значения дисбаланса между группами лечения по степени применения глюкокортикоидов в ходе исследования не наблюдались в подгруппах с соответствием в TULIP-1.

Таблица 12-6. Связанные с SLE средства лечения на исходном уровне в TULIP-1, стратифицированные по ответу согласно BICLA/SRI(4)

	Соответствующие исходы				Несоответствующие исходы				Все пациенты	
	BICLA-/SRI(4)-		BICLA+/SRI(4)+		BICLA+/SRI(4)-		BICLA-/SRI(4)+			
	Плацебо (n=101)	Анифролумаб, 300 мг (n=83)	Плацебо (n=51)	Анифролумаб, 300 мг (n=76)	Плацебо (n=4)	Анифролумаб, 300 мг (n=9)	Плацебо (n=28)	Анифролумаб, 300 мг (n=12)	Плацебо (n=84)	Анифролумаб, 300 мг (n=180)
GC для перорального применения, n (%)	86 (85,1)	68 (81,9)	39 (76,5)	65 (85,5)	4 (100)	7 (77,8)	24 (85,7)	10 (83,3)	153 (83,2)	150 (83,3)
10 мг/сутки или больше, n (%)	57 (56,4)	47 (56,6)	26 (51,0)	44 (57,9)	4 (100)	5 (55,6)	15 (53,6)	7 (58,3)	102 (55,4)	103 (57,2)
Доза, среднее значение (SD), мг/сутки ^c	12,3 (7,7)	14,6 (16,3)	11,9 (8,3)	11,1 (6,3)	17,5 (9,6)	12,9 (7,0)	9,5 (5,8)	11,6 (5,8)	11,9 (7,7)	12,8 (12,0)
Противомаларийные средства, n (%)	76 (75,2)	54 (65,1)	40 (78,4)	54 (71,1)	2 (50,0)	7 (77,8)	16 (57,1)	9 (75,0)	134 (72,8)	124 (68,9)
Иммунодепрессанты, n (%)	54 (53,5)	43 (51,8)	24 (47,1)	30 (39,5)	1 (25,0)	6 (66,7)	12 (42,9)	6 (50,0)	91 (49,5)	85 (47,2)
NSAID, n (%)	20 (19,8)	16 (19,3)	8 (15,7)	9 (11,8)	1 (25,0)	2 (22,2)	6 (21,4)	4 (33,3)	35 (19,0)	31 (17,2)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; GC: глюкокортикоид; NSAID: нестероидное противовоспалительное

лекарственное средство; SD: стандартное отклонение; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

^aGC для перорального применения включают преднизон или его эквивалент.

BICLA⁻ и SRI(4) – относятся к невосприимчивым к лечению; BICLA⁺ и SRI(4)⁺ относятся к восприимчивым к лечению.

12.3.5 Характеристики ответа согласно SRI(4) в подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1

В подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1 большинство (22/28, 78,6%) пациентов в группе плацебо достигали 4-балльного снижения SLEDAI-2K, необходимого для ответа согласно SRI(4), как результата их ответа в отношении артрита (фиг. 18А, таблица 12-7); следует отметить, что у 25,0% (7/28) пациентов в группе плацебо достигалась регрессия только в категории артрита, тогда как ни у одного пациента в группе анифролумаба не было ответов, ограниченных исключительно категорией артрита (таблица 12-7). В группе 300 мг анифролумаба имело место гораздо большее варьирование в улучшениях по категориям, приводящих к ответам согласно SRI(4).

Таблица 12-7. Причины наличия ответа согласно SRI(4) в неделю 52 в TULIP-1 среди невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4)

Категория SLEDAI-2K, n (%)	Невосприимчивые к лечению согласно BICLA/восприимчивые к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1	
	Плацебо (n=28)	Анифролумаб, 300 мг (n=12)
Артрит	22 (78,6)	6 (50,0)
Только артрит	7 (25,0)	0
Артрит + другие пункты	15 (53,6)	6 (50,0)
Сыпь	1 (3,6)	2 (16,7)
Сыпь + другие пункты	1 (3,6)	2 (16,7)
Протеинурия	2 (7,1)	2 (16,7)
Только протеинурия	1 (3,6)	0
Протеинурия + другие пункты	1 (3,6)	2 (16,7)

Изъязвления слизистой оболочки + антитела к dsDNA	0	1 (8,3)
Изъязвления слизистой оболочки + низкий комплемент	1 (3,6)	0
Алопеция + низкий комплемент + лейкопения	0	1 (8,3)
Васкулит + низкий комплемент	1 (3,6)	0
Антитела к dsDNA + низкий комплемент	1 (3,6)	0

Антитела к dsDNA: антитела к двуцепочечной ДНК; BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

В свете вышеизложенных результатов авторы настоящего изобретения определяли количество затронутых суставов у пациентов на исходном уровне, у которых наблюдался ответ в отношении артрита согласно SLEDAI-2K. Среди 22/28 невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в группе плацебо, у которых наблюдался ответ в отношении артрита согласно SLEDAI-2K, у 11 пациентов (50,0%) было менее 6 опухших и менее 6 болезненных суставов на исходном уровне по сравнению с 2/6 (33,3%) пациентами в данной подгруппе (**фиг. 19**). Кроме того, из 22 пациентов в группе плацебо, у которых наблюдался ответ в отношении артрита согласно SLEDAI-2K, 12 получали 10 мг/сутки или больше глюкокортикоидов на исходном уровне, из которых 5 (41,6%) не смогли снизить дозу глюкокортикоидов до 7,5 мг/сутки или меньше. В отличие от этого, из 6 пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, у которых наблюдалась регрессия артрита согласно SLEDAI-2K, ни одному из 4 пациентов, получавших 10 мг/сутки или больше глюкокортикоидов на исходном уровне, не удалось снизить свою дозу глюкокортикоидов до 7,5 мг/сутки или меньше.

12.3.6 Причины отсутствия ответа согласно BICLA в подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1

В подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1 у пациентов, достигших ответа по пунктам, приводящим к снижению SLEDAI-2K на 4 балла, также присутствовало улучшение по тем же категориям

органов согласно BILAG-2004. Однако пациенты в данной подгруппе были невосприимчивыми к лечению согласно BICLA, поскольку для ответа согласно BICLA необходимо было улучшение всех проявлений согласно BILAG-2004 на исходном уровне, которые были умеренными или тяжелыми на момент включения в исследование, и у данных пациентов в неделю 52 было не подвергнувшееся разрешению поражение другого органа. Наиболее распространенной причиной отсутствия ответа согласно BICLA в подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1 было отсутствие уменьшения сыпи согласно BILAG-2004 как в группе анифролумаба (8/12, 66,7%), так и в группе плацебо (24/28, 85,7%) (фиг. 18В, таблица 12-8).

Таблица 12-8. Причины отсутствия ответа согласно BICLA в неделю 52 в TULIP-1 среди невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4)

Отсутствие ответа согласно BICLA (отсутствие улучшения по пунктам А или В согласно BILAG-2004), n (%)	Невосприимчивые к лечению согласно BICLA/восприимчивые к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1	
	Плацебо (n=28)	Анифролумаб, 300 мг (n=12)
Артрит	2 (7,1)	2 (16,7)
Только артрит	2 (7,1)	2 (16,7)
Артрит + другие пункты	0	0
Сыпь	24 (85,7)	8 (66,7)
Только сыпь	15 (53,6)	5 (41,7)
Сыпь + другие пункты	9 (32,1)	3 (25,0)
Когнитивная дисфункция	0	1 (8,3)
Плеврит/перикардит	0	1 (8,3)
Волчаночный гепатит	1 (3,6)	0
Интерстициальный альвеолит/пневмонит	1 (3,6)	0

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки 2004; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

В целом, в данной подгруппе комбинация отсутствия ответа согласно BICLA по причине сыпи и наличие ответа согласно SRI(4) по причине артрита наблюдалась у 20 (71,4%)

пациентов, получавших плацебо, и у 5 (41,7%) пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба (таблица 12-9).

Таблица 12-9. Обзор причин отсутствия ответа согласно BICLA/наличия ответа согласно SRI(4) в неделю 52 в TULIP-1 среди невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4)

Отсутствие ответа согласно BICLA/наличие ответа согласно SRI, n (%)	Восприимчивые к лечению согласно SRI(4)/невосприимчивые к лечению согласно BICLA в TULIP-1	
	Плацебо (n=28)	Анифролумаб, 300 мг (n=12)
Отсутствие ответа согласно BICLA по причине сыпи/ наличие ответа согласно SRI по причине артрита	20 (71,4)	5 (41,7)
Отсутствие ответа согласно BICLA по причине сыпи/ наличие ответа согласно SRI не по причине артрита	4 (14,3)	3 (25,0)
Отсутствие ответа согласно BICLA в отношении артрита/ наличие ответа согласно SRI по любой причине	2 (7,1)	2 (16,7)
Другие случаи ^a отсутствия ответа согласно BICLA/ наличие ответа согласно SRI по любой другой причине	2 (7,1)	2 (16,7)

BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; SRI(4): индекс ответа на системную красную волчанку, составляющий 4 или больше.

^aОтсутствие ответа по причине клинического проявления, отличного от сыпи или артрита.

12.4 Обсуждение

В программе клинической разработки анифролумаба для лечения пациентов с SLE согласованные исходы согласно BICLA и SRI(4) в пользу анифролумаба наблюдались в

испытаниях TULIP-2 и MUSE, но не в испытании TULIP-1. В данном случае авторы настоящего изобретения изучали исходы по BICLA и SRI(4) на уровне отдельных пациентов во всех трех испытаниях и обнаружили высокий уровень соответствия между обеими комплексными конечными точками. Доля пациентов в TULIP-1, которые соответствовали строгим критериям “дважды восприимчивого к лечению” (т. е. которые соответствовали определениям ответа как согласно BICLA, так и согласно SRI[4]), свидетельствовала в пользу анифролумаба (разница в лечении 14,3%) и была аналогична величине эффекта для “дважды восприимчивых к ответу”, наблюдаемой в TULIP-2 (разница в лечении 16,9%), что подтверждает благоприятный эффект анифролумаба, оказываемый на общую активность заболевания у пациентов с SLE.

Несоответствующие исходы наблюдались у небольших долей пациентов во всех трех испытаниях. В отличие от испытаний TULIP-2 и MUSE, где доли несоответствующих пациентов в группах лечения анифролумабом и плацебо были в целом схожими, в TULIP-1 невосприимчивые к лечению согласно BICLA/восприимчивые к лечению согласно SRI(4) чаще наблюдались в группе плацебо. Данная подгруппа пациентов, вероятно, была ответственна за отсутствие значимых различий в лечении согласно SRI(4) в TULIP-1.

В подгруппе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1 основной причиной ответа согласно SRI(4) была регрессия артрита согласно SLEDAI-2K (с весом в 4 балла), что само по себе было достаточным для достижения ответа согласно SRI(4). Данный ответ по одной категории недостаточен для достижения ответа согласно BICLA, если также не улучшится активность по всем остальным категориям повреждения органов на исходном уровне. У пациентов в подгруппе невосприимчивых согласно BICLA/восприимчивых согласно SRI(4), у которых достигался ответ согласно SLEDAI-2K, также имело место улучшение по эквивалентным категориям органов согласно BILAG-2004. Тем не менее, поскольку для ответа согласно BICLA необходимо улучшение всех проявлений на исходном уровне от умеренной до тяжелой степени, пациенты с дополнительными клиническими проявлениями, преимущественно сыпью, у которых не было достаточного улучшения для удовлетворения критериям ответа согласно BICLA, были классифицированы как восприимчивые к лечению согласно SRI(4), но невосприимчивые к лечению согласно BICLA.

Поскольку ответ согласно SRI(4) может быть обусловлен только разрешением артрита, проводили оценку, сколько активных суставов подвергалось разрешению с достижением ответа согласно SRI(4) в группе невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4) в TULIP-1, и было обнаружено, что

оценки суставов на исходном уровне, как правило, были ниже в группе плацебо, чем в группе анифролумаба. Следовательно, ответов в отношении артрита согласно SLEDAI-2K можно было легче достичь в группе плацебо, чем в группе анифролумаба. Еще одним ключевым наблюдением в данной подгруппе TULIP-1 была меньшая доля пациентов в группе плацебо по сравнению с группой анифролумаба, которые достигали снижения дозы глюкокортикоидов до 7,5 мг/сутки или меньше. Таким образом, возможно, что более низкая степень снижения дозы глюкокортикоидов (приводящая к большему воздействию глюкокортикоидов) в сочетании с более высокой долей пациентов с 6 активными суставами или меньше на исходном уровне могла привести к увеличению доли пациентов с ответом согласно SRI(4) в группе плацебо по сравнению с группой анифролумаба.

Отличия в снижении дозы глюкокортикоидов могут отражать региональные различия в применении стандартных средств терапии. В подгруппе с несоответствием в TULIP-1 доля пациентов из Восточной Европы была выше, чем из Западной Европы. В предыдущем международном начальном исследовании по когортам имели место значительные отличия в применении глюкокортикоидов между центрами, даже после корректировки с учетом факторов пациента, которые, как известно, влияют на требования к дозе глюкокортикоидов. Наблюдения авторов, полученные в ходе TULIP-1, подтверждают мнение о том, что врачи отличаются в своем предпочтении в назначении глюкокортикоидов, и если их не учитывать, это может привести к дисбалансу в исходах испытаний.

Результаты анализов авторов изобретения подчеркивают возможность несоответствующих исходов согласно BICLA и SRI(4) среди отдельных пациентов. В плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 эпратузумаба частота ответа согласно SRI(4) в группе плацебо была выше, чем в группах приема действующего вещества, а частота ответа согласно BICLA была ниже, чем частота ответа согласно SRI(4) во всех группах лечения⁵². Аналогично, несмотря на схожие показатели частоты ответа на плацебо согласно SRI(4) и BICLA (33%) в испытании фазы 2 устекинумаба, частота ответа на устекинумаб согласно SRI(4) составляла 62%, тогда как частота ответа согласно BICLA составляла 35%⁵³. Примечательно, что в двух обзорах, в которых приводят сравнение BICLA и SRI(4) как показателей общей активности заболевания SLE, пришли к выводу, что, хотя оба являются жизнеспособными инструментами для применения в качестве первичных конечных точек в исследованиях SLE, различия в исследуемых популяциях и в схемах исследования могут повлиять на исходы каждой оценки^{54,55}. Представленные в данном документе результаты TULIP-1 позволяют предположить, что несоответствие по BICLA/SRI(4) с большей вероятностью возникает у пациентов с категориями из двух или больше активных органов, если весовое распределение ключевых активных органов

(например, артрита; оценивается в 4 балла согласно SLEDAI-2K) допускает, чтобы ответ согласно SRI(4) удовлетворялся только разрешением по категории с одним органом.

Данный вторичный анализ данных TULIP-1 предоставляет некоторые важные уроки для разработки схем будущих испытаний SLE. Отличия в количестве категорий активных органов и количествах затронутых суставов на исходном уровне, практика назначения/уменьшения дозы глюкокортикоидов и/или регионы набора в испытания могут увеличить риск несоответствующих исходов согласно BICLA и SRI(4). Дисбалансы данных демографических и клинических факторов на исходном уровне могут потенциально поставить под угрозу первичный исход; поэтому следует приложить все усилия для обеспечения надлежащего баланса данных факторов на момент начала участия в клинических испытаниях и во время их проведения. Кроме того, установление минимального порога для количества активных суставов в категории артрита, а также порогов для других проявлений, таких как сыпь, изъязвления в полости рта и алопеция, может повысить строгость конечной точки, такой как SRI(4), которая может быть искажена улучшением по одной или двум высокозвешенным категориям повреждения органов у пациентов с низкой активностью заболевания на исходном уровне.

В заключение необходимо отметить, что в ходе анализов на уровне отдельных пациентов авторами настоящего изобретения было обнаружено, что большинство пациентов в испытаниях анифролумаба TULIP-1, TULIP-2 и MUSE имели соответствующие исходы согласно BICLA и SRI(4). Доля пациентов, которые соответствовали строгим критериям “дважды восприимчивого к лечению” согласно BICLA и SRI(4), свидетельствовала в пользу анифролумаба по сравнению с плацебо во всех трех испытаниях. Во всех трех испытаниях была выявлена подгруппа с несоответствием невосприимчивых к лечению согласно BICLA/восприимчивых к лечению согласно SRI(4), и данная подгруппа была чрезмерно представлена в TULIP-1 в группе плацебо. Несответствие было в основном обусловлено чувствительностью SRI(4) к улучшению состояния по одному органу (артриту) в сочетании со строгим требованием BICLA к улучшению во всех категориях с показателями А или В согласно BILAG-2004 на исходном уровне. У пациентов с несоответствием, получавших плацебо, наблюдали региональное отличие при наборе в исследование, они имели тенденцию к более низкой активности заболевания и более низкому количеству затронутых суставов на исходном уровне и характеризовались меньшей вероятностью к снижению дозы глюкокортикоидов. В будущих клинических испытаниях SLE важное значение будут иметь особое внимание к факторам на исходном уровне и минимизация отличий в снижении дозы глюкокортикоидов.

13 ПРИМЕР 8. Устройство для инъекций

Анифролумаб вводят с помощью устройства для инъекций [1] [9], такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (фиг. 20А) или автоинъектор (AI) (фиг. 20В).

13.1 Автоинъектор

Анифролумаб можно вводить с помощью автоинъектора [1]. Автоинъектор показан в разобранном виде (фиг. 21А) и в собранной форме (фиг. 21В, фиг. 21С). Этикеткой [4] оборачивают автоинъектор [1] и прикрепляют ее к автоинъектору (С). 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].

13.2 Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями

Анифролумаб можно вводить с помощью предварительно заполненного шприца с дополнительными принадлежностями (APFS) [8]. APFS [8] содержит единичную дозу анифролумаба [6], содержащуюся в первичном контейнере [9], показанном в собранном состоянии на фиг. 22А и в разобранном виде на фиг. 22В. 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].

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 (фиг. 22С, фиг. 22D). Этикетка [14] поставляется вместе с первичным контейнером [9] в сборке PFS [8]. Этикетку [14] оборачивают вокруг шприца [9] в положении [15] для размещения этикетки.

13.3 Упаковывание

Устройство для инъекций [1] [8] поставляют в наборе [20] (фиг. 23). 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. *Rheumatology (Oxford)* **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.; Sundry, J. S. Phase 2 to Phase 3 Clinical Trial Transitions: Reasons for Success and Failure in Immunologic Diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **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. *Nature Reviews Drug Discovery* **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) Gomez, A.; Qiu, V.; Cederlund, A.; Borg, A.; Lindblom, J.; Emamikia, S.; Enman, Y.; Lampa, J.; Parodis, I. Adverse Health-Related Quality of Life Outcome Despite Adequate Clinical Response to Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine* **2021**, *8*, 471. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.651249>.
- (15) Blair, H. A.; Duggan, S. T. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs* **2018**, *78* (3), 355–366. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0872-z>.
- (16) Navarra, S. V.; Guzmán, R. M.; Gallacher, A. E.; Hall, S.; Levy, R. A.; Jimenez, R. E.; Li, E. K.-M.; Thomas, M.; Kim, H.-Y.; León, M. G.; Tanasescu, C.; Nasonov, E.; Lan, J.-L.; Pineda, L.; Zhong, Z. J.; Freimuth, W.; Petri, M. A.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet* **2011**, *377* (9767), 721–731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2).
- (17) Furie, R.; Petri, M.; Zamani, O.; Cervera, R.; Wallace, D. J.; Tegzová, D.; Sanchez-Guerrero, J.; Schwarting, A.; Merrill, J. T.; Chatham, W. W.; Stohl, W.; Ginzler, E. M.; Hough, D. R.; Zhong, Z. J.; Freimuth, W.; van Vollenhoven, R. F.; BLISS-76 Study Group. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* **2011**, *63* (12), 3918–3930. <https://doi.org/10.1002/art.30613>.
- (18) van Vollenhoven, R. F.; Petri, M.; Wallace, D. J.; Roth, D. A.; Molta, C. T.; Hammer, A. E.; Tang, Y.; Thompson, A. Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analyses From the Phase III Belimumab Trials. *Arthritis Rheumatol* **2016**, *68* (9), 2184–2192. <https://doi.org/10.1002/art.39682>.
- (19) 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. *New England Journal of Medicine* **2020**, *382* (3), 211–221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>.
- (20) 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 & Rheumatology (Hoboken, N.j.)* **2017**, *69* (2), 376. <https://doi.org/10.1002/art.39962>.
- (21) 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. *The Lancet Rheumatology* **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).
- (22) 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. *Modern Rheumatology* **2020**, *0* (0), 1–12. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1812201>.
- (23) Golder, V.; Tsang-A-Sjoe, M. W. P. Treatment Targets in SLE: Remission and Low Disease Activity State. *Rheumatology* **2020**, *59* (Supplement_5), v19–v28. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa420>.
- (24) Parodis, I.; Emamikia, S.; Gomez, A.; Gunnarsson, I.; van Vollenhoven, R. F.; Chatzidionysiou, K. Clinical SLEDAI-2K Zero May Be a Pragmatic Outcome Measure in SLE Studies. *Expert Opinion on Biological Therapy* **2019**, *19* (2), 157–168. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1561856>.
- (25) Waldheim, E.; Ajeganova, S.; Bergman, S.; Frostegård, J.; Welin, E. Variation in Pain Related to Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A 7-Year Follow-up Study. *Clin Rheumatol* **2018**, *37* (7), 1825–1834. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4079-1>.
- (26) Greco, C. M.; Rudy, T. E.; Manzi, S. Adaptation to Chronic Pain in Systemic Lupus Erythematosus: Applicability of the Multidimensional Pain Inventory. *Pain Med* **2003**, *4* (1), 39–50. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2003.03001.x>.
- (27) 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>.
- (28) 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>.
- (29) 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>.
- (30) 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>.
- (31) Franklyn, K.; Lau, C. S.; Navarra, S. V.; Louthrenoo, W.; Lateef, A.; Hamijoyo, L.; Wahono, C. S.; Chen, S. L.; Jin, O.; Morton, S.; Hoi, A.; Huq, M.; Nikpour, M.; Morand, E. F.

- Definition and Initial Validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Annals of the Rheumatic Diseases* **2016**, *75* (9), 1615–1621. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207726>.
- (32) Yellen, S. B.; Cella, D. F.; Webster, K.; Blendowski, C.; Kaplan, E. Measuring Fatigue and Other Anemia-Related Symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System. *J Pain Symptom Manage* **1997**, *13* (2), 63–74. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(96\)00274-6](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(96)00274-6).
- (33) EuroQol Group. EuroQol--a New Facility for the Measurement of Health-Related Quality of Life. *Health Policy* **1990**, *16* (3), 199–208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9).
- (34) McElhone, K.; Abbott, J.; Shelmerdine, J.; Bruce, I. N.; Ahmad, Y.; Gordon, C.; Peers, K.; Isenberg, D.; Ferenkeh-Koroma, A.; Griffiths, B.; Akil, M.; Maddison, P.; Teh, L.-S. Development and Validation of a Disease-Specific Health-Related Quality of Life Measure, the LupusQol, for Adults with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* **2007**, *57* (6), 972–979. <https://doi.org/10.1002/art.22881>.
- (35) Jolly, M.; Pickard, A. S.; Wilke, C.; Mikolaitis, R. A.; Teh, L.-S.; McElhone, K.; Fogg, L.; Block, J. Lupus-Specific Health Outcome Measure for US Patients: The LupusQoL-US Version. *Ann Rheum Dis* **2010**, *69* (1), 29–33. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094763>.
- (36) Kroenke, K.; Spitzer, R. L. The PHQ-9: A New Depression Diagnostic and Severity Measure. *Psychiatric Annals* **2002**, *32* (9), 509–515. <https://doi.org/10.3928/0048-5713-20020901-06>.
- (37) Haefeli, M.; Elfering, A. Pain Assessment. *Eur Spine J* **2006**, *15* (Suppl 1), S17–S24. <https://doi.org/10.1007/s00586-005-1044-x>.
- (38) 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>.
- (39) Interferon-Inducible Gene Expression Kit As a Potential Diagnostic Test for Anifrolumab: Analytical Validation for Use in Clinical Trials. ACR Meeting Abstracts.
- (40) Drenkard, C.; Bao, G.; Dennis, G.; Kan, H. J.; Jhingran, P. M.; Molta, C. T.; Lim, S. S. Burden of Systemic Lupus Erythematosus on Employment and Work Productivity: Data from a Large Cohort in the Southeastern United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **2014**, *66* (6), 878–887. <https://doi.org/10.1002/acr.22245>.
- (41) Bruce, I. N.; O’Keeffe, A. G.; Farewell, V.; Hanly, J. G.; Manzi, S.; Su, L.; Gladman, D. D.; Bae, S.-C.; Sanchez-Guerrero, J.; Romero-Diaz, J.; Gordon, C.; Wallace, D. J.; Clarke, A. E.; Bernatsky, S.; Ginzler, E. M.; Isenberg, D. A.; Rahman, A.; Merrill, J. T.; Alarcón, G. S.; Fessler, B. J.; Fortin, P. R.; Petri, M.; Steinsson, K.; Dooley, M. A.; Khamashta, M. A.; Ramsey-Goldman, R.; Zoma, A. A.; Sturfelt, G. K.; Nived, O.; Aranow, C.; Mackay, M.; Ramos-Casals, M.; van Vollenhoven, R. F.; Kalunian, K. C.; Ruiz-Irastorza, G.; Lim, S.; Kamen, D. L.; Peschken, C. A.;

- Inanc, M.; Urowitz, M. B. Factors Associated with Damage Accrual in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* **2015**, *74* (9), 1706–1713. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205171>.
- (42) Strand, V.; Gladman, D.; Isenberg, D.; Petri, M.; Smolen, J.; Tugwell, P. Endpoints: Consensus Recommendations from OMERACT IV. Outcome Measures in Rheumatology. *Lupus* **2000**, *9* (5), 322–327. <https://doi.org/10.1191/096120300678828424>.
- (43) Kaul, A.; Gordon, C.; Crow, M. K.; Touma, Z.; Urowitz, M. B.; van Vollenhoven, R.; Ruiz-Irastorza, G.; Hughes, G. Systemic Lupus Erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* **2016**, *2*, 16039. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>.
- (44) 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>.
- (45) STULL, D. E.; KERCHER, K.; KOSLOSKI, K. D. Physical Health and Long-Term Care: A Multidimensional Approach. *American Behavioral Scientist* **1996**, *39* (3), 317–335. <https://doi.org/10.1177/0002764296039003008>.
- (46) 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>.
- (47) Hurst, N. P.; Jobanputra, P.; Hunter, M.; Lambert, M.; Lochhead, A.; Brown, H. Validity of Euroqol--a Generic Health Status Instrument--in Patients with Rheumatoid Arthritis. Economic and Health Outcomes Research Group. *Br J Rheumatol* **1994**, *33* (7), 655–662. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.7.655>.
- (48) Hurst, N. P.; Kind, P.; Ruta, D.; Hunter, M.; Stubbings, A. Measuring Health-Related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: Validity, Responsiveness and Reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* **1997**, *36* (5), 551–559. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.5.551>.
- (49) Cella, D.; Eton, D. T.; Lai, J.-S.; Peterman, A. H.; Merkel, D. E. Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *J Pain Symptom Manage* **2002**, *24* (6), 547–561. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(02\)00529-8](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00529-8).
- (50) Bentler, P. M. Comparative Fit Indexes in Structural Models. *Psychol Bull* **1990**, *107* (2), 238–246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.107.2.238>.

- (51) Steiger, J. H. Structural Model Evaluation and Modification: An Interval Estimation Approach. *Multivariate Behavioral Research* **1990**, *25* (2), 173–180. https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2502_4.
- (52) Talk: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index Assessment of Responders in EMBLEM, a Phase IIb Study in Patients with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (2011 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting) <https://acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper22284.html> (accessed 2021 -08 -25).
- (53) van Vollenhoven, R. F.; Hahn, B. H.; Tsokos, G. C.; Wagner, C. L.; Lipsky, P.; Touma, Z.; Werth, V. P.; Gordon, R. M.; Zhou, B.; Hsu, B.; Chevrier, M.; Triebel, M.; Jordan, J. L.; Rose, S. Efficacy and Safety of Ustekinumab, an IL-12 and IL-23 Inhibitor, in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Multicentre, Double-Blind, Phase 2, Randomised, Controlled Study. *Lancet* **2018**, *392* (10155), 1330–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32167-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32167-6).
- (54) Thanou, A.; Chakravarty, E.; James, J. A.; Merrill, J. T. Which Outcome Measures in SLE Clinical Trials Best Reflect Medical Judgment? *Lupus Sci Med* **2014**, *1* (1), e000005. <https://doi.org/10.1136/lupus-2013-000005>.
- (55) Pike, M. C.; Kelley, L. Data Quality Challenges in Systemic Lupus Erythematosus Trials: How Can This Be Optimized? *Curr Rheumatol Rep* **2012**, *14* (4), 324–333. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0261-7>.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения до достижения цели у субъекта, у которого имеется SLE, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1), где способ обеспечивает лечение SLE у субъекта.
2. Способ по п. 1, где цель представляет собой состояние низкой активности заболевания при волчанке (LLDAS) у субъекта, где способ обеспечивает достижение LLDAS у субъекта.
3. Способ по п. 2, где LLDAS достигается к по меньшей мере неделе 52, 48, 44, 40, 36, 32, 28, 24, 20, 16 или 12 лечения.
4. Способ лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1), где способ обеспечивает разрешение активности заболевания SLE у субъекта.
5. Способ по п. 4, где разрешение активности заболевания SLE предусматривает ответ согласно BILCA.
6. Способ по п. 4, где разрешение активности заболевания SLE предусматривает полный ответ согласно BILCA (сrBICLA).
7. Способ по п. 6, где ответ согласно сrBILCA получается к неделе 28 лечения.
8. Способ по любому из пп. 4-7, где разрешение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает достижение LLDAS у субъекта.
9. Способ по п. 8, где LLDAS достигается к по меньшей мере неделе 52, 48, 44, 40, 36, 32, 28, 24, 20, 16 или 12 лечения.
10. Способ по любому из пп. 1-3, или п. 8, или п. 9, где LLDAS поддерживается в течение по меньшей мере 2 недель.
11. Способ лечения боли у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1), где у субъекта имеется SLE, где способ обеспечивает уменьшение боли у субъекта.
12. Способ по п. 11, где боль представляет собой боль в теле.
13. Способ по п. 11 или п. 12, где боль представляет собой боль в животе, головную боль и/или боль, ассоциированную с феноменом Рейно.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способ обеспечивает снижение утомляемости у субъекта.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способ обеспечивает улучшение настроения у субъекта.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способ обеспечивает улучшение физического функционирования у субъекта.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способ обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта.

18. Способ по п. 17, где снижение активности заболевания SLE предусматривает ответ согласно BILCA и/или SRI(4).

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способ предусматривает введение стероида субъекту.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом способ включает уменьшение потребности в стероидах у субъекта, где дозу стероида, вводимого субъекту, постепенно снижают от дозы до уменьшения потребности на исходном уровне до дозы после уменьшения потребности.

21. Способ по п. 20, где доза после уменьшения потребности составляет 7,5 мг/сутки или меньше преднизона или предусматривает дозу, эквивалентную этой дозе преднизона.

22. Способ по любому из п. 20 или п. 21, где доза до уменьшения потребности составляет 20 мг/сутки преднизона или дозу, эквивалентную этой дозе преднизона.

23. Способ по любому из пп. 19-22, где стероид предусматривает глюкокортикоид.

24. Способ по п. 23, где стероид предусматривает глюкокортикоид для перорального применения.

25. Способ по любому из пп. 19-24, 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.

26. Способ по любому из пп. 19-24, где стероид представляет собой преднизон.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта имеется SLE от умеренной до тяжелой степени.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где способ был продемонстрирован в фазе III клинического испытания.

29. 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.

30. Способ по п. 29, где антитело содержит:

- 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; и
- f) определяющую комплементарность область 3 переменной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

31. Способ по п. 29 или п. 30, где антитело содержит 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 Fc-лиганда по сравнению с немодифицированным антителом.

32. Способ по любому из пп. 29-31, где антитело содержит:

- a) переменную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1;
- b) переменную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2;
- c) константную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9; и

d) константную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор IFNAR1 представляет собой анифролумаб или его функциональный вариант.

34. Способ по п. 33, где способ включает введение фиксированной дозы анифролумаба или его функционального варианта.

35. Способ по п. 34, где способ включает введение от приблизительно 300 мг до приблизительно 1000 мг анифролумаба или его функционального варианта.

36. Способ по п. 35, включающий введение приблизительно 300 мг анифролумаба или его функционального варианта.

37. Способ по п. 33, включающий введение анифролумаба или его функционального варианта в дозе от приблизительно 300 до приблизительно 1000 мг каждые четыре недели (Q4W).

38. Способ по любому из пп. 33-37, где анифролумаб или его функциональный вариант вводят внутривенно.

39. Способ по п. 34, включающий введение анифролумаба или его функционального варианта пациенту в дозе более 105 мг и менее 150 мг, где необязательно анифролумаб или его функциональный вариант вводят подкожно.

40. Способ по п. 39, включающий введение анифролумаба или его функционального варианта пациенту в дозе приблизительно 120 мг в неделю.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект является пациентом с высоким результатом в тесте для определения профиля экспрессии генов, стимулируемых интерфероном I типа (IFNGS), до лечения.

42. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий идентификацию субъекта как пациента с высоким результатом в тесте IFNGS до введения ингибитора IFNAR1.

43. Фармацевтическая композиция для применения в любом из способов по пп. 1-42.

44. Устройство для инъекций, содержащее фармацевтическую композицию по п. 43.

45. Устройство для инъекций по п. 44, где устройство для инъекций представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS).

46. Устройство для инъекций по п. 45, где устройство для инъекций представляет собой предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (AFPS).

47. Устройство для инъекций по п. 44, где устройство для инъекций представляет собой автоинъектор.

48. Набор, содержащий устройство для инъекций по любому из пп. 44-47 и инструкции по применению.

49. Набор по п. 48, где инструкции по применению предусматривают инструкции по подкожному введению фармацевтической композиции.

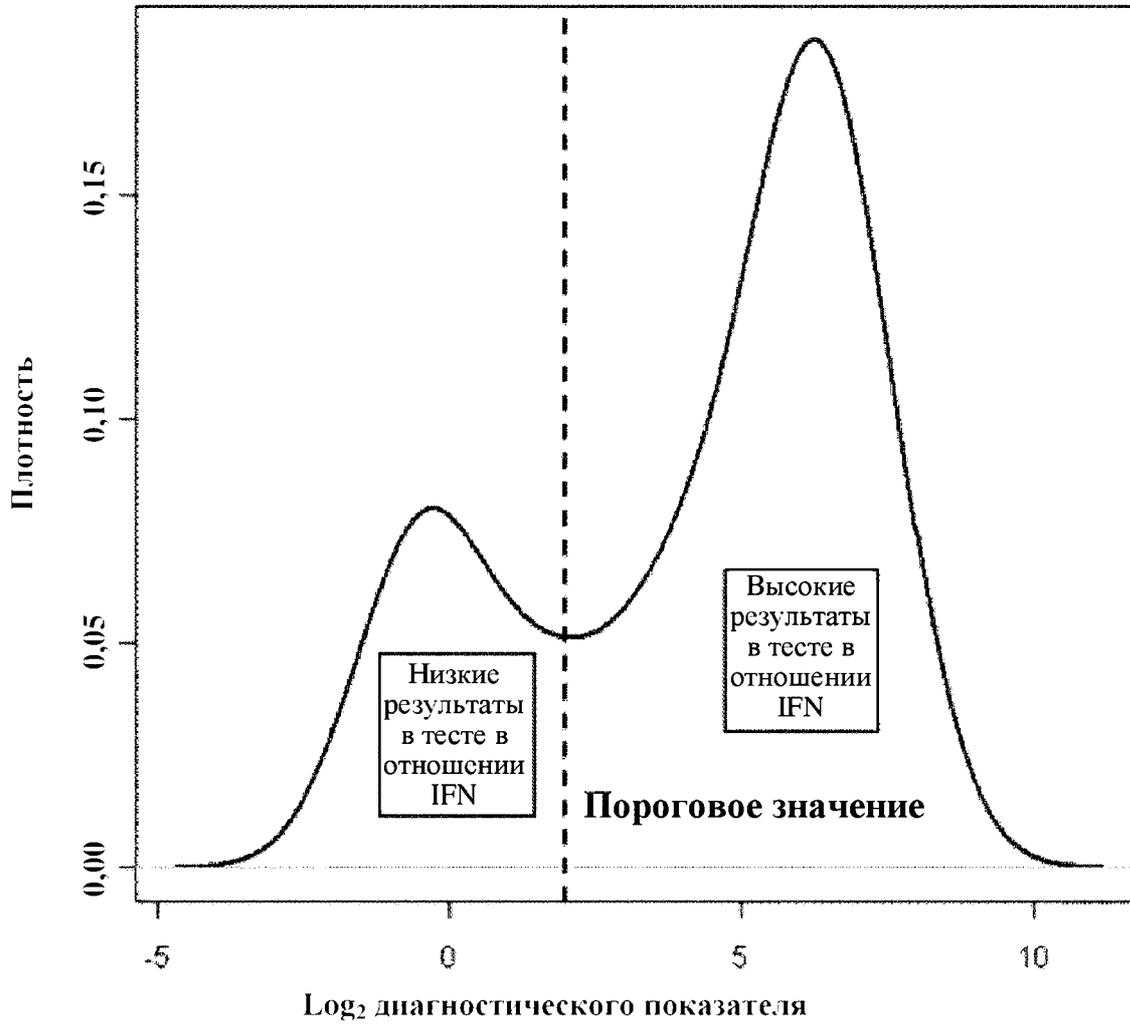
50. Набор по п. 48 или п. 49, содержащий упаковку, где упаковка приспособлена для хранения устройства для инъекций и инструкций по применению.

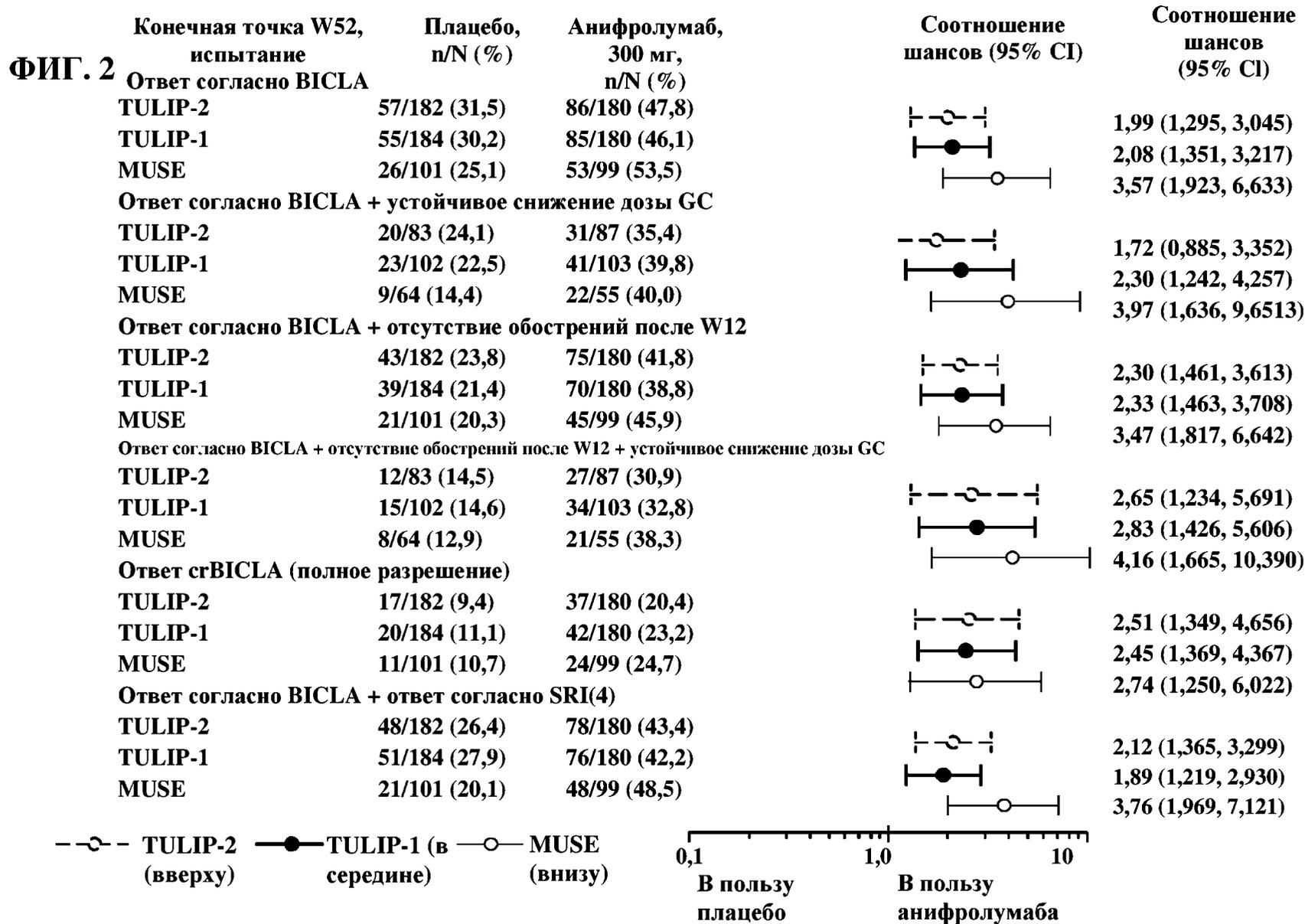
51. Набор по любому из пп. 48-50, где в инструкциях по применению указан способ по любому из пп. 1-41.

52. Набор по любому из пп. 48-50, где в инструкциях по применению указано, что фармацевтическая композиция предназначена для применения в способе лечения до достижения цели у субъекта, у которого имеется SLE, и/или в способе лечения боли у нуждающегося в этом субъекта, где у субъекта имеется SLE.

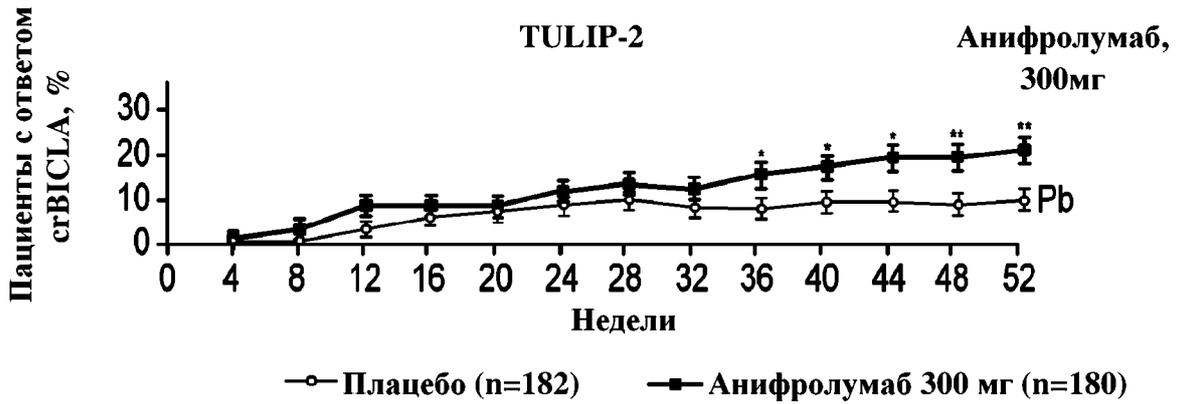
ФИГ. 1

Распределение показателей транскриптов IFN

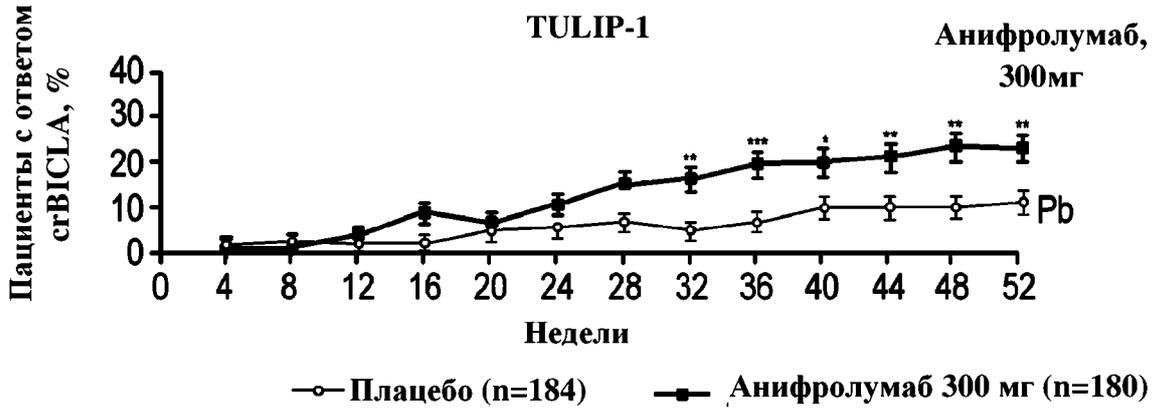




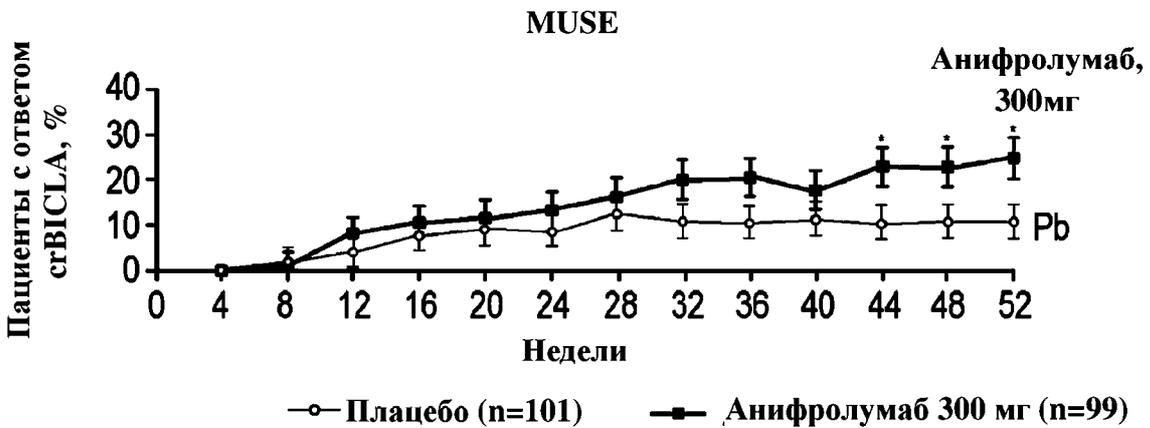
ФИГ. 3А



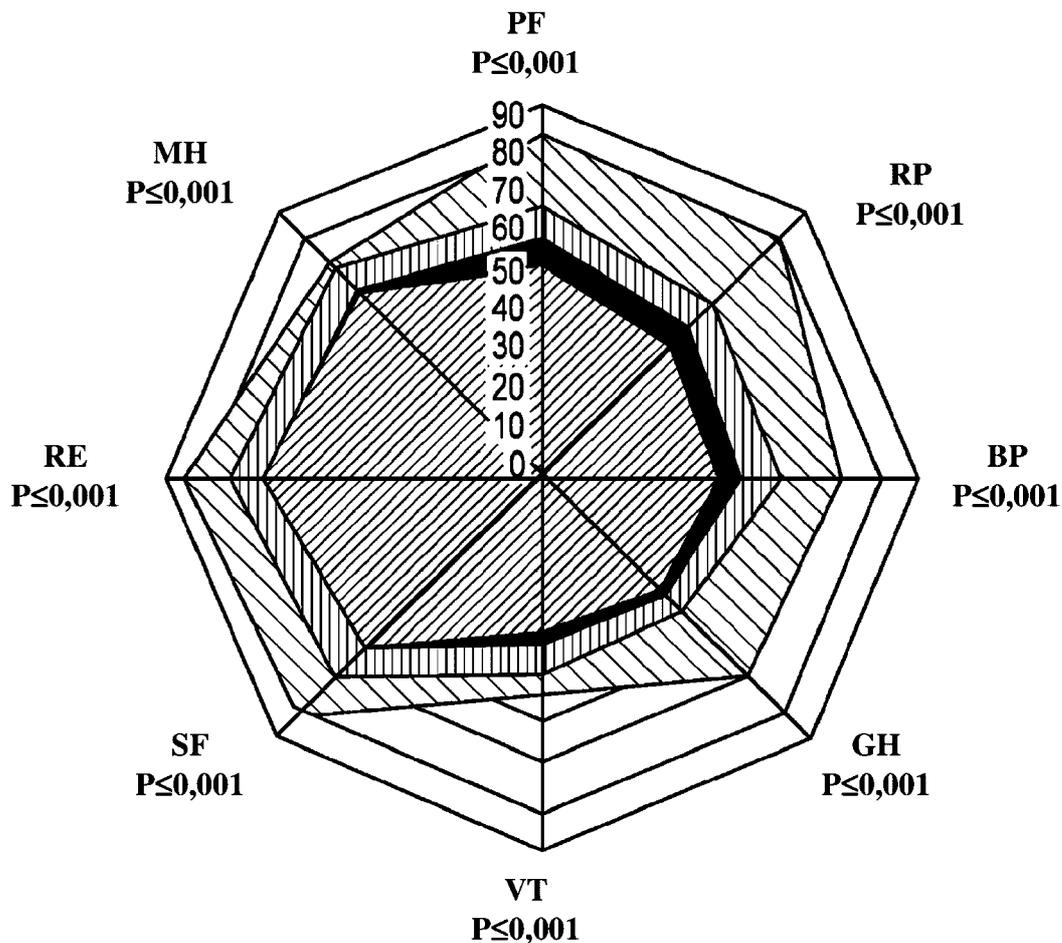
ФИГ. 3В



ФИГ. 3С



ФИГ. 4

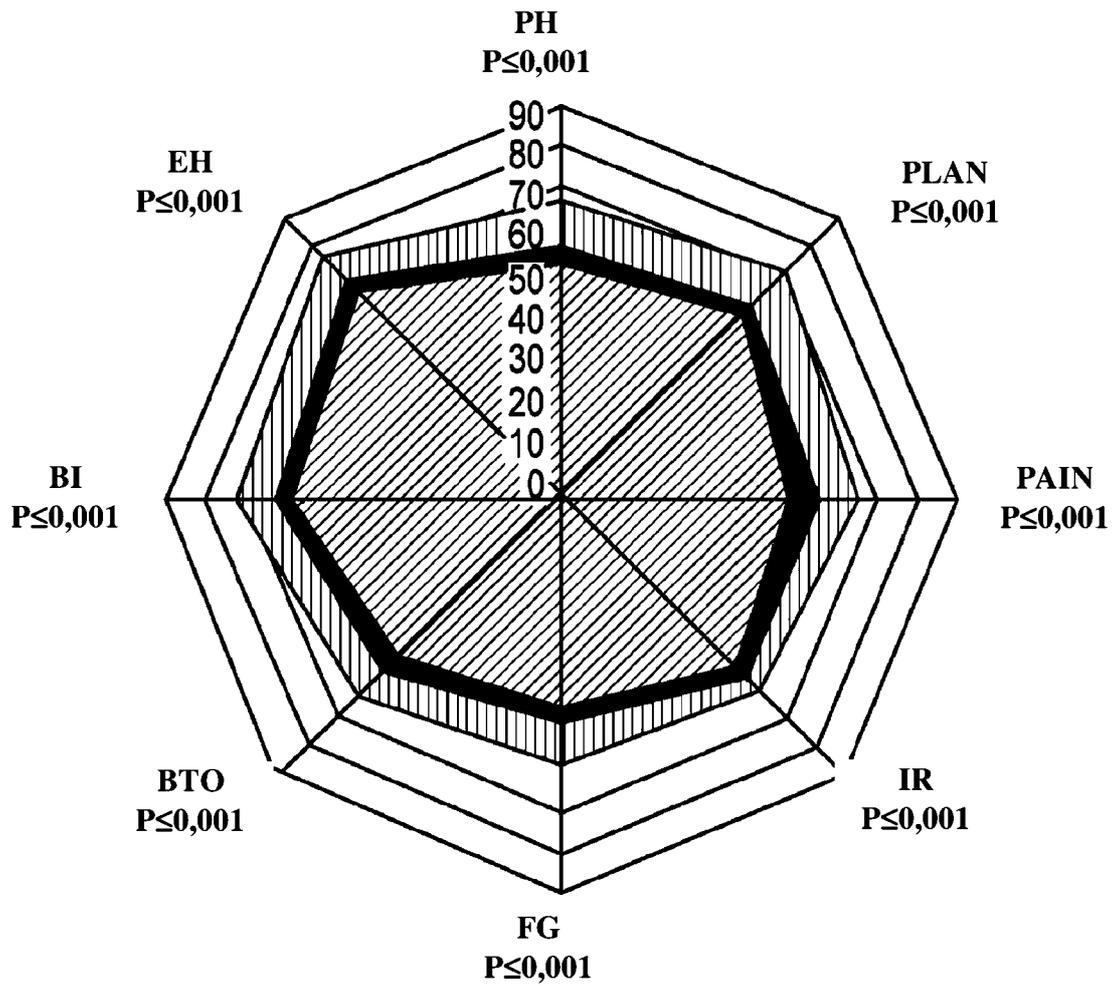


Восприимчивые к лечению Невосприимчивые к лечению согласно BICLA

Объединеннос, BL
 согласно BICLA
 BICLA
 A/G-нормы

Категории SF-36, среднее LS	Объединенное, BL	Восприимчивые к лечению согласно BICLA	Невосприимчивые к лечению согласно BICLA	A/G-нормы
PF, физическое функционирование	51,5	65,3	57,0	83,3
RP, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	44,5	60,7	50,2	83,0
BP, боль в теле	43,9	58,2	48,0	72,8
GH, общее состояние здоровья	39,1	47,6	41,8	7,0
VT, жизнеспособность	38,1	49,9	41,3	55,8
SF, социальная функция	59,2	70,6	59,4	83,3
RE, ролевое функционирование	67,2	75,9	67,4	86,7
MH, психическое здоровье	62,4	69,8	63,0	73,3

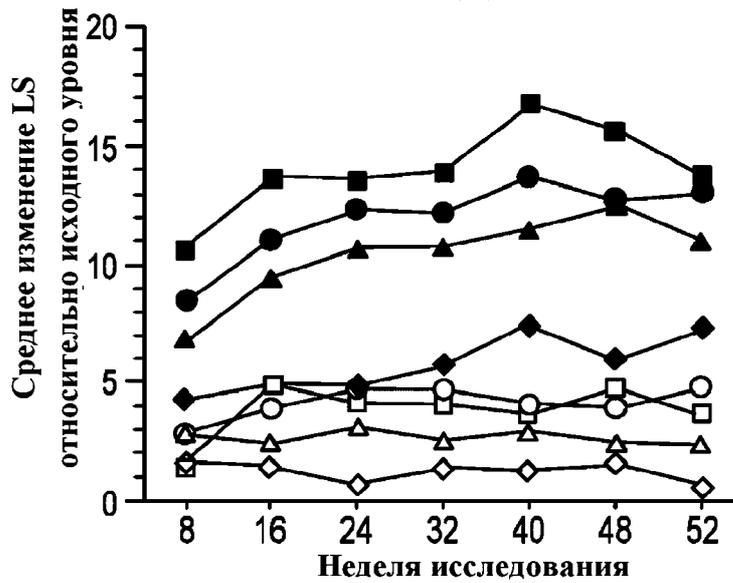
ФИГ. 5



▨ Объединенное, BL ▤ Восприимчивые к лечению согласно BICLA ■ Невосприимчивые к лечению согласно BICLA

LupusQoL, среднее LS	Объединенное, BL	Восприимчивые к лечению согласно BICLA	Невосприимчивые к лечению согласно BICLA
PH, физическое здоровье	53,8	66,7	58,0
PLAN, планирование	58,1	73,1	60,2
PAIN, боль	52,0	69,1	59,2
IR, интимные отношения	56,7	64,7	58,0
FG, утомляемость	48,3	61,3	52,0
BTO, бремя для других	51,4	64,4	56,8
BI, образ тела	60,7	72,6	63,2
EH, психическое здоровье	65,9	75,4	68,8

ФИГ. 6А

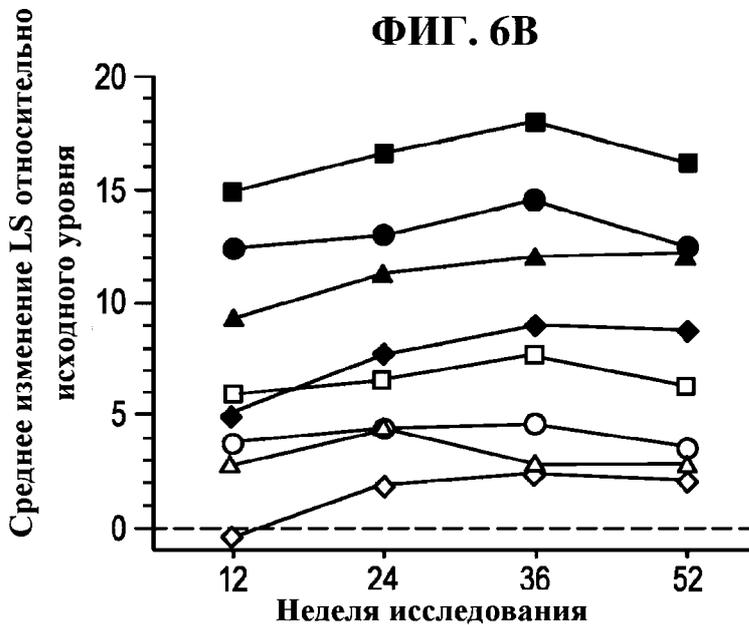


Пациенты, восприимчивые к лечению согласно BICLA (n = 283)

Пациенты, невосприимчивые к лечению согласно BICLA (n = 443)

- Физическое функционирование
- Боль в теле
- ▲ Жизнеспособность
- ◆ Психическое состояние здоровья
- Физическое функционирование
- Боль в теле
- △ Жизнеспособность
- ◇ Психическое состояние здоровья

ФИГ. 6В

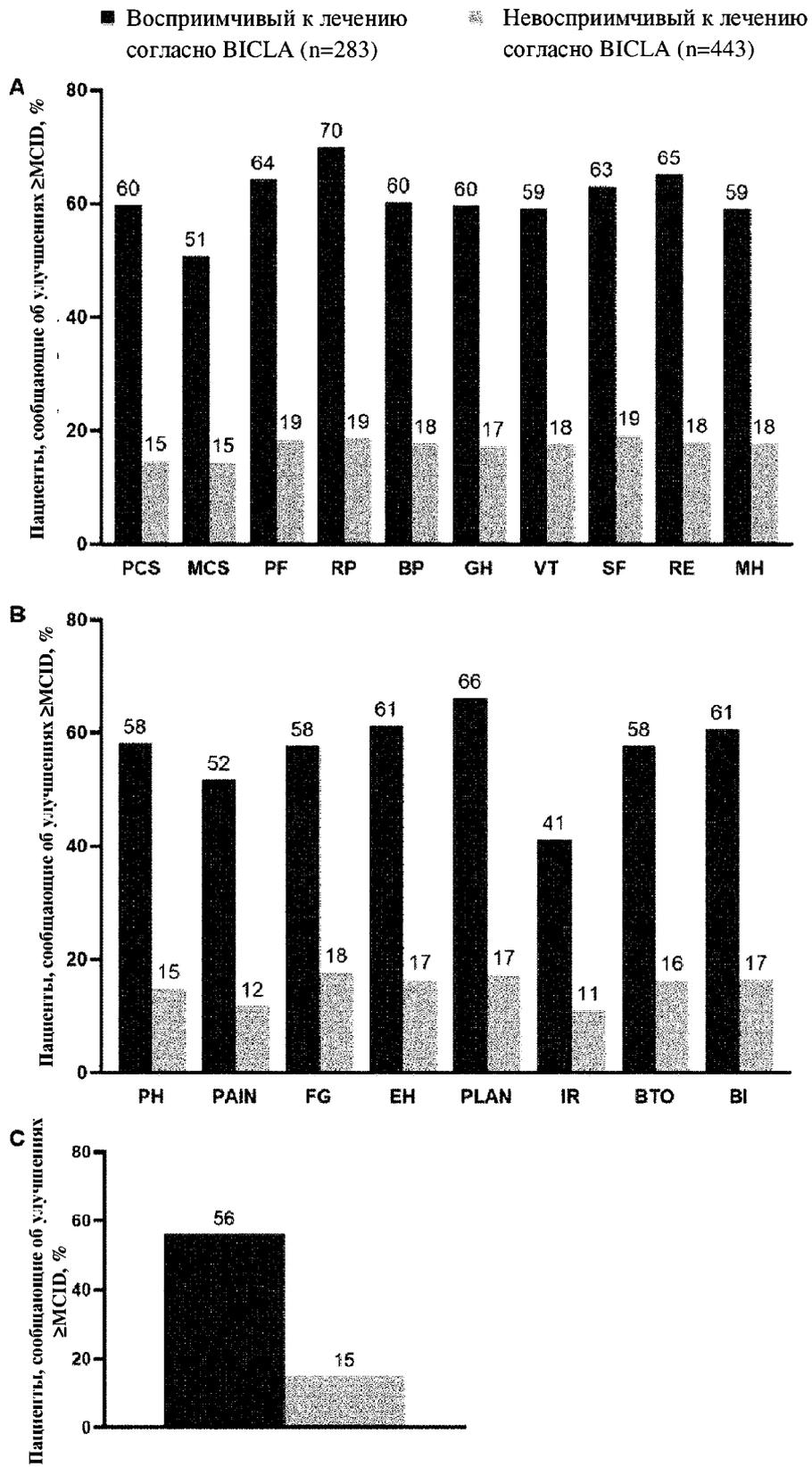


Пациенты, восприимчивые к лечению согласно BICLA (n = 283)

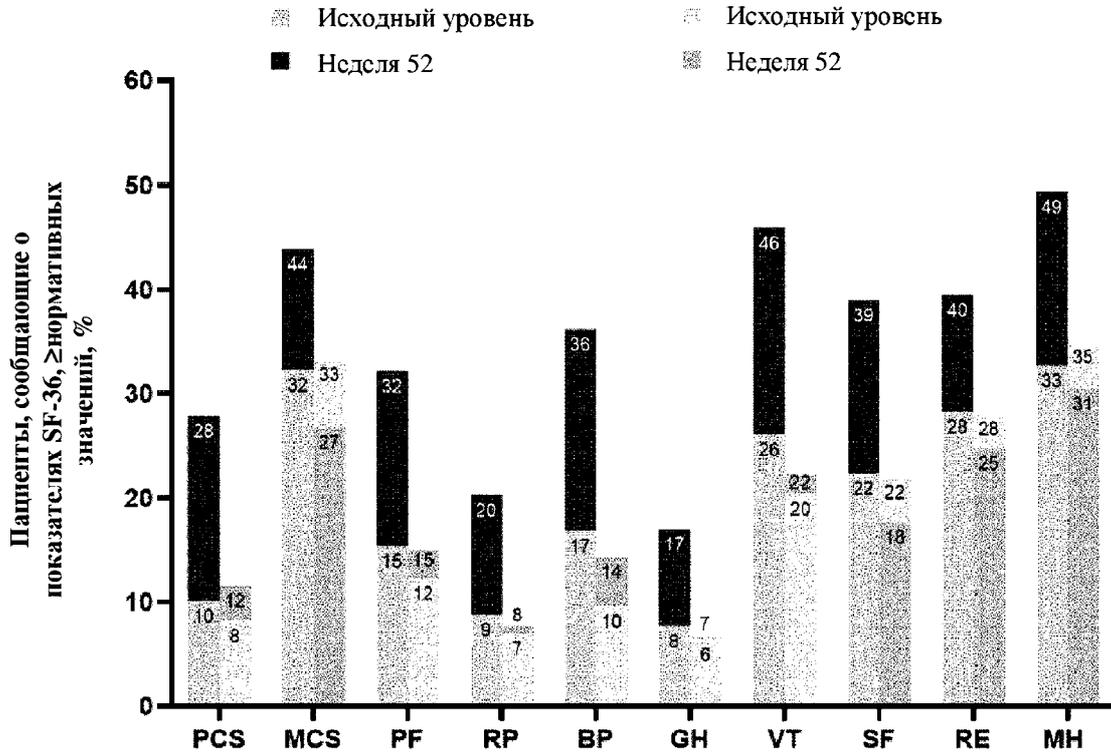
Пациенты, невосприимчивые к лечению согласно BICLA (n = 443)

- Физическое состояние здоровья
- Боль
- ▲ Утомляемость
- ◆ Эмоциональное состояние здоровья
- Физическое состояние здоровья
- Боль
- △ Утомляемость
- ◇ Эмоциональное состояние здоровья

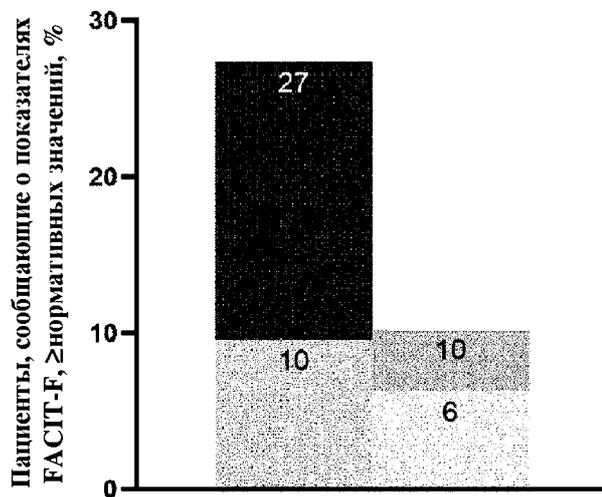
ФИГ. 7

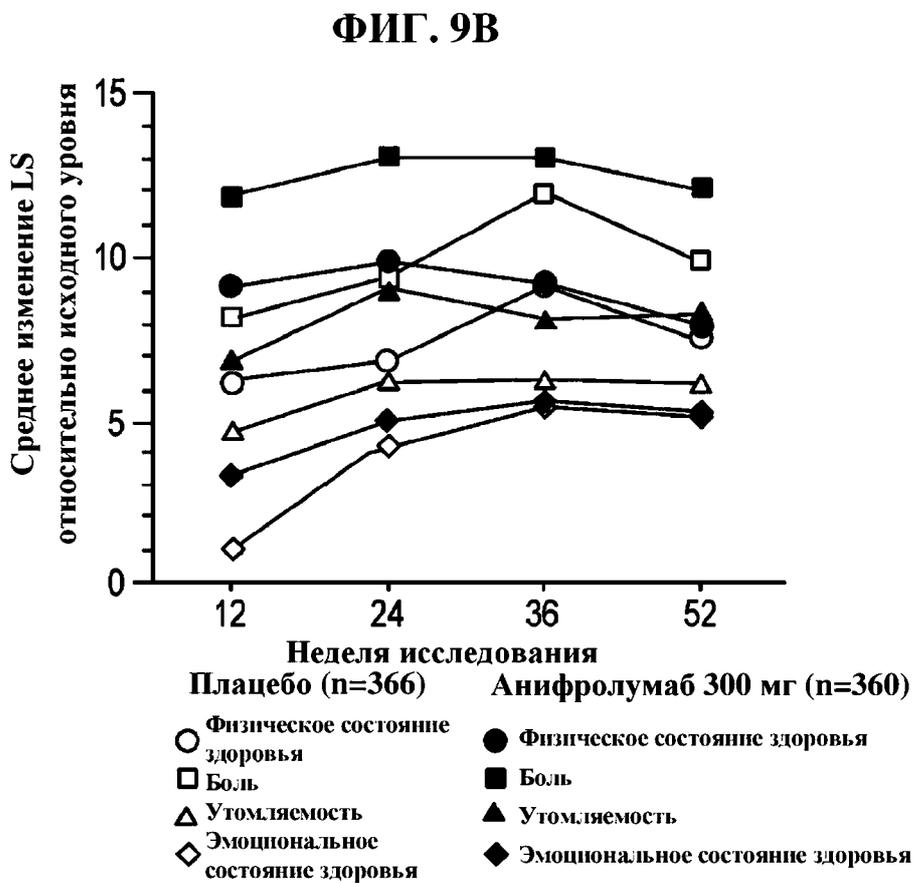
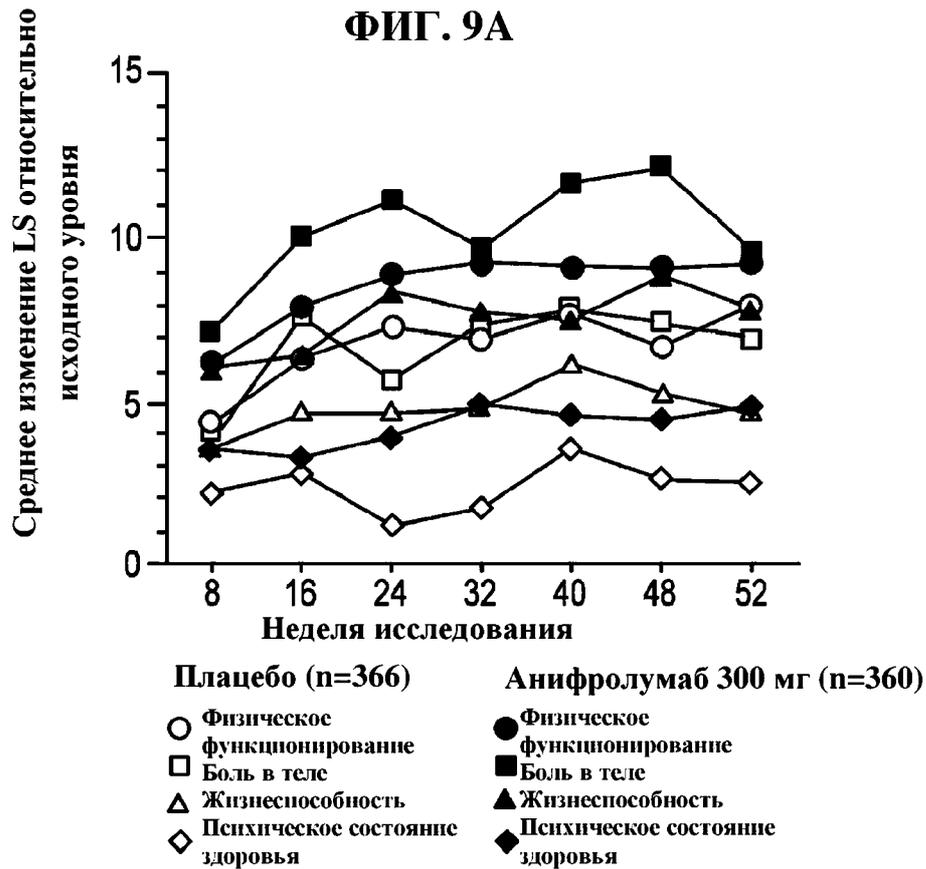


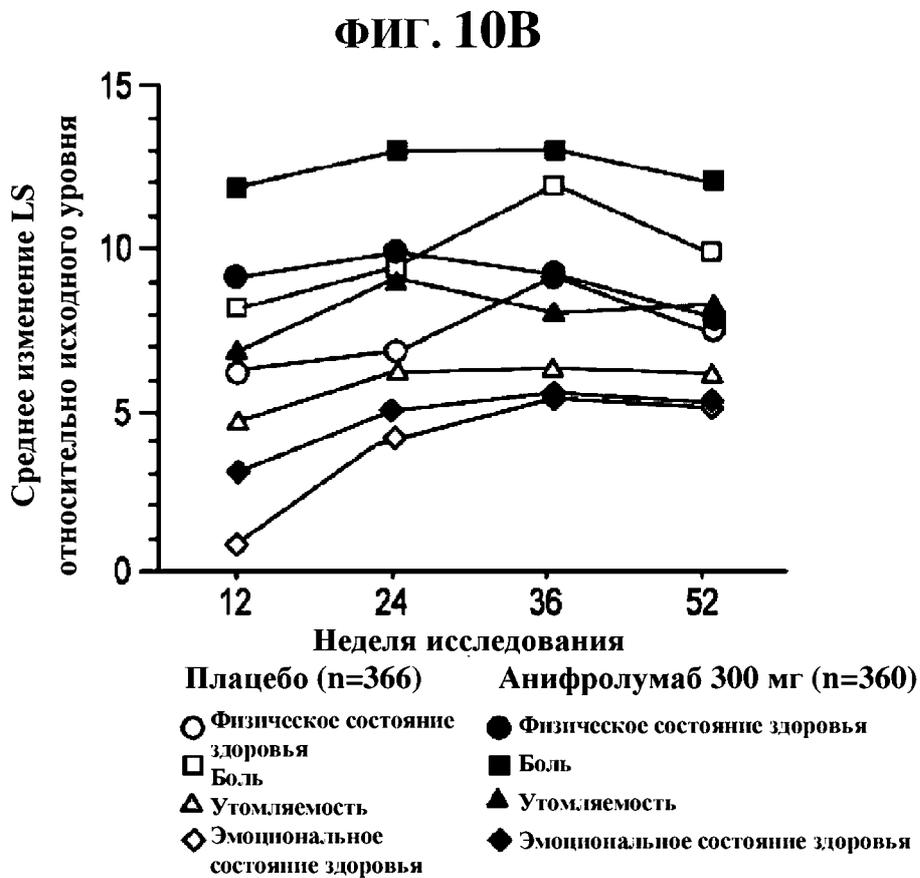
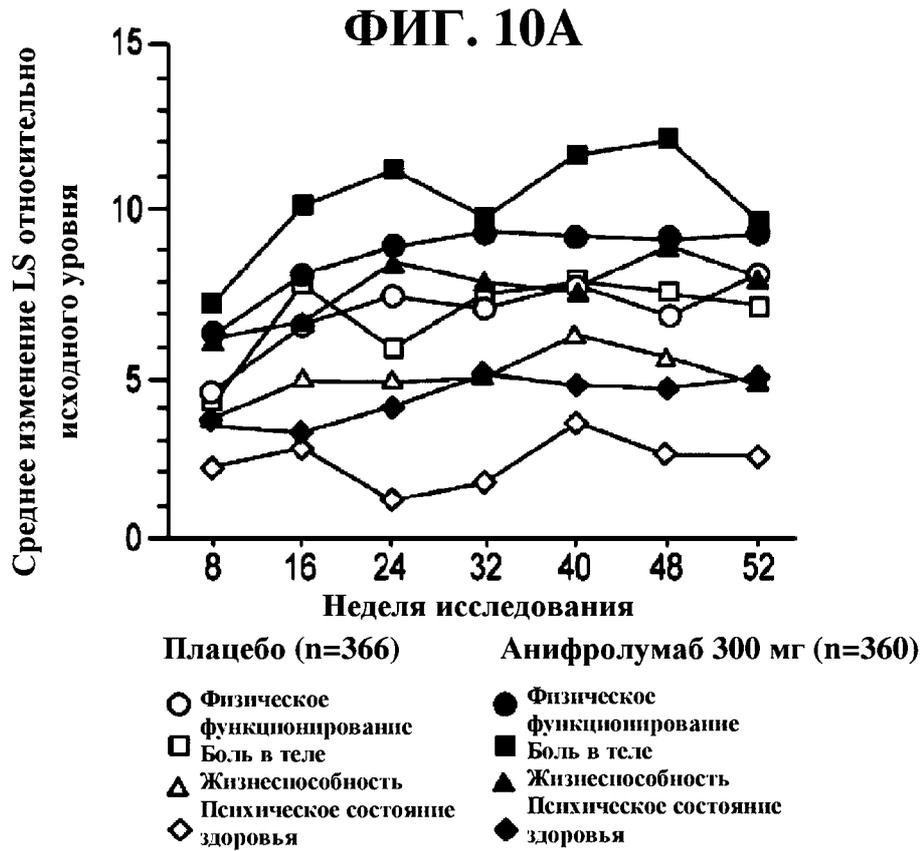
ФИГ. 8А Восприимчивый к лечению согласно BICLA (n=283) Невосприимчивый к лечению согласно BICLA (n=443)



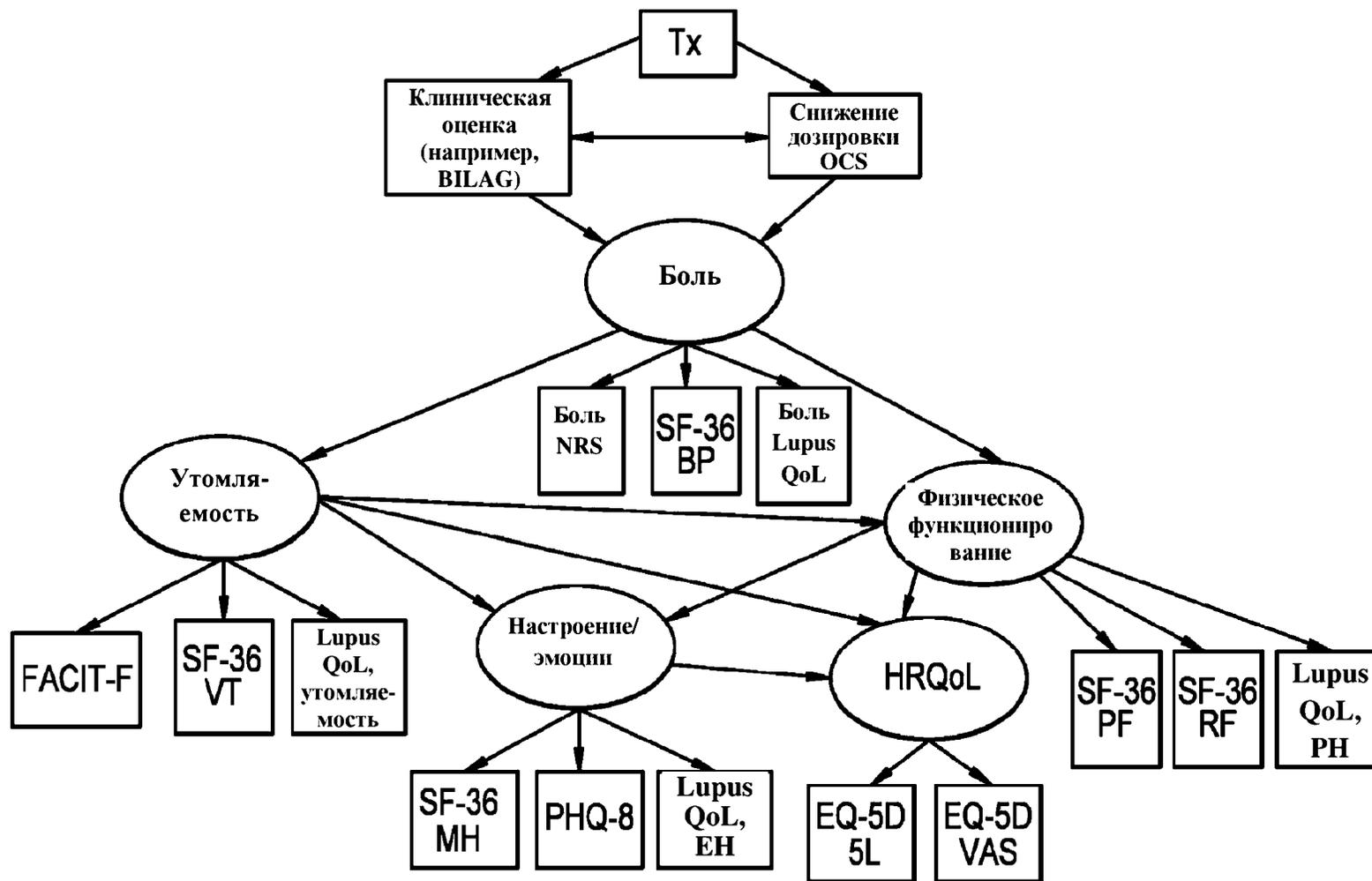
ФИГ. 8В



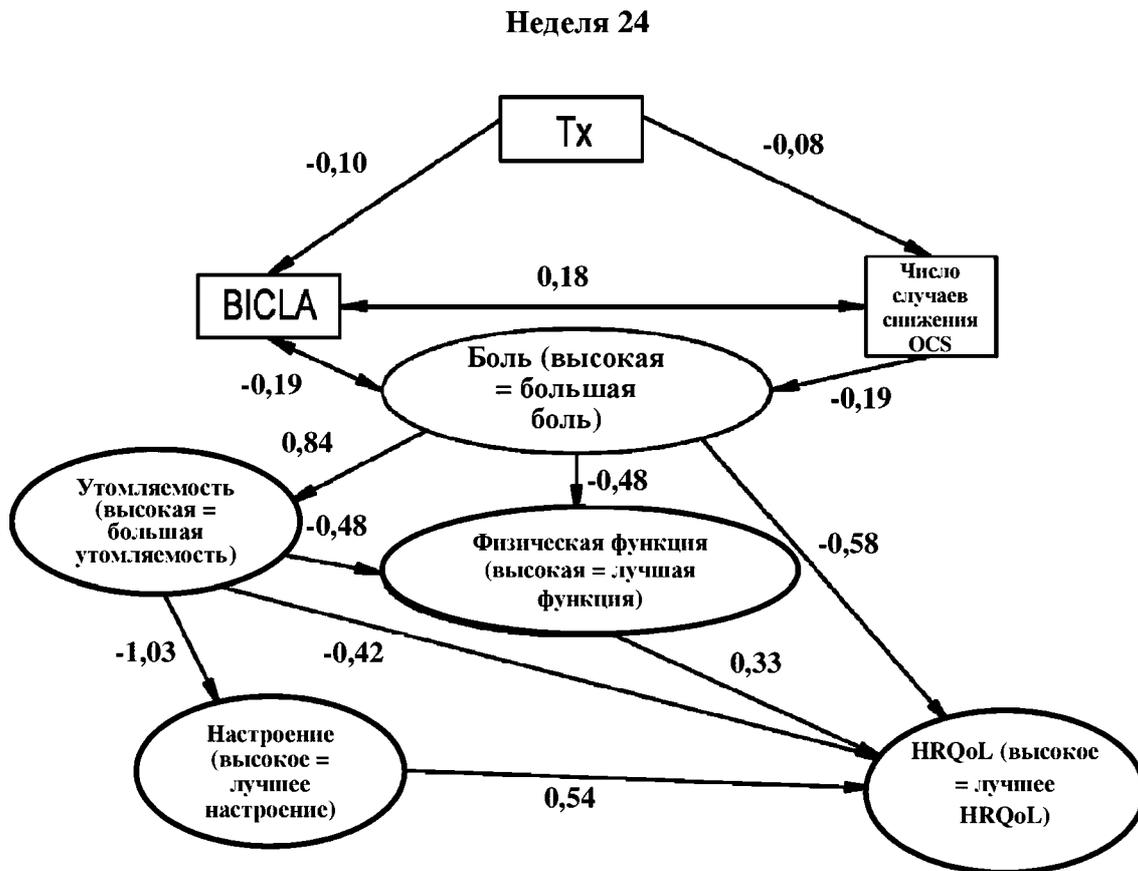




ФИГ. 11



ФИГ. 12А

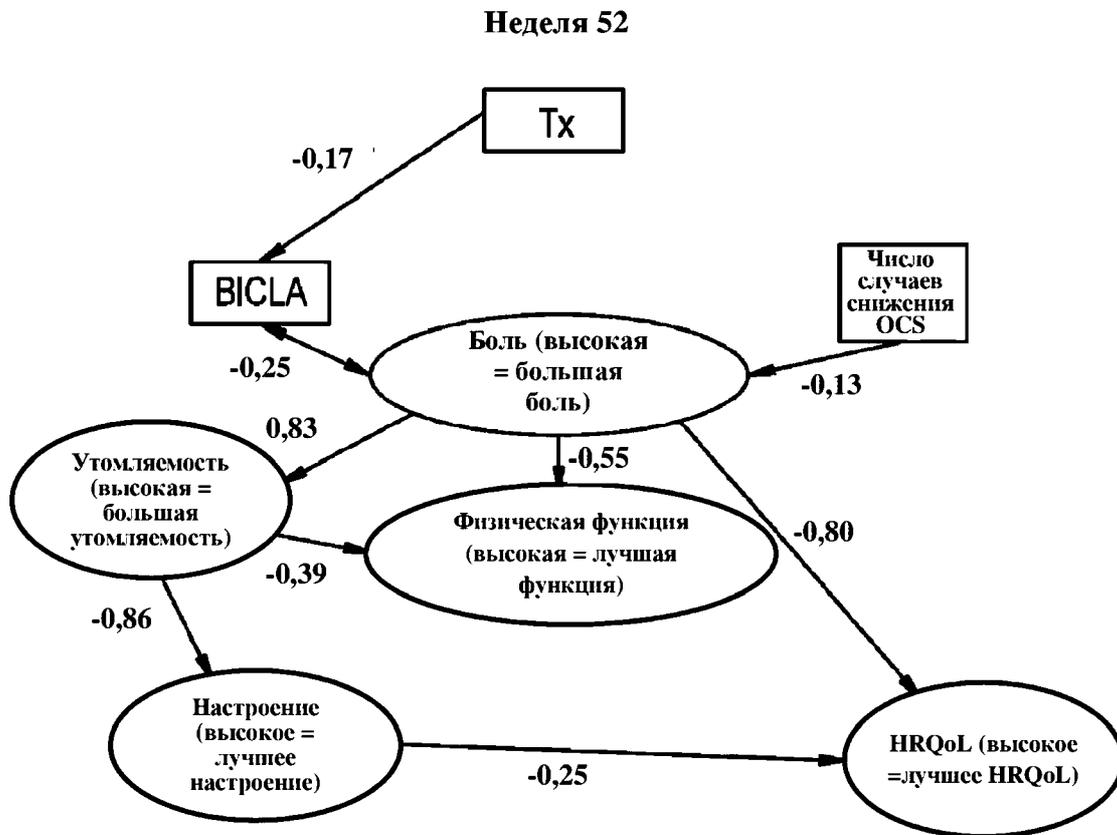


Показаны только пути со значимостью $P \leq 0,05$.

Коэффициенты эквивалентны стандартизированным коэффициентам регрессии (бета).

Тх=группа лечения (1=анифролумаб; 2 = плацебо).

ФИГ. 12В

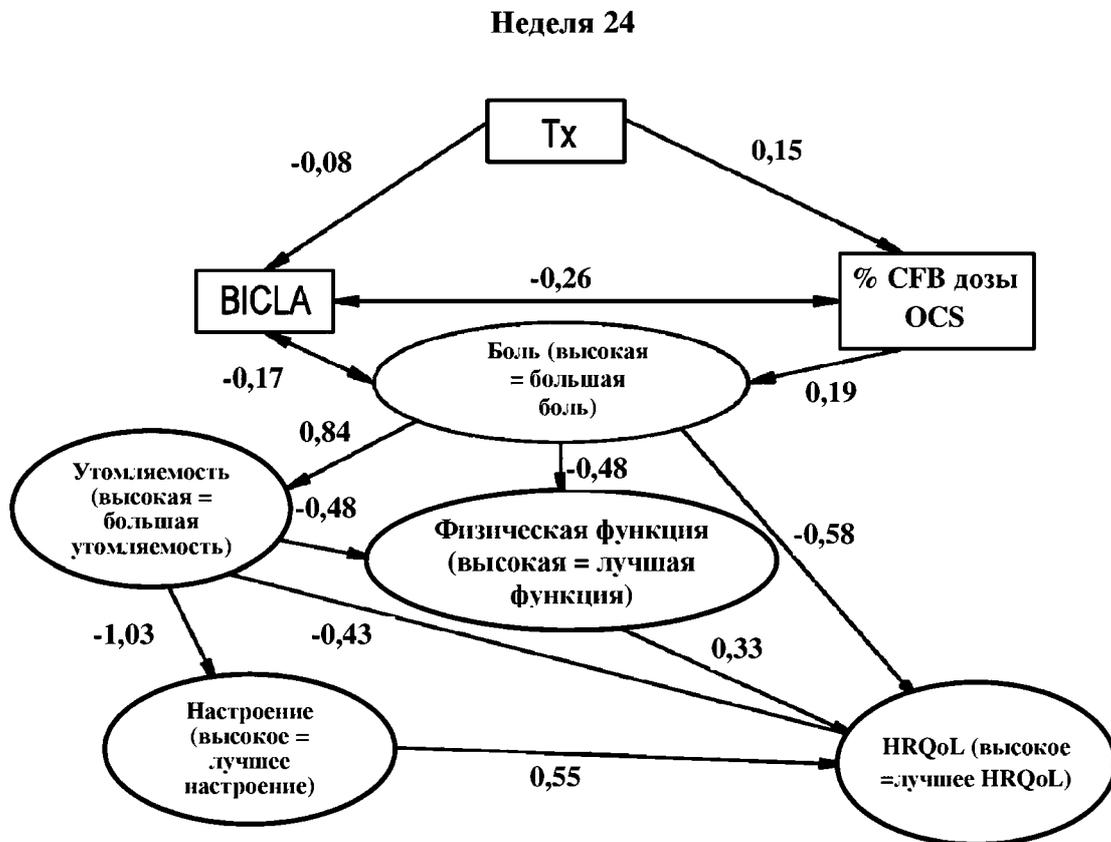


Показаны только пути со значимостью $P \leq 0,05$.

Коэффициенты эквивалентны стандартизованным коэффициентам регрессии (бета).

Tx= группа лечения (1=анифролумаб; 2 = плацебо).

ФИГ. 13А

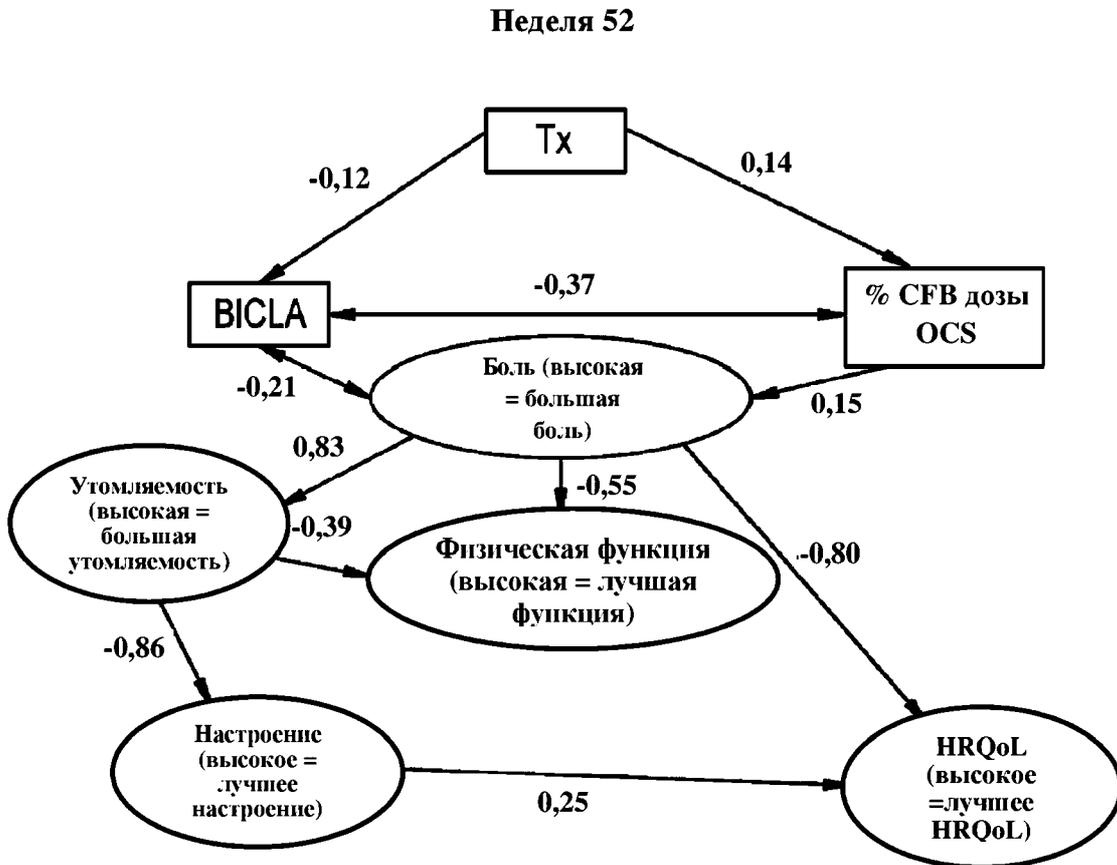


Показаны только пути со значимостью $P \leq 0,05$.

Коэффициенты эквивалентны стандартизованным коэффициентам регрессии (бета).

Tx= группа лечения (1=анифролумаб; 2 = плацебо).

ФИГ. 13В

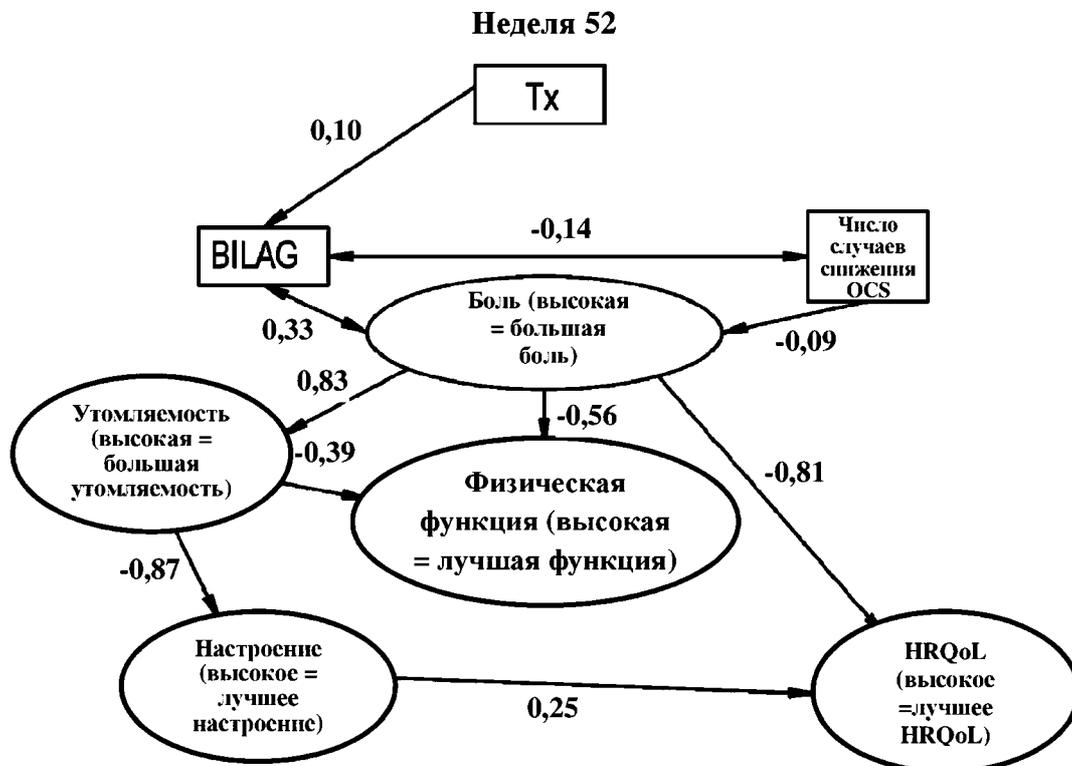
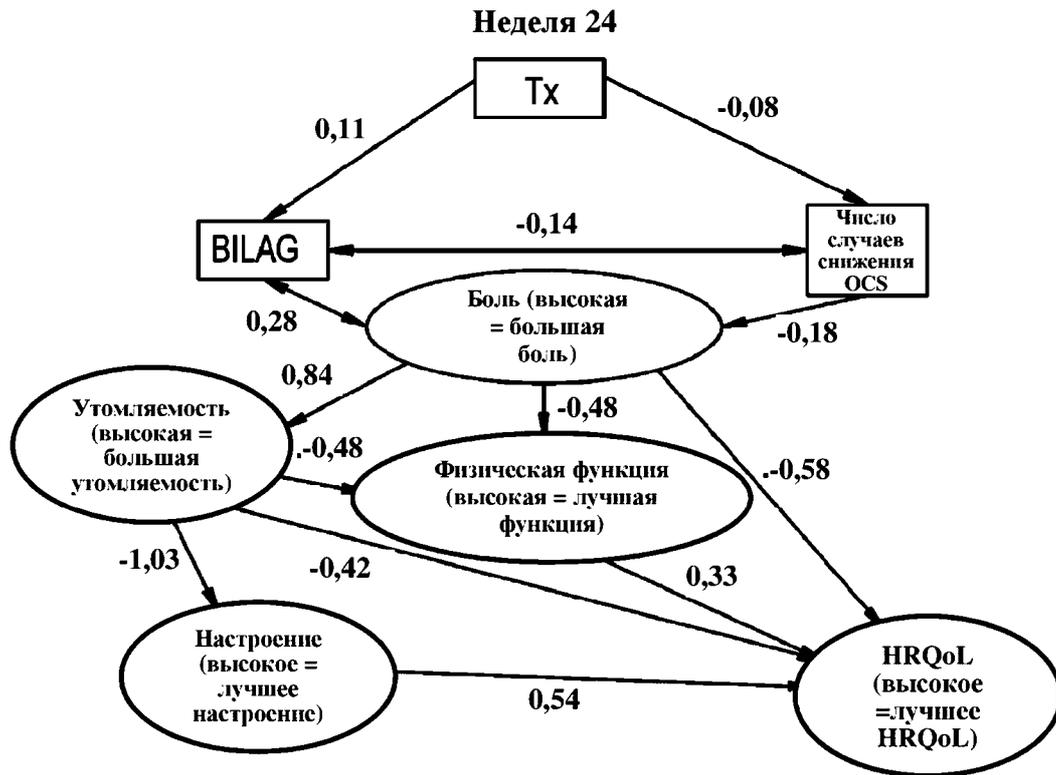


Показаны только пути со значимостью $P \leq 0,05$.

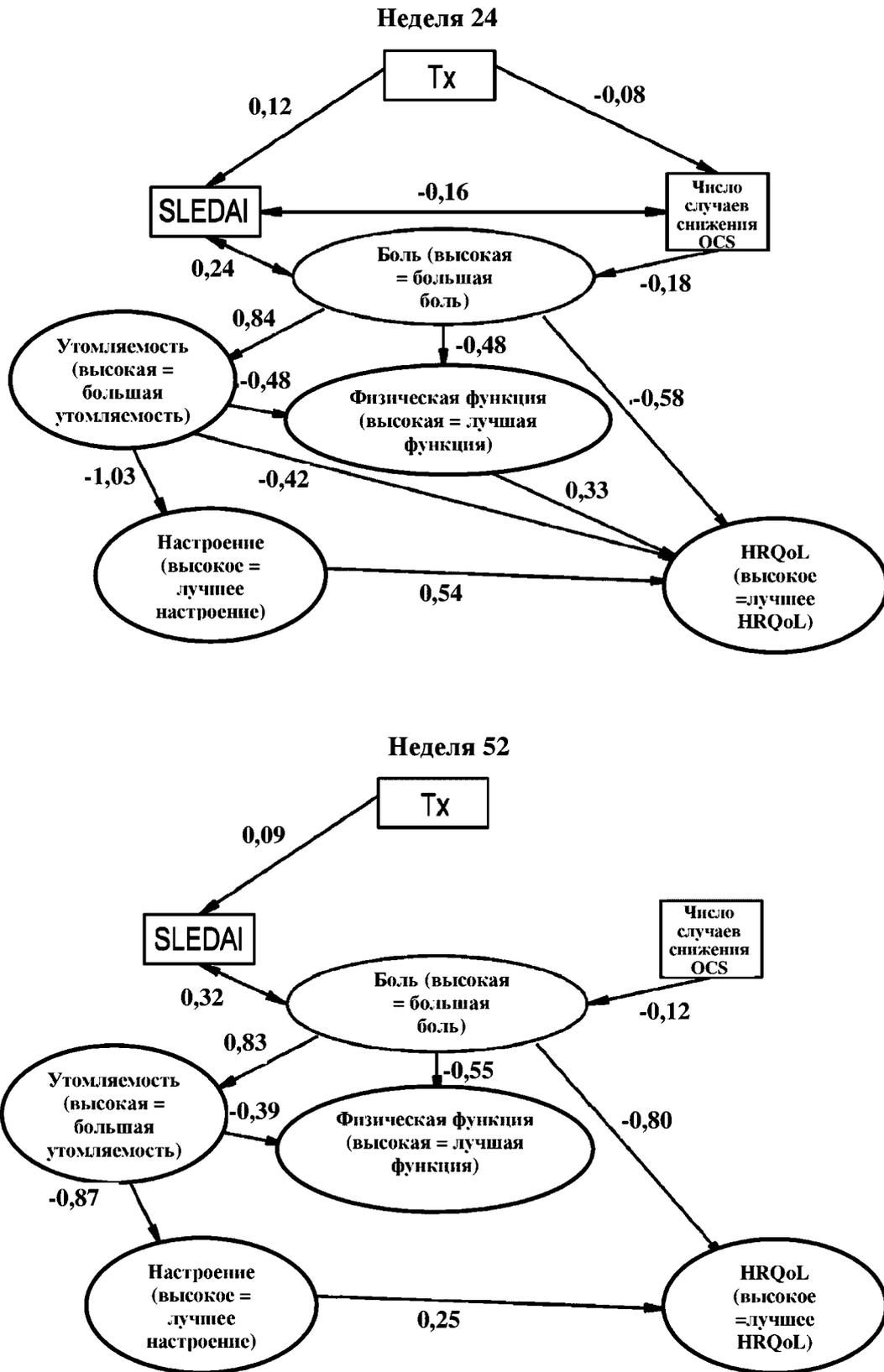
Коэффициенты эквивалентны стандартизированным коэффициентам регрессии (бета).

Tх= группа лечения (1=анифролумаб; 2 = плацебо).

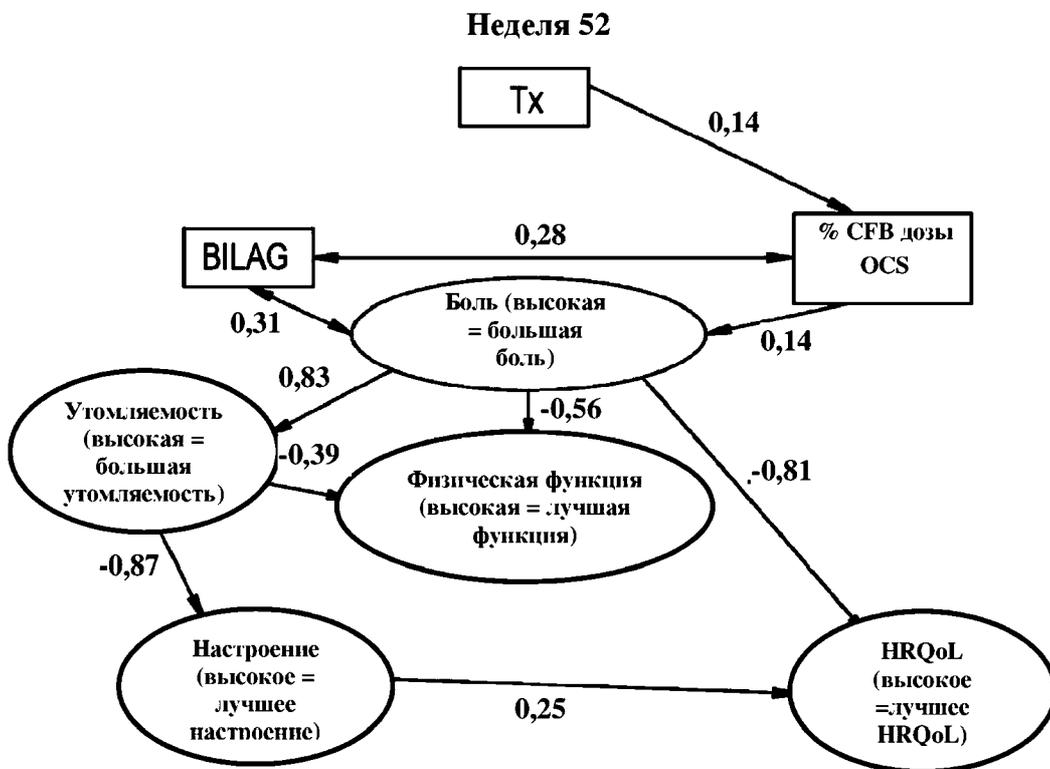
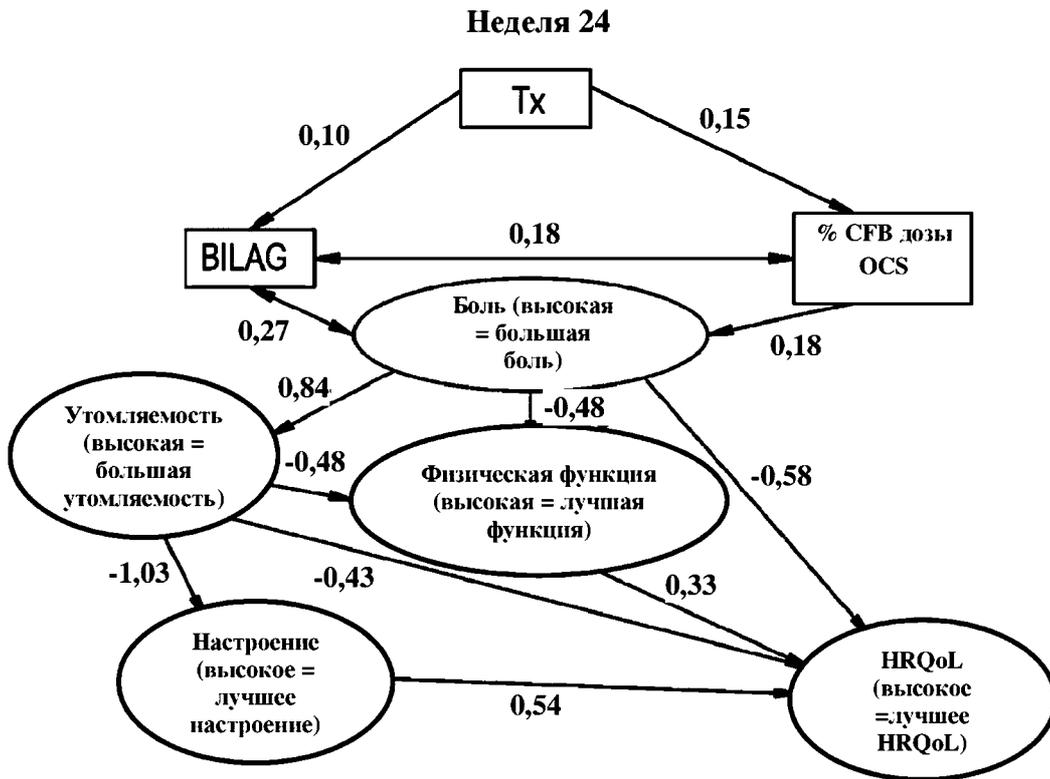
ФИГ. 14А



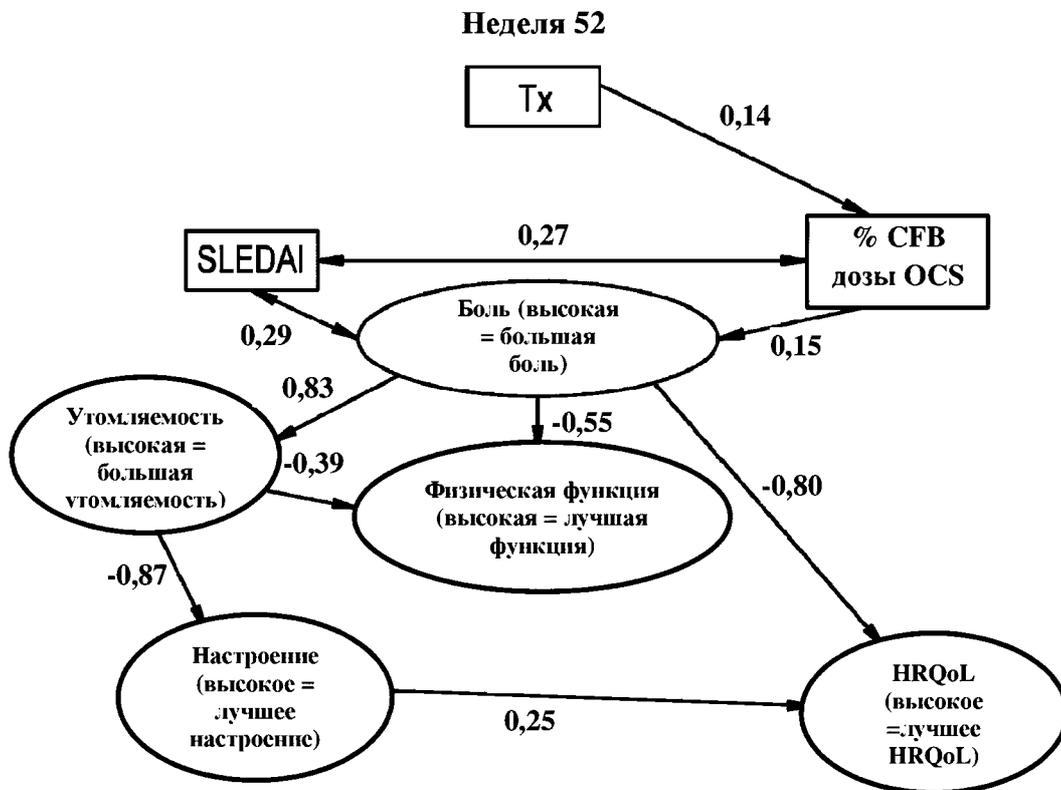
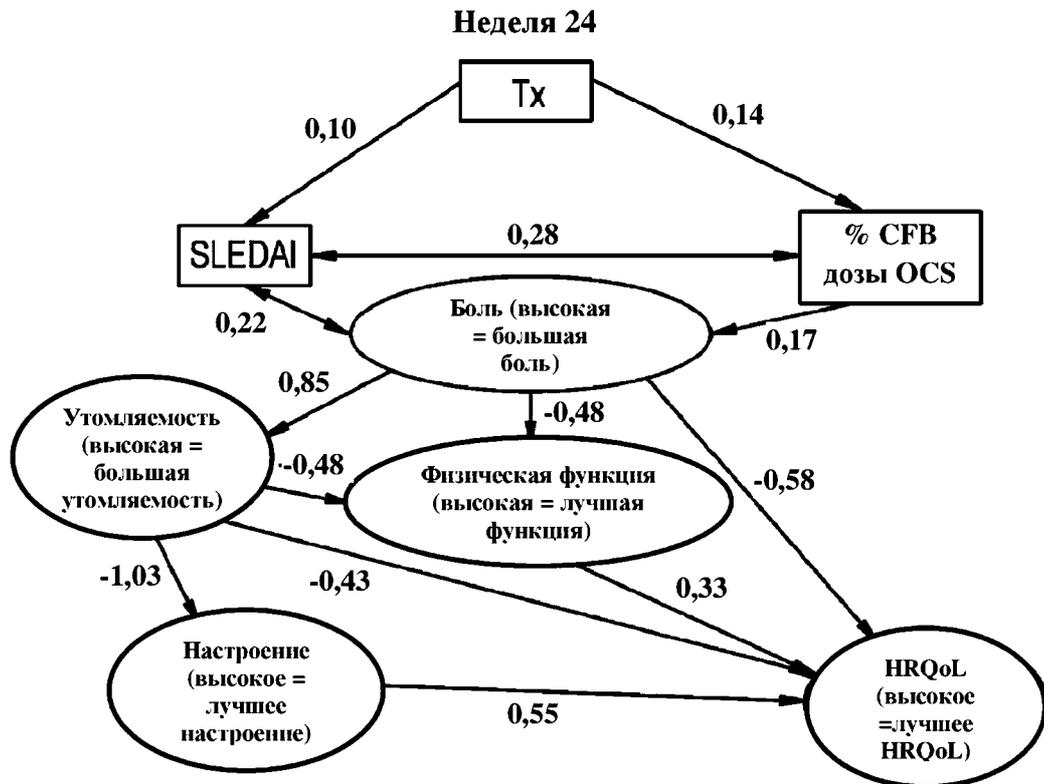
ФИГ. 14В



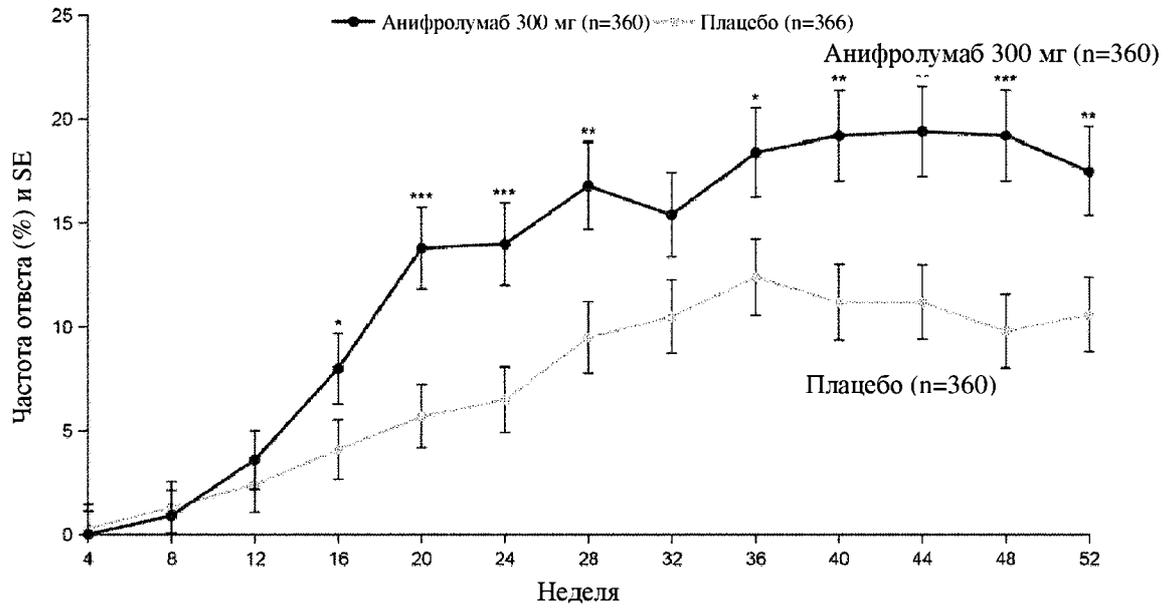
ФИГ. 14С



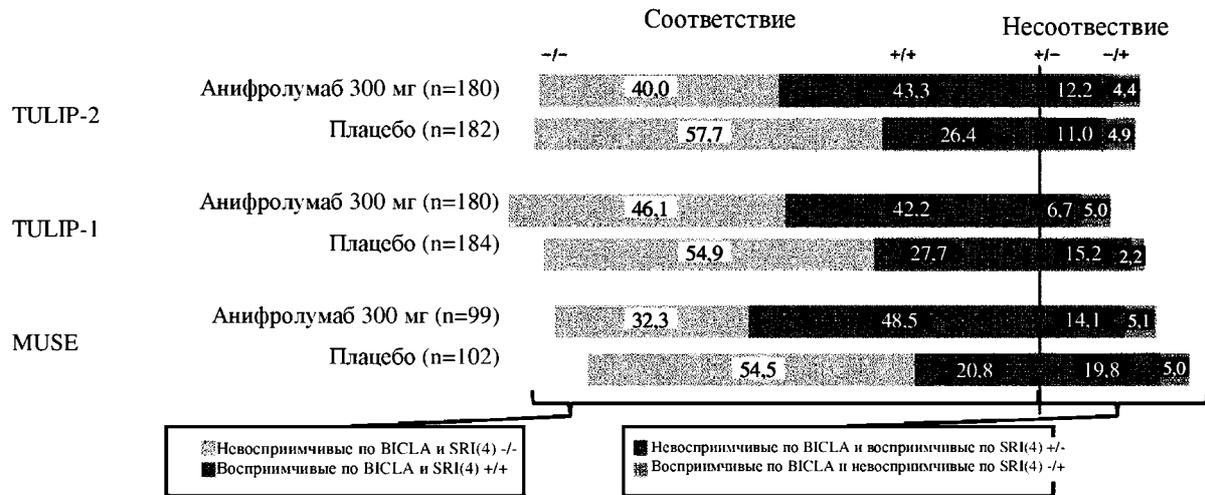
ФИГ. 14D



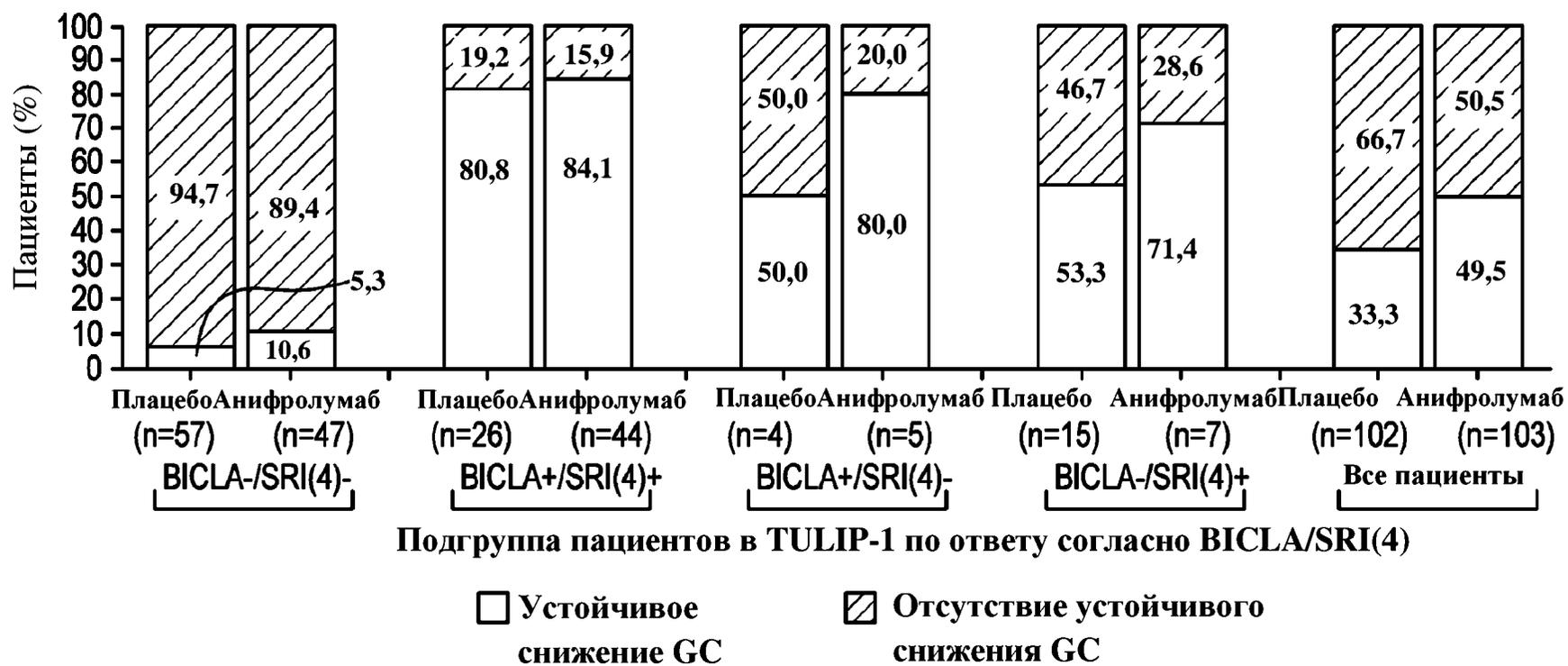
ФИГ. 15



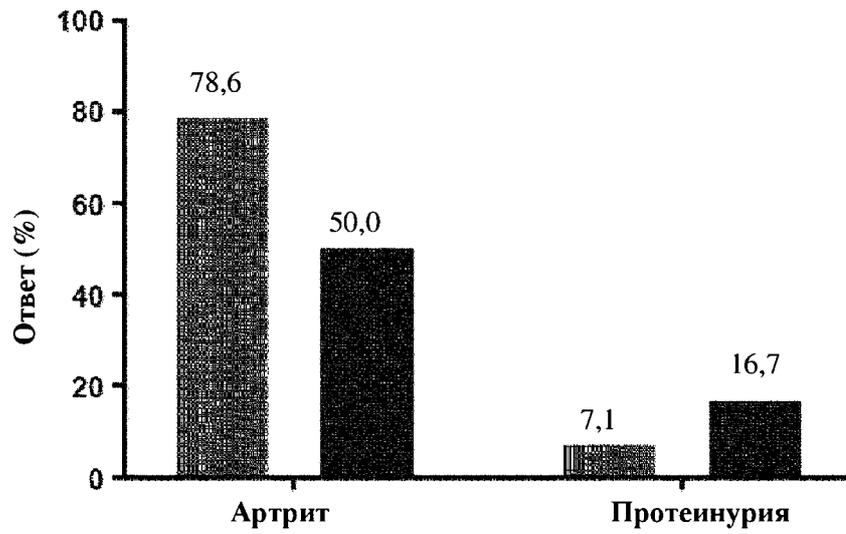
ФИГ. 16



ФИГ. 17



ФИГ. 18А

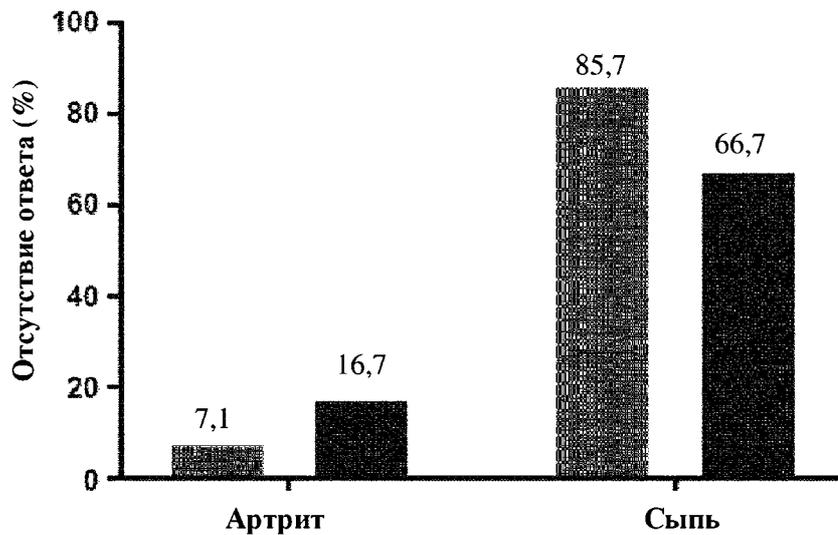


Категория органов SLEDAI-2K с получением в результате ответа согласно SRI(4)

■ Пациенты (n=28)

■ Анифролумаб 300 мг (n=12)

ФИГ. 18В

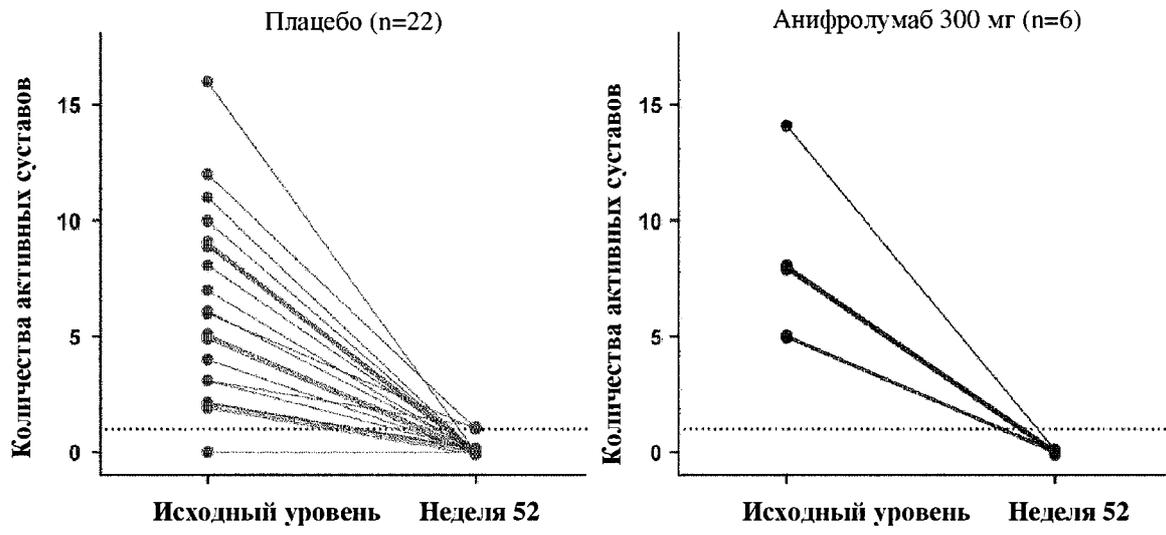


Категория органов BILAG-2004 с отсутствием в результате ответа согласно BICLA

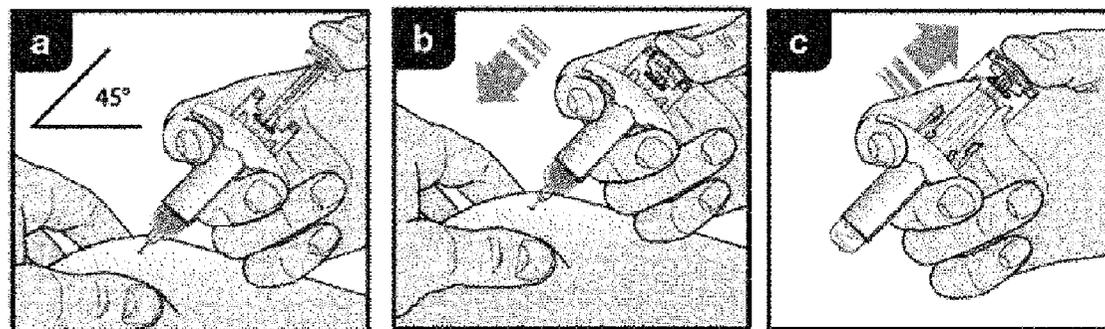
■ Пациенты (n=28)

■ Анифролумаб 300 мг (n=12)

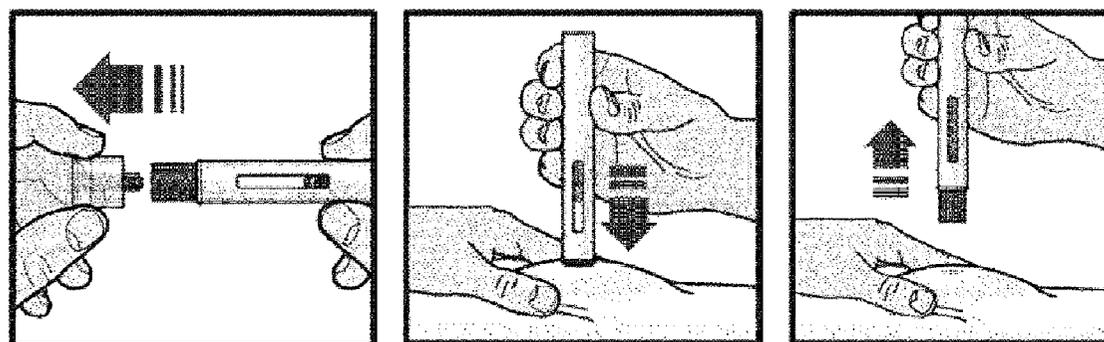
ФИГ. 19



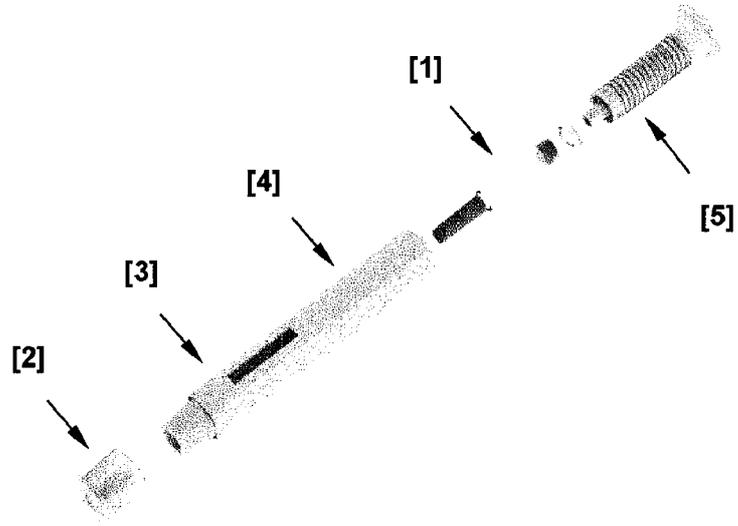
ФИГ. 20А



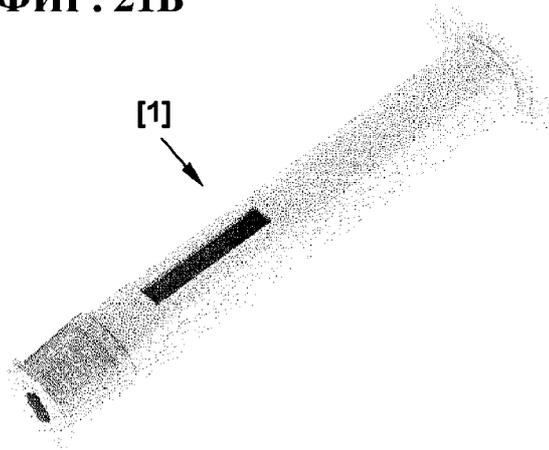
ФИГ. 20В



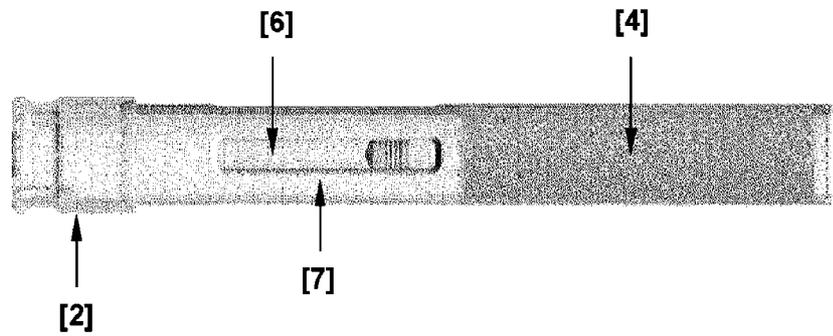
ФИГ. 21А



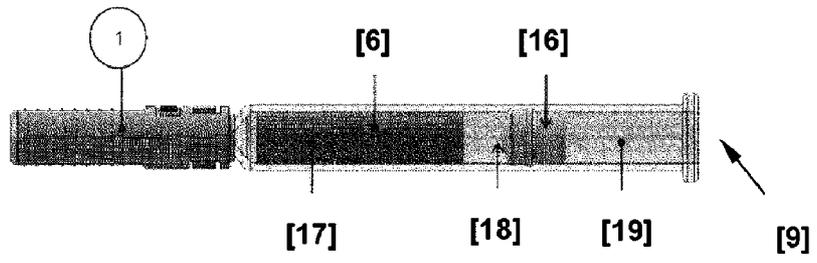
ФИГ. 21В



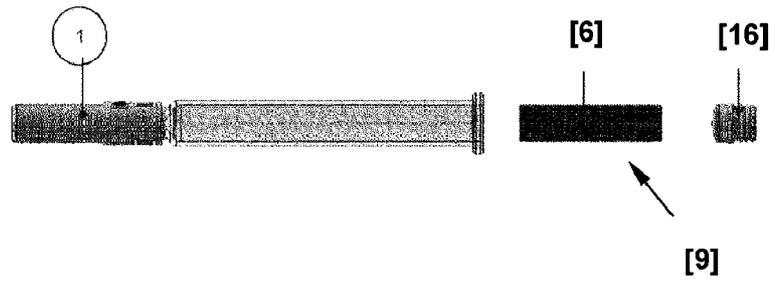
ФИГ. 21С



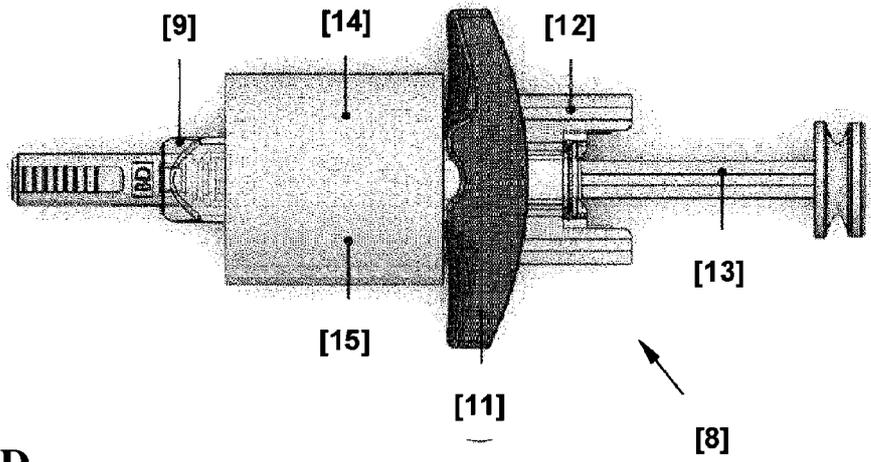
ФИГ. 22А



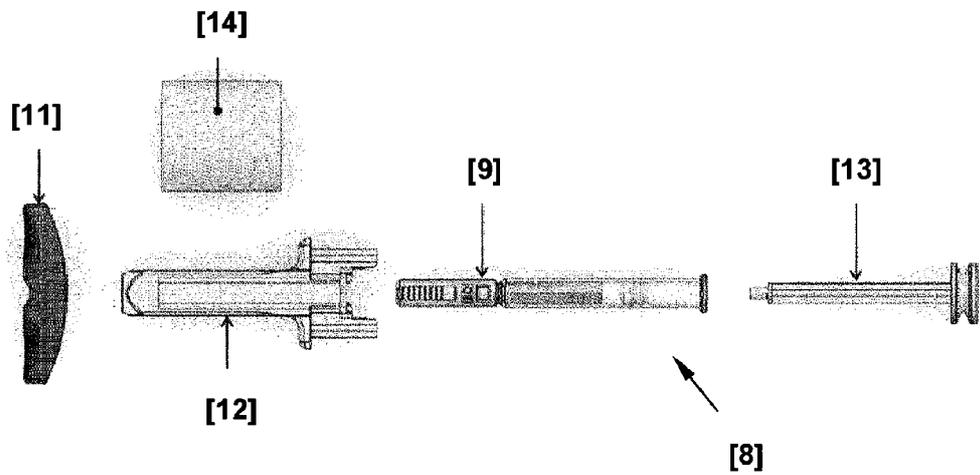
ФИГ. 22В



ФИГ. 22С



ФИГ. 22D



ФИГ. 23

