

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391399 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.29

(22) Дата подачи заявки
2021.11.17

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

(54) ВОЗДЕРЖАНИЕ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРОИДОВ

(31) 63/115,286
(32) 2020.11.18
(33) US
(86) PCT/EP2021/081971
(87) WO 2022/106460 2022.05.27
(88) 2022.06.30
(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Уайт Уэнди, Го Сян (US)
(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

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

A1

202391399

202391399

A1

ВОЗДЕРЖАНИЕ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРОИДОВ

1 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Биомаркером называется определенный характеристический параметр, который измеряют в качестве показателя нормальных биологических процессов, патогенных процессов или ответов на воздействие или вмешательство. Прогностические биомаркеры можно применять для прогнозирования ответа на терапию или течения заболевания.

[0002] Системная красная волчанка (SLE) является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется значительной заболеваемостью и морбидностью¹. Клинические проявления SLE включают без ограничения конституциональные симптомы, алопецию, виды сыпи, серозит, артрит, нефрит, васкулит, лимфаденопатию, спленомегалию, гемолитическую анемию, когнитивную дисфункцию и другие поражения нервной системы. Эти проявления заболевания обуславливают значительное бремя болезни и могут приводить к снижению физического функционирования, потере работы, снижению качества жизни (QoL), связанному со здоровьем, и сокращению продолжительности жизни на 10 лет. Увеличение количества госпитализаций и проявлений побочных эффектов лекарственных препаратов, включая длительный прием кортикостероидов для перорального применения (OCS) и других иммуносупрессивных средств лечения, усугубляют бремя заболевания при SLE.

[0003] Несмотря на интенсивную деятельность по проведению клинических испытаний с SLE за последние 60 лет только одно лекарственное средство, белимумаб, получило одобрение регуляторных органов. Многие факторы способствовали неудачам в разработке лекарственных средств от SLE, в том числе проблемы со схемой испытаний, гетерогенными популяциями пациентов и отсутствием надежных конечных точек. Лечение SLE является сложной задачей по причине ограниченной эффективности и плохой переносимости стандартной терапии². Множество средств терапии, используемых в настоящее время для лечения SLE, характеризуется 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.

[0004] Большинство клинических испытаний в отношении новых средств лечения SLE потерпели неудачу в достижении их первичных и вторичных конечных точек. Отчасти причиной неудачи этих клинических испытаний может быть гетерогенность проявлений заболевания у пациентов, у которых имеется SLE. Кроме того, чрезвычайная гетерогенность SLE усложнила идентификацию биомаркеров для прогнозирования ответа

у пациентов, у которых имеется SLE, на терапию. Несмотря на десятилетия проведенных исследований, в настоящее время отсутствует надежный биомаркер для прогнозирования вероятности развития у пациента ответа на лечение³. Таким образом, существует необходимость в прогностических биомаркерах для прогнозирования терапевтических ответов у пациентов, у которых имеется SLE.

[0005] Настоящее изобретение позволяет решить одну или несколько из вышеупомянутых проблем.

2 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Авторами настоящего изобретения неожиданно продемонстрировано, что высокий исходный уровень IL10 был ассоциирован с худшим клиническим ответом у пациентов, у которых имеется SLE, и что пациенты с низким уровнем IL10 характеризуются лучшим ответом на лечение по сравнению с другими пациентами. Таким образом, в настоящем изобретении впервые представлен прогностический биомаркер для определения ответа на терапию у пациентов, у которых имеется SLE.

[0007] Настоящее изобретение относится к способу выбора субъекта с SLE для лечения с помощью ингибитора рецептора IFN I типа (IFNR), при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта ниже, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта; и фармацевтическим композициям для применения в таком способе.

[0008] Настоящее изобретение также относится к способу выбора субъекта с SLE для лечения с помощью ингибитора рецептора IFN I типа (IFNR) и ингибитора IL-10, при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта; и фармацевтическим композициям для применения в таком способе.

[0009] Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора IFNR, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая ниже, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE; и фармацевтическим композициям для применения в таком способе.

[0010] Настоящее изобретение дополнительно относится к способу выбора субъекта с SLE для лечения с помощью моноклонального антитела к BAFF, при этом способ

включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта. Настоящее изобретение также относится к способу лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества моноклонального антитела к BAFF и антитела к CD20, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE.

[0011] Настоящее изобретение подтверждается, среди прочего, данными, представленными впервые в данном документе. Введение анифролумаба приводит к быстрому (уже в неделю 8) и устойчивому ответу согласно BICLA у пациентов, у которых имеется SLE, как продемонстрировано в контролируемых плацебо двойных слепых клинических испытаниях (см. примеры 1-4). Эффект лечения с помощью анифролумаба относительно плацебо был постоянным в предварительно сформированных подгруппах (по возрасту, полу, расовой принадлежности, этнической принадлежности, тяжести заболевания [в соответствии со SLEDAI-2K на исходном уровне] и применению OCS на исходном уровне) (см. пример 5). Пациенты с высокими результатами теста в отношении IFNGS и низким уровнем IL10 лучше отвечают на виды лечения с применением анифролумаба, чем другие пациенты (примеры 6 и 7). В частности, настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, сделанном авторами настоящего изобретения, что пациенты, у которых имеется SLE, с низкими уровнями IL-10 характеризуются лучшим ответом на лечение с помощью ингибитора IFN I типа, чем пациенты, у которых имеется SLE, характеризующиеся высокими уровнями экспрессии IL-10. Уровни IL-10 у пациентов, у которых имеется SLE, коррелируют с профилем экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (IFNGS), и высокий уровень IL-10 ассоциирован с более тяжелым течением заболевания SLE.

3 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1. Показатели IFN и эффективность анифролумаба

[0012] **Фиг. 1A:** распределение для показателя IFN; **фиг. 1B:** доля пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, за визит; **фиг. 1C:** кривая Каплана-Мейера для времени, необходимого до достижения ответа согласно BICLA, устойчивого до недели 52.

Фиг. 2. Анифролумаб обеспечивает нейтрализацию PD-профиля экспрессии, находящейся под контролем IFN I типа, для 21 гена в цельной крови пациентов, у которых имеется SLE.

Фиг. 3. Понижающая регуляция BAFF и фиколина-3 в сыворотке крови посредством анифролумаба.

[0013] CP1013 (NCT01438489); CP1145 (NCT01753193); ANI: анифролумаб.

Фиг. 4. Долгосрочная понижающая регуляция IL-10 и TNFα посредством анифролумаба.

Фиг. 5. Более высокая частота ответа согласно SRI(4) у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS и низким уровнем IL10 (MUSE).

[0014] **Фиг. 5A.** Пациенты с высоким уровнем IFN и низким уровнем IL-10. **Фиг. 5B.** Пациенты с высоким уровнем IFN и высоким уровнем IL-10.

Фиг. 6. Более высокая частота ответа согласно SRI(4) у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS и низким уровнем IL-10 (TULIP I).

[0015] **Фиг. 6A.** Пациенты с высоким уровнем IFN и высоким уровнем IL-10. **Фиг. 6A.** Пациенты с высоким уровнем IFN и низким уровнем IL-10.

Фиг. 7. Более высокая частота ответа согласно BICLA у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS и низким уровнем IL-10 (MUSE).

[0016] **Фиг. 7A.** Пациенты с высоким уровнем IFN и высоким уровнем IL-10. **Фиг. 7B.** Пациенты с высоким уровнем IFN и низким уровнем IL-10.

Фиг. 8. Более высокая частота ответа согласно BICLA у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS и низким уровнем IL-10 (TULIP I).

[0017] **Фиг. 8A.** Пациенты с высоким уровнем IFN и высоким уровнем IL-10. **Фиг. 8A.** Пациенты с высоким уровнем IFN и низким уровнем IL-10.

Фиг. 9. Кратность изменения профиля экспрессии 21 гена относительно уровня IL-10 на исходном уровне (+/- GSE) (TULIP I).

Фиг. 10. Общий показатель согласно SLEDAI-2k относительно уровня IL-10 на исходном уровне (+/- SEM) (TULIP I).

Фиг. 11. Уровень антител к dsDNA относительно уровня IL-10 на исходном уровне (+/- GSE) (TULIP I).

[0018] Группы показаны в таблице 14-1.

Фиг. 12. Результаты применительно к стратификации IFNGS/IL-10 относительно уровня антител к dsDNA (TULIP I).

[0019] Группы показаны в таблице 14-1.

Фиг. 13. Лимфоциты относительно уровня IL-10 на исходном уровне (+/- GSE) (TULIP I).

[0020] Группы показаны в таблице 14-1.

Фиг. 14. Концентрация IL-10, стратифицированная в отношении IFNGS (TULIP I).

Фиг. 15. Концентрация IL-10, стратифицированная в отношении уровней С3 (TULIP I).

Фиг. 16. Концентрация IL-10, стратифицированная в отношении уровней С4 (TULIP I).

Фиг. 17. Изменение уровня IL-10 в зависимости от теста в отношении IFN (геометрическое среднее значение $\pm$ -GSE) (TULIP I).

Фиг. 18. Клетки плазмы крови и выработка аутоантител являются первичными мишенями IL-10.

Фиг. 19. IL-10-зависимое повышение уровня ауто-АВ приводит к повышению продуцирования IFN1 дендритными клетками.

[0021] APC: антигенпрезентирующие клетки; pDC: плазмацитоидные дендритные клетки; mDC: моноцитные дендритные клетки.

Фиг. 20. IL-10-зависимое повышение ауто-АВ приводит к увеличению показателей для цитотоксических Т-клеток.

Фиг. 21. Эффект IL-10 в отношении ответов с участием Th1/Th2.

Фиг. 22. Корреляция между уровнем IL-10 и показателем в отношении профиля экспрессии 21 гена, находящегося под контролем IFN1 (MUSE).

Фиг. 23. Корреляция между уровнем IL-10 и показателем согласно SLEDAI 2K (MUSE).

Фиг. 24. Связь между уровнем IL-10 и dsDNA (MUSE).

[0022] Уровни антител к dsDNA классифицировали как положительные (>15 ед. мл⁻¹) или отрицательные (≤ 15 ед. мл⁻¹) и измеряли в центральной лаборатории с применением автоматизированного флуоресцентного иммуноанализа.

Фиг. 25. Связь между уровнем IL-10 и уровнем аутоантител (MUSE).

Фиг. 26. Связь между уровнем IL-10 и уровнем IFN-альфа (MUSE).

Фиг. 27. Уровень IL-10 и уровни лимфоцитов и нейтрофилов (MUSE).

[0023] **Фиг. 27А.** Обратная связь между уровнями IL-10 и лимфоцитов в крови (MUSE). **Фиг. 27В.** Связь между уровнями IL-10 и нейтрофилов (MUSE).

Фиг. 28. Синергетический эффект уровня IL-10 и показателя для генов, находящихся под контролем IFN1 (антитела к dsDNA) (MUSE).

Фиг. 29. Синергетический эффект уровня IL-10 и показателя для генов, находящихся под контролем IFN1 (показатель согласно SLEDAI2K) (MUSE).

Фиг. 30. Более высокие уровни IL10 при SLE и их связь со статусом теста в отношении IFNGS (MUSE).

[0024] **Фиг. 30А.** Статус теста в отношении IFNGS. **Фиг. 30В.** Показатель согласно SLEDAI; **фиг. 30С:** уровни антител к dsDNA; уровни антител к dsDNA классифицировали как положительные (>15 ед. мл⁻¹) или отрицательные (≤ 15 ед. мл⁻¹) и измеряли в центральной лаборатории с применением автоматизированного флуоресцентного иммуноанализа. **Фиг. 30D.** Уровни C3. Уровни компонентов системы комплемента классифицировали как отклоняющиеся от нормы (C3 менее 0,9 г л⁻¹; C4 менее 0,1 г л⁻¹) или нормальные (C3 составляет 0,9 г л⁻¹ или больше; C4 составляет 0,1 г л⁻¹ или больше) и измеряли в центральной лаборатории. Ось Y представляет собой концентрацию IL-10 (пг/мл) в сыворотке крови.

Фиг. 31. IL10 ассоциирован с уровнями C4 системы комплемента (MUSE).

[0025] Ось Y представляет собой концентрацию IL-10 (пг/мл) в сыворотке крови. Уровни компонентов системы комплемента классифицировали как отклоняющиеся от нормы (C3 менее 0,9 г л⁻¹; C4 менее 0,1 г л⁻¹) или нормальные (C3 составляет 0,9 г л⁻¹ или больше; C4 составляет 0,1 г л⁻¹ или больше) и измеряли в центральной лаборатории.

Фиг. 32. Уровень IL10 на исходном уровне ассоциирован с клиническим ответом в день 365 после лечения с применением анифролумаба (MUSE).

[0026] Ось Y представляет собой концентрацию IL-10 (пг/мл) в сыворотке крови.

Фиг. 33. Уровень IL10 на исходном уровне ассоциирован с клиническим ответом в день 365 после лечения с применением анифролумаба (MUSE).

[0027] Ось Y представляет собой концентрацию IL-10 (пг/мл) в сыворотке крови.

Фиг. 34. IL10 и индуцированный анифролумабом клинический ответ у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS (MUSE).

Фиг. 35. Связь IL10 с клиническим ответом у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS, получающих 300 мг и 1000 мг анифролумаба (MUSE).

[0028] **Фиг. 35А.** Связь IL10 с клиническим ответом у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS, получающих 300 мг и 1000 мг анифролумаба (MUSE). **Фиг. 35В.** Сравнение пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS и с низким уровнем IL10, у которых имеется SLE, с другими пациентами (MUSE); **фиг. 35С:** статус в отношении ответа согласно SRI(4) после лечения с применением анифролумаба; **фиг. 35D:** множественный регрессионный анализ, ответ согласно SRI(4); **фиг. 35Е:** ответ согласно SRI4 без постепенного снижения дозы стероидов (MUSE).

Фиг. 36. Супрессия IL10 посредством анифролумаба (MUSE).

Фиг. 37. Супрессия IL10 посредством анифролумаба у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS (MUSE).

Фиг. 38. Клинические ответы с течением времени в группе IFN-Н в подгруппах IL-10 (MUSE).

[0029] Фиг. 38А и фиг. 38В. Первоначальная конечная точка при постепенном снижении дозы стероидов представляет собой SRI4D. Фиг. 38С и фиг. 38D. Новая конечная точка без постепенного снижения дозы представляет собой SRI4D3.

Фиг. 39. Процент пациентов с ответом согласно BICLA, устойчивым с начала до недели 52, в TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2.

[0030] BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; OCS: кортикостероид для перорального применения; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000. В TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP правила применения лекарственных препаратов для ограниченного применения соответствовали протоколу TULIP-2. Соотношения рисков и 95% CI оцениваются с применением регрессионной модели Кокса с группами лечения и факторами стратификации (SLEDAI-2K при скрининге, дозировкой OCS в день 1 и результатом теста в отношении IFNGS I типа при скрининге) в качестве ковариат.

Фиг. 40. Ответ согласно BICLA во всех временных точках.

[0031] BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; OCS: кортикостероид для перорального применения; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000. В ранних временных точках Р-значения в TULIP-1 и TULIP-2 составляли 0,207 и 0,238 (неделя 4), 0,020 и 0,004 (неделя 8) и 0,054 и 0,029 (неделя 12) соответственно. В TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP правила применения лекарственных препаратов для ограниченного применения соответствовали протоколу TULIP-2. Значения количества пациентов, отвечающих на лечение, рассчитываются с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации, представляющими собой дозировку OCS в день 1, SLEDAI-2K и результаты теста в отношении IFNGS I, в обоих случаях при скрининге. В объединенном анализе для исследования добавляется дополнительный фактор стратификации. Вертикальные планки погрешностей обозначают 95% доверительные интервалы.

Фиг. 41. Процент пациентов с ответом согласно BICLA

[0032] На фиг. 41А-С проиллюстрирован процент пациентов с ответом согласно BICLA, устойчивым с начала до недели 52, в TULIP-1 (фиг. 41А), TULIP-2 (фиг. 41В) и

объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2 (фиг. 41C). На фиг. 41D-F проиллюстрировано среднее время до ответа согласно BICLA, устойчивого с начала до недели 52, в TULIP-1 (фиг. 41D), TULIP-2 (фиг. 41E) и объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2 (фиг. 41F).

Фиг. 42. MCR и PCR

[0033] На фиг. 42A-C проиллюстрирован процент пациентов, достигающих хорошего клинического ответа или частичного клинического ответа на неделе 24, который был устойчивым до недели 52, в TULIP-1 (фиг. 42A), TULIP-2 (фиг. 42B) и объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2 (фиг. 42C). IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона; MCR: хороший клинический ответ; OCS: кортикостероид для перорального применения; PCR: частичный клинический ответ; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000. В TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP правила применения лекарственных препаратов для ограниченного применения соответствовали протоколу TULIP-2. Значения количества пациентов, отвечающих на лечение, рассчитываются с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации, представляющими собой дозировку OCS в день 1, SLEDAI-2K и результаты теста в отношении IFNGS I, в обоих случаях при скрининге.

Фиг. 43. Ответ согласно BICLA в зависимости от демографической подгруппы для объединенных данных из TULIP

[0034] BMI: индекс массы тела; BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля. Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

Фиг. 44. Ответ согласно BICLA в соответствии со SLEDAI-2K при скрининге

[0035] BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000. Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

Фиг. 45. Ответ согласно BICLA в зависимости от дозировки кортикостероида для перорального применения на исходном уровне.

[0036] BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля; OCS: кортикостероид для перорального применения. Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

Фиг. 46. Ответ согласно BICLA в зависимости от статуса профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (скрининг)

[0037] BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кохрана-Мантеля-Хензеля; IFNGS: профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа; qPCR: количественная полимеразная цепная реакция. ³IFNGS I типа классифицировали как высокий или низкий посредством скрининга в центральной лаборатории с применением теста 4 генов на основе ПЦР с применением ДНК, выделенной из цельной крови. Данные из TULIP-1 анализировали с учетом заранее установленных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения. Различия в оценках лечения и связанные с ними 95% CI были средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода CMH.

Фиг. 47. Обострения, оцененные с применением BILAG-2004, у пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, по сравнению с плацебо в TULIP-2 и TULIP-1.

[0038] BILAG: Британская группа по оценке волчанки. Примечание: обострение, определенное как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или меньше или как 2 новых (ухудшение) показателя по категории В согласно BILAG-2004 или меньше по сравнению с визитом в предыдущем месяце.

Фиг. 48. Время до последнего обострения в TULIP-2 и TULIP-1

[0039] BILAG: Британская группа по оценке волчанки. Примечание: обострение, определенное как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или меньше или как 2 новых (ухудшение) показателя по категории В согласно BILAG-2004 или меньше по сравнению с визитом в предыдущем месяце. Время до первого обострения получают посредством вычитания даты первого введения исследуемого продукта из даты первого

обострения. Если у пациента не было обострения, время до обострения цензурируется в конце времени воздействия.

Фиг. 49. Значения годовой частоты обострений до недели 52 в испытаниях TULIP.

Фиг. 50. Процент пациентов с 1, 2 или тремя или более обострениями SLE до недели 52 в испытаниях TULIP.

[0040] BILAG: Британская группа по оценке волчанки; SLE: системная красная волчанка. Обострения определяли как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или меньше или как 2 новых показателя по категории В согласно BILAG-2004 для оценки повреждения органов или меньше по сравнению с предыдущим визитом.

Фиг. 51. Процент пациентов, достигающих ответа согласно CLASI-A, в зависимости от времени у пациентов с SLE, получающих анифролумаб и плацебо: объединенные данные из TULIP-1 и TULIP-2.

[0041] CLASI: индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки; CLASI-A: показатель активности CLASI; n: количество пациентов в анализе; N: количество пациентов в группе лечения; NA: нет данных; OCS: кортикостероиды для перорального применения. Ответ определяется как снижение показателя активности CLASI на 50% или меньше по сравнению с исходным уровнем для пациентов со значением CLASI-A, составляющим 10 или меньше на исходном уровне. Значения количества пациентов, отвечающих на лечение, рассчитываются с применением стратифицированного подхода Кокрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации, представляющими собой показатель SLEDAI-2K, при скрининге. Дозировка OCS в день 1, результат теста в отношении профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, при скрининге и исследование (TULIP-1 и TULIP-2). Представлены номинальные Р-значения: *Р меньше 0,05; **Р меньше 0,01; ***Р меньше 0,001.

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

[0042] CLASI: индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки; CLASI-A: показатель активности CLASI; n: количество пациентов в анализе; N: количество пациентов в группе лечения; NA: нет данных; OCS: кортикостероиды для перорального применения. Ответ определяется как снижение показателя активности CLASI на 50% или меньше по сравнению с исходным уровнем для пациентов со значением CLASI-A, составляющим 10 или меньше на исходном уровне. Соотношения рисков и 95% CI оценивали с применением регрессионной модели Кокса с группами лечения со стратификацией (показатель SLEDAI-2K при скрининге. Дозировка OCS в день 1,

исследование и результат теста в отношении экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, при скрининге) в качестве ковариат.

Фиг. 53. Ответ согласно CLASI-A на неделе 12 в соответствии с пороговыми значениями ответа согласно CLASI-A на исходном уровне, составляющими 50% и 75%: TULIP-1 и TULIP-2

Фиг. 54. Кожный ответ согласно CLASI-A: пример одного пациента после лечения анифролумабом (300 мг).

[0043] CLASI-A: показатель активности, представляющий собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки. Ответ определяется как снижение показателя CLASI-A на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем для пациентов со значением CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне. Всего в фотосъемке кожи приняли участие 13 пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, из 5 центров; 2 пациента характеризовались ответом согласно CLASI-A на неделе 12.

Фиг. 55. Обострения и применение глюкокортикоида для перорального применения у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение

[0044] **Фиг. 55A.** Пациенты с 1 обострением или больше согласно BILAG-2004 до недели 52. Планками погрешностей представлен 95% CI. **Фиг. 55B.** Среднее изменение суточной дозировки глюкокортикоида для перорального применения, рассчитанное по методу LS, от исходного уровня до недели 52 у всех пациентов, независимо от дозировки глюкокортикоида для перорального применения на исходном уровне. Планками погрешностей представлен 95% CI. **Фиг. 55C.** Пациенты, достигающие устойчивого снижения дозировки глюкокортикоида для перорального применения до 7,5 мг/сутки или меньше среди пациентов, получающих глюкокортикоид для перорального применения при дозировке 10 мг/сутки или больше на исходном уровне. Устойчивое снижение дозировки глюкокортикоида для перорального применения, определенное как доза глюкокортикоида для перорального применения, составляющая 7,5 мг/сутки или меньше, поддерживаемая с недели 40 по неделю 52. Планками погрешностей представлен 95% CI. **Фиг. 55D.** AUC глюкокортикоида для перорального применения до недели 52 у всех пациентов, независимо от дозировки глюкокортикоида для перорального применения на исходном уровне. Планками погрешностей представлено SD. A-D, разницу частоты, CI и номинальные P-значения рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля. AUC: площадь под кривой; BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BILAG: Британская группа по оценке волчанки;

CI: доверительный интервал; LS: метод наименьших квадратов; SD: стандартное отклонение.

Фиг. 56. Ответ согласно PRO на неделе 52 у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение.

[0045] Пациенты с ответом согласно (фиг. 56А) FACIT-F, определенным как улучшение от исходного уровня до недели 52, составляющее больше 3,4; (фиг. 56В) согласно SF-36 PCS, определенным как повышение от исходного уровня до недели 52, составляющее больше 3,4, в категории PCS, и (фиг. 56С) согласно SF-36 MCS, определенным как повышение от исходного уровня до недели 52, составляющее больше 4,2, в категории MCS. Фиг. 56А–С. Планками погрешностей представлен 95% CI. Значения частоты ответа, CI и номинальные *P*-значения рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля. Фиг. 56D. Среднее изменение показателя PtGA, рассчитанное по методу LS, от исходного уровня до недели 52. Планками погрешностей представлен 95% CI. Средняя разница, рассчитанная по методу LS, значения CI и номинальные *P*-значения, рассчитанные с применением смешанной модели повторных измерений. BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; FACIT-F: опросник "функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость"; MCS: индекс психического здоровья; PCS: индекс физического здоровья; PRO: сообщаемый пациентом исход; PtGA: общая оценка пациента; SF-36: краткая форма 36 опросника о состоянии здоровья.

Фиг. 57. Изменение по сравнению с исходным уровнем у пациентов, отвечающих на лечение согласно SLEDAI-2K, PGA и BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение.

[0046] Изменение от исходного уровня до недели 52 в (фиг. 57А) SLEDAI-2K и (фиг. 57В) PGA. Планками погрешностей представлены значения 95% CI. Средняя разница, рассчитанная по методу LS, значения CI и номинальные *P*-значения, рассчитанные с применением смешанной модели повторных измерений. BICLA: комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки; BILAG: Британская группа по оценке волчанки; CI: доверительный интервал; LS: метод наименьших квадратов; PGA: общая оценка врача; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки 2000.

Фиг. 58. CLASI-A, количество суставов и системы органов.

[0047] Фиг. 58А. Пациенты с ответом согласно CLASI-A на неделе 52 (определенным как снижение на 50% или больше с исходного уровня до недели 52) среди пациентов с показателем CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне.

Значения частоты ответа, CI и номинальные P-значения рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля. **Фиг. 58В.** Изменение среднего количества суставов, рассчитанное по методу LS, от исходного уровня до недели 52 для активных (определенных как сустав с припухлостью и болезненностью), болезненных и припухших суставов. Планками погрешностей представлены значения 95% CI. Средняя разница, рассчитанная по методу LS, значения CI и номинальные P-значения, рассчитанные с применением смешанной модели повторных измерений. BICLA: комплексная оценка волчанки на основе BILAG; BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки 2004; CI: доверительный интервал; CLASI-A: активность согласно индексу распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки; LS: метод наименьших квадратов. Ответ согласно CLASI-A и значениям количества суставов между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA. **Фиг. 58С.** Изменение в процентных значениях для пациентов с показателями BILAG-2004 A/B и C/D/E в кожно-слизистой и скелетно-мышечной категориях от конечной точки испытания эффективности MUSE (неделя 52) до конца периода последующего наблюдения (неделя 60).

Фиг. 59. Измерения активности заболевания и обострений в конечной точке испытания эффективности MUSE (неделя 52) и в конце периода последующего наблюдения (неделя 60).

[0048] **Фиг. 59А:** активность заболевания; **фиг. 59В:** обострения.

4 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТАБЛИЦ

[0049] Таблица 6-1: последовательности ВТ-063

[0050] Таблица 6-2: профиль экспрессии 21 гена, находящегося под контролем интерферона

[0051] Таблица 6-3: примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения

[0052] Таблица 6-4: последовательности анифролумаба

[0053] Таблица 6-5: последовательности антитела к IFNAR

[0054] Таблица 6-6: последовательности антитела к BAFF

[0055] Таблица 6-7: дозировка и введение белимумаба

[0056] Таблица 6-8: дозировка и введение табалумаба

[0057] Таблица 11-1: уровень ответа согласно BICLA на неделе 52

[0058] Таблица 12-1: демографические данные пациентов на исходном уровне

[0059] Таблица 12-2: характеристики заболевания на исходном уровне

[0060] Таблица 13-1: индуцированные анифролумабом изменения уровней белков в сыворотке крови

[0061] Таблица 14-1: группы пациентов по статусу IL-10

[0062] Таблица 18-1: демографические данные и клинические характеристики пациентов на исходном уровне

[0063] Таблица 18-2: демографические данные пациентов и лекарственные препараты для лечения SLE на исходном уровне у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

[0064] Таблица 18-3: обострения SLE у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

[0065] Таблица 18-4: показатели PRO на исходном уровне у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

[0066] Таблица 18-5: использование медицинских ресурсов пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA

[0067] Таблица 18-6: изменения серологических показателей от исходного уровня до недели 52 у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

[0068] Таблица 18-7: АЕ в ходе лечения у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

[0069] Таблица 18-8: показатели PRO на исходном уровне у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

5 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

5.1 Способы лечения и диагностики

[0070] Настоящее изобретение в первом аспекте относится к способу выбора субъекта с SLE для лечения с помощью ингибитора рецептора IFN I типа (IFNR), при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта ниже, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта.

[0071] Способ может включать выбор субъекта для лечения, если субъект характеризуется повышенным профилем экспрессии генов, связанных с интерфероном I типа (IFNGS), по сравнению со здоровым субъектом. Здоровый субъект может

представлять собой субъекта, который не страдает SLE. Здоровый субъект может представлять собой взрослого субъекта, который не страдает SLE.

[0072] Повышенный IFNGS может предусматривать по меньшей мере приблизительно четырехкратное повышение уровня мРНК по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2 в образце, полученном от субъекта и/или субъектов, относительно образца, полученного от здорового субъекта. Повышенный IFNGS может предусматривать по меньшей мере приблизительно четырехкратное повышение уровня матричной РНК (мРНК) по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2 в образце, полученном от субъекта и/или субъектов, относительно объединенных образцов, полученных от здоровых пациентов. Уровень мРНК повышается относительно уровня мРНК одного или нескольких контрольных генов, присутствующих в образце. Один или несколько контрольных генов могут быть выбраны из генов ACTB, GAPDH и 18S rRNA.

[0073] Способ может включать выявление повышенного уровня мРНК IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 у субъекта. Выявление повышенного уровня мРНК может предусматривать обычные методики из уровня техники для измерения уровней мРНК в образце, количественную полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (RT-qPCR).

[0074] Способ может предусматривать выбор субъекта для лечения, если субъект проходит лечение, предусматривающее введение дозы OCS, составляющей 10 мг или больше. Пациенты, которым вводят более высокие дозы OCS, находятся в группе высокого риска возникновения нежелательных явлений, связанных с применением OCS.

[0075] Способ можно осуществлять *in vitro*. Другими словами, способ может представлять собой способ, который не осуществляют на практике в отношении организма человека или животного.

[0076] Настоящее изобретение также относится к способу выбора субъекта с SLE для лечения с помощью ингибитора рецептора IFN I типа (IFNR) и ингибитора IL-10, при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта. IL-10 может компенсировать недостаточность ответа на ингибитор IFN I типа у субъектов с высокими уровнями IL-10 в сыворотке крови по сравнению со среднестатистическим пациентом, у которого имеется SLE.

[0077] Настоящее изобретение также относится к способу лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора IFNR, где субъект определяется как

характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая ниже, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE. Субъекта, подвергаемого лечению посредством данного способа, можно идентифицировать как характеризующегося повышенным IFNGS по сравнению со здоровым субъектом. Повышенный IFNGS у субъекта, подвергаемого лечению посредством данного способа, может предусматривать по меньшей мере приблизительно четырехкратное повышение уровня мРНК по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2 в образце, полученном от субъекта, относительно образца, полученного от здорового субъекта. Повышенный IFNGS может предусматривать по меньшей мере приблизительно четырехкратное повышение уровня мРНК по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2 в образце, полученном от субъекта, относительно объединенных образцов, полученных от здоровых пациентов. Уровень мРНК может быть повышен относительно уровня мРНК одного или нескольких контрольных генов, присутствующих в образце. Один или несколько контрольных генов могут быть выбраны из генов ACTB, GAPDH и 18S rRNA. Способ может включать выявление повышенного уровня мРНК IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 у субъекта. Субъект, подвергаемый лечению посредством данного способа, может проходить лечение, предусматривающее введение OCS в дозе, составляющей 10 мг или больше, до лечения с помощью ингибитора IFNR.

[0078] Настоящее изобретение также относится к способу лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора IFNR и ингибитора IL-10, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE.

[0079] Настоящее изобретение также относится к способу выбора субъекта с SLE для лечения с помощью моноклонального антитела к BAFF, при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта. Антитело к BAFF может представлять собой белимумаб или его функциональный вариант. Следовательно, настоящее изобретение также относится к способу применения прогностического биомаркера для определения ответа на комбинированное лечение с помощью белимумаба и антитела к IL-10.

[0080] Настоящее изобретение также относится к способу лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически

эффективного количества моноклонального антитела к BAFF и антитела к CD20, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб, и антитело к BAFF может представлять собой белимумаб. Следовательно, настоящее изобретение также относится к способу применения прогностического биомаркера для определения ответа на комбинированное лечение с помощью белимумаба и ритуксимаба.

[0081] Способы по настоящему изобретению могут также включать определение концентрации IL-10 в образце, полученном от пациента. Образец может представлять собой любой образец, взятый из организма, который можно применять для оценки уровней IL-10 в сыворотке крови. В частности, образец может представлять собой образец крови, сыворотки крови или плазмы крови. С целью определения уровней IL-10 в сыворотке крови субъекта концентрацию IL-10 в образце можно определять путем твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) или любой другой методики, известной из уровня техники.

[0082] Предварительно определенное значение может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 3,5 пг/мл. Предварительно определенное значение может составлять от приблизительно 1,5 до приблизительно 2,5 пг/мл. Предварительно определенное значение может составлять от приблизительно 1,7 до 2,3 пг/мл. Предварительно определенное значение может составлять приблизительно 1,0, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 1,6, приблизительно 1,7, приблизительно 1,8, приблизительно 1,9, приблизительно 2,0, приблизительно 2,1, приблизительно 2,2, приблизительно 2,3, приблизительно 2,4, приблизительно 2,5, приблизительно 2,6, приблизительно 2,7, приблизительно 2,8, приблизительно 2,9, приблизительно 3,0, приблизительно 3,1, приблизительно 3,2, приблизительно 3,3, приблизительно 3,4, приблизительно 3,5, приблизительно 1, приблизительно 2 или приблизительно 3. Предварительно определенное значение может составлять любое из 0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 1, 2 или 3 пг/мл.

[0083] Предварительно определенное значение может, в частности, составлять приблизительно 2 пг/мл. Предварительно определенное значение может, в частности, составлять 2 пг/мл. Предварительно определенное значение можно определять путем а) определения концентраций IL-10 в плазме крови у субъектов в совокупности образцов, полученных от субъектов с SLE; б) определения медианной концентрации IL-10 в

популяции субъектов с SLE, где предварительно определенное значение представляет собой медианное значение, определенное в b).

[0084] Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъекту вводят стероиды в дозе, составляющей 10 мг или больше, до лечения.

[0085] Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать одно или несколько из следующего:

- ответа согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) у субъекта,
- ответа согласно SRI(4) у субъекта,
- снижения показателя, представляющего собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI), у субъекта по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения,
- снижения количества болезненных и припухших суставов у субъекта по сравнению с количеством болезненных и припухших суставов у субъекта до лечения,
- субъекта, характеризующегося максимально 1 показателем В согласно BILAG-2004 после лечения,
- субъекта, характеризующегося показателем С или лучше согласно BILAG-2004 после лечения,
- субъекта, характеризующегося улучшением по меньшей мере одного сообщаемого пациентом исхода (PRO) по сравнению с состоянием до лечения, и
- снижения частоты обострений SLE у субъекта по сравнению с частотой обострений у субъекта до лечения.

[0086] Способы по настоящему изобретению могут включать измерение показателя согласно BILAG у субъекта до и после введения ингибитора IFNAR. Ответ согласно BICLA может сохраняться у субъекта в течение по меньшей мере 52 недель. Способ может включать измерение PRO у субъекта до и после введения ингибитора IFNAR. PRO могут предусматривать оценку с применением опросника "функциональная оценка терапии хронического заболевания-утомляемость" (FACIT-F) у субъекта, версии 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья (SF-36-v2), индекса психического здоровья (MCS) и/или показателя, представляющего собой индекс физического здоровья (PCS), согласно SF-36.

[0087] Ответ согласно BICLA может предусматривать снижение показателей по категориям А и В согласно BILAG-2004 до В/С/D и С/D соответственно. Снижение показателя CLASI у субъекта по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения может предусматривать снижение показателя CLASI-A у субъекта по сравнению с показателем CLASI-A у субъекта до лечения. Снижение активности заболевания SLE у

субъекта может предусматривать снижение уровней антител к dsDNA у субъекта. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA), где способ также включает снижение дозы OCS, вводимой субъекту, по сравнению с дозой OCS, вводимой субъекту до лечения.

[0088] OCS предусматривает преднизон, преднизолон и/или метилпреднизолон.

[0089] Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) к по меньшей мере неделе 4 лечения.

[0090] Снижение активности заболевания SLE может предусматривать ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) к по меньшей мере неделе 8 лечения. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать улучшение на по меньшей мере 50% в отношении количества болезненных суставов и количества припухших суставов у субъекта по сравнению с количеством болезненных суставов и припухших суставов в соответствии со значением у субъекта до лечения. Снижение показателя CLASI у субъекта может быть достигнуто к по меньшей мере неделе 8 лечения. Снижение показателя CLASI у субъекта может быть достигнуто через 12 недель лечения. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение показателя CLASI у субъекта на по меньшей мере 50% по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение показателя CLASI-A у субъекта через 12 недель лечения. Субъект может характеризоваться показателем CLASI-A, составляющим 10 или больше, до лечения. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать показатель согласно BILAG-2004 у субъекта, соответствующий C или лучше, через 24 недели лечения. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать, что субъект характеризуется максимально 1 показателем B согласно BILAG-2004 через 24 недели лечения. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение годовой частоты обострений на основе BILAG у субъекта по сравнению с годовой частотой обострений на основе BILAG у субъекта до лечения. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать предупреждение обострений у субъекта.

[0091] Обострение может быть определено как 1 новый показатель по категории A согласно BILAG-2004 или больше или как 2 новых (ухудшение) показателя по категории B согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с показателями у субъекта одним месяцем ранее. Снижение активности заболевания SLE у субъекта может предусматривать снижение

частоты обострений у субъекта по сравнению с частотой обострений до лечения, где способ включает снижение дозы OCS, вводимой субъекту, по сравнению с дозой OCS, вводимой субъекту до лечения. Способ может включать выбор субъекта для лечения, где субъекта выбирают по наличию активной SLE. Субъект может быть выбран по наличию SLE от умеренной до тяжелой степени. Субъект может быть выбран по наличию SLE, которая не отвечает на лечение с применением OCS.

[0092] Субъект может быть взрослым.

5.2 Ингибитор рецептора IFN I типа

[0093] Ингибитор рецептора IFN I типа (IFNR, IFNAR, IFNAR1) можно вводить внутривенно или подкожно. Ингибитор рецептора IFN I типа может представлять собой антитело к рецептору интерферона I типа или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связывают IFNAR1. Антитело может представлять собой моноклональное антитело. Антитело может представлять собой анифролумаб.

[0094] Ингибитор рецептора IFN может содержать определяющую комплементарность область 1 варибельной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; определяющую комплементарность область 2 варибельной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; определяющую комплементарность область 3 варибельной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; определяющую комплементарность область 1 варибельной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; определяющую комплементарность область 2 варибельной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и/или определяющую комплементарность область 3 варибельной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

[0095] Ингибитор рецептора IFN может содержать (a) варибельную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1; и (b) варибельную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. Ингибитор рецептора IFN может содержать Fc-область, содержащую аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно EU-индексу, как изложено у Kabat, и при этом антитело проявляет сниженную аффинность в отношении по меньшей мере одного Fc-лиганда по сравнению с немодифицированным антителом, при этом необязательно антитело содержит в Fc-области аминокислотную замену L234F, L235E и/или P331S, пронумерованную согласно EU-

индексу, как изложено у Kabat. Ингибитор рецептора IFN может содержать (a) человеческую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11; и (b) человеческую легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

[0096] Ингибитор рецептора IFN I типа может предусматривать сифалимумаб.

[0097] Способ может включать введение антитела к IL-10 субъекту. Антитело к IL-10 может содержать (a) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18; и (b) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17.

[0098] Антитело к IL-10 может содержать определяющую комплементарность область 1 переменной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22; определяющую комплементарность область 2 переменной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23; определяющую комплементарность область 3 переменной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24; определяющую комплементарность область 1 переменной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; определяющую комплементарность область 2 переменной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20; и/или определяющую комплементарность область 3 переменной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21. Антитело к IL-10 может представлять собой BT-063 или его функциональный эквивалент.

[0099] Способ может предусматривать введение анифролумаба. Лечение может предусматривать введение 300 мг анифролумаба. Анифролумаб можно вводить в виде внутривенной (IV) инфузии. Анифролумаб можно вводить один раз в четыре недели. Анифролумаб может быть представлен в растворе в концентрации 150 мг/мл.

[0100] Способ может предусматривать введение ингибитора рецептора IFN I типа и ингибитора IL-10.

[0101] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ лечения включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора IFNR, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая ниже, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE. Ингибитор IFNR может представлять собой

анифролумаб. Фармацевтическая композиция может содержать анифролумаб в концентрации 150 мг/мл. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба; 50 мМ лизина-HCl; 130 мМ дигидрата трегалозы; 0,05% полисорбата 80; 25 мМ гистидина/гистидина-HCl, где фармацевтическая композиция характеризуется pH 5,9.

5.3 Дозы

[0102] Способ может предусматривать введение субъекту внутривенной дозы анифролумаба или его функционального варианта. Внутривенная доза может составлять 300 мг анифролумаба или его функционального варианта или больше. Внутривенная доза может составлять 1000 мг или меньше. Внутривенная доза может составлять приблизительно 300 мг, приблизительно 900 мг или приблизительно 1000 мг. Внутривенную дозу можно вводить один раз в четыре недели (Q4W).

[0103] Способ может предусматривать введение подкожной дозы анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять более 105 мг и менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять 135 мг анифролумаба или его функционального варианта или меньше. Подкожная доза может составлять приблизительно 120 мг. Подкожную дозу можно вводить за одну стадию введения. Подкожную дозу можно вводить с интервалами 6-8 дней. Подкожную дозу можно вводить один раз в неделю. Подкожная доза может иметь объем от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл. Подкожная доза может иметь объем приблизительно 0,8 мл.

5.4 Набор

[0104] Настоящее изобретение также относится к набору для применения в любом способе по настоящему изобретению. Набор может содержать фармацевтическую композицию по настоящему изобретению. Набор может содержать инструкции по применению. В инструкциях по применению может быть указан любой способ по настоящему изобретению. В инструкциях по применению может быть описан способ, предусматривающий выбор субъекта с SLE для лечения с помощью ингибитора рецептора IFN I типа (IFNR), при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта ниже, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта. В инструкциях по применению может быть описан способ выбора субъекта с SLE для лечения с помощью ингибитора рецептора IFN I типа (IFNR) и ингибитора IL-10, при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение

обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта. В инструкциях для применения может быть описан способ лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора IFNR и ингибитора IL-10, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение активности заболевания SLE. В инструкциях по применению может быть описан способ лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества моноклонального антитела к BAFF и антитела к CD20, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE.

[0105] Набор может содержать анифролумаб или его функциональный эквивалент. Набор может содержать антитело к IL-10. Набор может содержать белимумаб или его функциональный эквивалент.

6 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

6.1 Интерлейкин-10 (IL-10)

[0106] IL-10 (также известный как фактор, ингибирующий синтез цитокинов (CSIF), фактор, ингибирующий рост Т-клеток (TGIF); UniProtKB P22301) представляет собой преимущественно противовоспалительный цитокин, который подавляет Т-клеточную функцию путем супрессии экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и IL-12. IL-10 также снижает презентацию антигена моноцитами. Однако кроме своей противовоспалительной роли IL-10 также способствует В-клеточным выживаемости, пролиферации, дифференциации и продуцированию антител⁴.

[0107] В небольшом открытом клиническом испытании лечение с помощью антитела к IL-10 (мышинное mAb к IL-10 (B-N10)) пациентов с волчанкой с проявлениями со стороны кожи и суставов приводило к улучшению клинически неактивного заболевания у пяти из шести пациентов на протяжении 6 месяцев при 3-недельной схеме лечения⁵.

6.2 Антитела к IL-10

[0108] SCH708980 представляет собой моноклональное антитело к IL-10, исследованное в отношении лечения висцерального лейшманиоза (NCT01437020). Моноклональные антитела к IL-10 для лечения SLE описаны в WO 2005047326 и WO 2011.064399.

[0109] BT-063 представляет собой антитело к IL-10. BT-063 описано в WO 2011064399, который включен в данный документ посредством ссылки. Последовательности BT-063 показаны в **таблице 6-1**.

Таблица 6-1: последовательности BT-063

VL	DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQRPQGSPR LLIY KVSNR SGVPDRFSGS GSGTDFTL I SRVEAEDVGV YYCF QGSHVP WTFGQGTKVE IK (SEQ ID No: 17)
VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCA ASGFSFA TY GVHWVRQS PGKGLEWLGV IWRGGSTDYS AAFMSRLTIS KDNSKNTVYL QMNSLRAEDT AVYFCAK QAY GHYMDYWG QG TSVTVSS (SEQ ID NO: 18)
LCDR1	ISCRSSQNIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 19)
LCDR2	KVSNRFSGVPDR (SEQ ID NO: 20)
LCDR3	QGSHVPW (SEQ ID NO: 21)
HCDR1	ASGFSFATY (SEQ ID NO: 22)
HCDR2	IWRGGSTDYSAAFMSR (SEQ ID NO: 23)
HCDR3	QAYGHYMD (SEQ ID NO: 24)

6.3 Профиль экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (IFNGS)

[0110] Сигнальный путь интерферона I типа обуславливает патологию при ряде аутоиммунных заболеваний, в частности при системной красной волчанке (SLE), и его можно отслеживать посредством транскриптов, индуцируемых IFN I типа, присутствующих в цельной крови, – указанные транскрипты обеспечивают профиль

экспрессии генов IFN I типа. В качестве примера, в Yao et al. (Hum Genomics Proteomics 2009, pii: 374312)⁶ описана идентификация профиля экспрессии 21 гена IFN α/β и его применение в качестве биомаркера связанных с IFN I типа заболеваний или нарушений.

[0111] IFN I типа, как считается, является важным в патогенезе заболевания SLE, и анифролумаб нацеливается на подавление данного сигнального пути. Для понимания взаимосвязи между экспрессией IFN I типа и ответом на терапию антителом к IFN необходимо знать, вызвано ли заболевание субъекта активацией IFN I типа. Однако прямое измерение уровня белка-мишени остается проблематичным. По этой причине был разработан маркер на основе транскриптов для оценки влияния сверхэкспрессии белка-мишени на определенный набор мРНК-маркеров. Экспрессия этих маркеров легко выявляется в цельной крови и демонстрирует корреляцию с экспрессией в пораженной заболеванием ткани, такой как кожа, при SLE. Бимодальное распределение показателей, полученных с применением транскриптов, у субъектов с SLE подтверждает определение субпопуляции с высоким и низким уровнем IFN посредством теста в отношении IFN (фиг. 1).

[0112] Таким образом, профиль экспрессии генов, находящихся под контролем IFN (IFNGS), можно применять для определения пациентов с низкими или высокими уровнями экспрессии генов, индуцируемых IFN. В некоторых вариантах осуществления IFNGS включает белок 27, индуцируемый интерфероном альфа (IFI27), белок 44, индуцируемый интерфероном (IFI44), белок 44, подобный белку, индуцируемому интерфероном (IFI44L), и белок 2, содержащий домен с радикальным S-аденозилметионином (RSAD2). Положительную регуляцию или сверхэкспрессию генов, составляющих IFNGS, можно рассчитать посредством способов, хорошо известных из уровня техники. Например, сверхэкспрессия генов, составляющих профиль экспрессии, рассчитывается как разница между средним значением Ct (значением порогового цикла) для IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 и средним значением Ct трех контрольных генов: 18S, ACTB и GAPDH. Степень повышенной экспрессии IFNGS позволяет осуществлять идентификацию предельного значения кратности изменения для идентификации пациентов с высоким уровнем экспрессии генов, находящихся под контролем IFN, и пациентов с низким уровнем экспрессии генов, находящихся под контролем IFN. В одном варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 2. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 2,5. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 3. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 3,5. В другом варианте осуществления предельное значение

составляет по меньшей мере приблизительно 4. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 4,5. В другом варианте осуществления предельное значение выбрано из по меньшей мере 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 и 4,5. В другом варианте осуществления предельное значение составляет от приблизительно 2 до приблизительно 8. Степень повышенной экспрессии IFNGS также позволяет осуществлять идентификацию предельного значения дельта Ct для идентификации субпопуляций с высоким уровнем экспрессии генов, находящихся под контролем IFN, и субпопуляций с низким уровнем экспрессии генов, находящихся под контролем IFN.

[0113] Профиль экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (IFNGS), описан в WO 2011/028933, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

6.4 Гены в составе профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа

[0114] Группа генов, включенных в профиль экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (также называемый в данном документе профиль экспрессии индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров) пациента, представляет собой (a) IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2; или (b) IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2; или (c) IFI27, IFI44L, IFI6 и RSAD2; или (d) IFI27, IFI44, IFI6 и RSAD2; или (e) IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2; или (f) IFI27, IFI44, IFI44L и IFI6.

[0115] В конкретном варианте осуществления группа генов, включенных в профиль экспрессии индуцируемых IFN I типа или IFN-альфа PD-маркеров пациента, включает IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2. В другом конкретном варианте осуществления группа генов, включенных в профиль экспрессии индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров пациента, состоит из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2. В дополнительном конкретном варианте осуществления группа генов, включенных в профиль экспрессии индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров пациента, содержит IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2. В другом конкретном варианте осуществления группа генов, включенных в профиль экспрессии индуцируемых IFN I типа или IFN-альфа PD-маркеров пациента, состоит из IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2.

[0116] Индуцируемые IFNa PD-маркеры в профиле экспрессии могут включать (a) IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2; или (b) IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2; или (c) IFI27, IFI44L, IFI6 и RSAD2; или (d) IFI27, IFI44, IFI6 и RSAD2; или (e) IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2; или (f) IFI27, IFI44, IFI44L и IFI6.

[0117] Индуцируемые IFN α PD-маркеры в профиле экспрессии могут состоять из (a) IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2; или (b) IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2; или (c) IFI27, IFI44L, IFI6 и RSAD2; или (d) IFI27, IFI44, IFI6 и RSAD2; или (e) IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2; или (f) IFI27, IFI44, IFI44L и IFI6.

[0118] Подходящие праймеры и зонды для выявления генов можно найти в WO 2011028933, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0119] Профиль экспрессии 21 гена, находящегося под контролем IFN (IFNGS), представляет собой валидированный фармакодинамический маркер передачи сигнала посредством IFN I типа¹⁰, который является повышенным у пациентов с заболеванием, опосредованным IFN I типа, в том числе SLE, волчаночным нефритом, миозитом, синдромом Шегрена и склеродермией.

[0120] Показатель IFNGS для 4 генов рассчитывают путем измерения уровня экспрессии IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2. Показатель IFNGS для 5 генов рассчитывают путем измерения уровня экспрессии IFI27, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6. Показатель IFNGS для 21 генов рассчитывают путем измерения в отношении генов, показанных в **таблице 6-2**. Экспрессия генов может быть измерена путем выявления мРНК в цельной крови или ткани субъекта. Показатель IFNGS (для 4 генов, 5 генов или 21 гена) может быть выявлен у субъекта путем измерения IFNGS экспрессии генов (например, мРНК) в крови или ткани субъекта и сравнения уровней экспрессии генов с экспрессией генов домашнего хозяйства или контрольных генов, например, ACTB, GAPDH и 18S rRNA, в крови или ткани.

Таблица 6-2: профиль экспрессии 21 гена, находящегося под контролем интерферона

Название гена	Обозначение гена	ID генного зонда
Индуцируемый интерфероном альфа белок 27	IFI27	202411
Индуцируемый интерфероном альфа белок 6	IFI6	204415
Белок 2, содержащий домен с радикальным S-аденозилметионином	RSAD2	213797
Индуцируемый интерфероном белок 44	IFI44	214059
Белок 44, подобный белку, индуцируемому интерфероном	IFI44L	204439
Убиквитинспецифическая пептидаза 18	USP18	219211
Комплекс антигена 6 лимфоцитов, локус E	LY6E	202145
2,5-Олигоденилатсинтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	202869

Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1, сиалоадгезин	SIGLEC1	44673
Убиквитинподобный модификатор ISG15	ISG15	205483
Индукцируемый интерфероном белок с тетратрикопептидными повторами 1	IFIT1	203153
2'-5'-Олигоаденилатсинтетаза 3, 100 кДа	OAS3	218400
Домен Нест и RLD 5	HERC5	219863
Белок 1 устойчивости к миксовирусам (вирусу гриппа)	MX1	202086
Ассоциированный с лизосомами мембранный белок 3	LAMP3	205569
Белок 1 взаимодействия между клетками эпителия и стромы (молочная железа)	EPSTI1	227609
Индукцируемый интерфероном белок с тетратрикопептидными повторами 3	IFIT3	204747
2'-5'-Олигоаденилатсинтетаза 2, 69/71 кДа	OAS2	204972
Рецепторный (хемосенсорный) транспортный белок 4	RTP4	219684
Фосфолипидскрамблаза 1	PLSCR1	241916
ДНК-полимераза-трансактивированный белок 6	DNAPTP6	241812

6.5 Повышающая регуляция

[0121] Повышающая регуляция или понижающая регуляция индуцируемых IFN I типа или IFN α PD-маркеров в профиле экспрессии у пациента может быть любой степени по сравнению с таковой для образца из контроля (который может быть из образца, не являющегося пораженной заболеванием тканью пациента (например, кожа страдающего псориазом пациента без очагов поражения) или здорового человека, не страдающего заболеванием или нарушением) или может быть определена по сравнению с таковой для генов пациента, экспрессию которых заболевание не изменило (так называемые гены "домашнего хозяйства").

[0122] Степень повышающей регуляции или понижающей регуляции может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по

меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, или по меньшей мере 200%, или по меньшей мере 300%, или по меньшей мере 400%, или по меньшей мере 500% или более таковой для контроля или контрольного образца.

[0123] Профиль экспрессии индуцируемых IFN I типа или IFN α PD-маркеров можно рассчитать как среднее кратное увеличение экспрессии или активности совокупности генов, составляющих PD-маркер. Профиль экспрессии индуцируемых IFN I типа или IFN α PD-маркеров можно также рассчитать как разницу между средним значением Ct (значением порогового цикла) для четырех генов-мишеней и средним значением Ct для трех контрольных генов.

[0124] Среднее кратное повышение экспрессии или активности набора генов может составлять от по меньшей мере приблизительно 2 до по меньшей мере приблизительно 15, от по меньшей мере приблизительно 2 до по меньшей мере приблизительно 10 или от по меньшей мере приблизительно 2 до по меньшей мере приблизительно 5. Среднее кратное повышение экспрессии или активности набора генов может составлять по меньшей мере приблизительно 2, по меньшей мере приблизительно 2,5, по меньшей мере приблизительно 3, по меньшей мере приблизительно 3,5, по меньшей мере, приблизительно 4, по меньшей мере приблизительно 4,5, по меньшей мере приблизительно 5, по меньшей мере приблизительно 5,5, по меньшей мере приблизительно 6, по меньшей мере приблизительно 6,5, по меньшей мере приблизительно 7, по меньшей мере приблизительно 8, по меньшей мере приблизительно 9 или по меньшей мере приблизительно 10. **[0047]** Степень повышенной экспрессии позволяет установить предельное значение кратности изменения для идентификации пациентов с наличием признаков и пациентов с отсутствием признаков, страдающих аутоиммунными заболеваниями. В одном варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 2. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 2,5. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 3. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 3,5. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 4. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 4,5. В другом варианте осуществления предельное значение выбрано из по меньшей мере 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 и 4,5. В другом варианте осуществления предельное значение составляет от приблизительно 2 до приблизительно 8. В одном варианте осуществления предельное значение представляет собой среднее значение повышенных уровней экспрессии по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2. В другом варианте

осуществления предельное значение представляет собой медианное значение повышенных уровней экспрессии по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2.

[0125] Степень повышенной экспрессии также позволяет установить предельное значение дельта Ct для идентификации пациентов с наличием признаков и пациентов с отсутствием признаков, страдающих аутоиммунными заболеваниями. В одном варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 7,6. В другом варианте осуществления предельное значение составляет 7,56. Предельное значение кратности изменения можно использовать для определения соответствующего предельного значения дельта Ct (например, $1 < \log_2$ кратности изменения < 3 соответствует диапазону значений дельта Ct от 8,65 до 6,56). Таким образом, в другом варианте осуществления предельное значение дельта Ct составляет от приблизительно 6,56 до приблизительно 8,56.

[0126] Более того, пациент может сверхэкспрессировать или иметь ткань, которая сверхэкспрессирует подтип IFN I типа на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере 15%, на по меньшей мере 20%, на по меньшей мере 25%, на по меньшей мере 30%, на по меньшей мере 40%, на по меньшей мере 50%, на по меньшей мере 60%, на по меньшей мере 70%, на по меньшей мере 75%, на по меньшей мере 80%, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 100%, на по меньшей мере 125%, на по меньшей мере 150%, на по меньшей мере 200%, или на по меньшей мере 300%, или на по меньшей мере 400%, или на по меньшей мере 500% по сравнению с контролем. Подтип IFN I типа может представлять собой любой из IFN α 1, IFN α 2, IFN α 4, IFN α 5, IFN α 6, IFN α 7, IFN α 8, IFN α 10, IFN α 14, IFN α 17, IFN α 21, IFN γ или IFN ω . Подтипы IFN I типа могут включать все из IFN α 1, IFN α 2, IFN α 8 и IFN α 14.

[0127] Повышенная экспрессия или активность любого гена, обнаруженного в образце посредством зондов или посредством зондов, содержащихся в наборах, в профиле экспрессии индуцируемых IFN PD-маркеров, может быть по меньшей мере 1,2-кратной, по меньшей мере 1,25-кратной, по меньшей мере 1,3-кратной, по меньшей мере 1,4-кратной, по меньшей мере 1,5-кратной, по меньшей мере 2,0-кратной, по меньшей мере 2,25-кратной, по меньшей мере 2,5-кратной, по меньшей мере 2,75-кратной, по меньшей мере 3,0-кратной, по меньшей мере 3,5-кратной, по меньшей мере 4,0-кратной, по меньшей мере 4,5-кратной, по меньшей мере 5,0-кратной, по меньшей мере 6,0-кратной, по меньшей мере 7,0-кратной, по меньшей мере 8,0-кратной, по меньшей мере 9,0-кратной, по меньшей мере 10,0-кратной, по меньшей мере 15,0-кратной, по меньшей мере 20,0-кратной, по меньшей мере 25,0-кратной или по меньшей мере 50,0-кратной по сравнению с исходными уровнями для контрольных клеток, например, клеток здоровых добровольцев, или клеток контрольных животных, или клеток, не подверженных действию IFN в культуре. Все гены

в профиле экспрессии индуцируемых IFN α PD-маркеров могут обладать повышенной экспрессией или активностью с одинаковой кратностью увеличения. В качестве альтернативы, гены в профиле экспрессии PD-маркеров могут иметь различные уровни повышенной экспрессии или активности.

6.6 Измерение повышающей регуляции

[0128] Повышающую или понижающую регуляцию экспрессии генов или активности индуцируемых IFN α PD-маркеров можно определить любыми способами, известными в данной области техники. Например, повышающая или понижающая регуляция экспрессии генов может быть выявлена путем определения уровней мРНК. Экспрессию мРНК можно определить посредством нозерн-блоттинга, слот-блоттинга, количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой или посредством методов гибридизации на генных чипах. См. патент США №№ 5744305 и 5143854 в качестве примеров создания микрочипов нуклеиновых кислот для методов гибридизации на генных чипах. Способ TAQMAN® может применяться для измерения экспрессии генов^{7,8}.

[0129] Праймеры, которые селективно связываются с мишенями в полимеразных цепных реакциях (PCR), можно выбрать на основании эмпирического определения праймеров, которые гибридизуются в реакции PCR и формируют сигнал, достаточный для обнаружения мишени на фоне, или их можно предсказать с помощью температуры плавления дуплекса праймер-мишень, как описано в Maniatis et al. Molecular Cloning, Second Edition, Section 11.46. 1989. Аналогичным образом, зонды для обнаружения продуктов PCR с помощью способа TAQMAN® или родственного способа можно эмпирически выбрать или предсказать. Такие праймеры и зонды (в совокупности обозначаемые как "олигонуклеотиды") могут составлять от 10 до 30 нуклеотидов в длину или больше.

[0130] Повышающую или понижающую регуляцию экспрессии генов или активности индуцируемых IFN α PD-маркеров можно определить путем выявления уровней белков. Способы установления уровней экспрессии белков включают иммунологические анализы, такие как твердофазные иммуноферментные анализы, вестерн-блоттинг, белковые микрочипы и окрашивание серебром. [0054] Профиль экспрессии индуцируемых IFN α PD-маркеров может включать профиль активности белков. Повышающую или понижающую регуляцию экспрессии генов или активности индуцируемых IFN α PD-маркеров можно определять путем выявления активности белков, включая без ограничения выявляемую активность фосфорилирования, активность дефосфорилирования или активность расщепления.

[0131] Кроме того, повышающую или понижающую регуляцию экспрессии генов или активности индуцируемых IFN α PD-маркеров можно определять путем выявления любого сочетания уровней экспрессии этих генов или их активностей.

6.7 Образцы, полученные от пациентов

[0132] Образцы также можно получать от пациентов в рамках осуществления способов по настоящему изобретению. Образцы включают любую биологическую жидкость или ткань, такую как цельная кровь, слюна, моча, синовиальная жидкость, костный мозг, спинномозговая жидкость, носовые секреты, мокрота, амниотическая жидкость, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, мононуклеарные клетки периферической крови, суммарные белые клетки крови, клетки лимфатических узлов, клетки селезенки, клетки миндалин или кожа. Образцы могут быть получены посредством любого способа, известного из уровня техники. VI. Способы отслеживания прогрессирования заболевания

[0133] В способах отслеживания прогрессирования заболевания у пациента получение образцов от пациента может осуществляться до и после введения средства, например, средства, которое связывается с IFN I типа или IFN α и модулирует их активность, или средства, которое связывается с IFN I типа или IFN α и не модулирует их активность, или комбинации средств, которая может включать или не включать средство, которое связывается с IFN I типа или IFN α и модулирует их активность. Профили экспрессии индуцируемых IFN I типа или IFN α PD-маркеров (до и после введения средства) получают для образцов. Профили экспрессии индуцируемых IFN I типа или IFN α PD-маркеров для образцов подвергают сравнению. Сравнение можно проводить применительно к количеству индуцируемых IFN I типа или IFN α PD-маркеров, присутствующих в образце, или содержанию индуцируемых IFN I типа или IFN α PD-маркеров, присутствующих в образце, или любой их комбинации. Изменчивость, которая указывает на эффективность терапевтического средства, может быть указана, если количество или уровень (или любая их комбинация) подвергнутых повышающей регуляции индуцируемых IFN I типа или IFN α PD-маркеров снижаются в образце, полученном после введения терапевтического средства, по сравнению с образцом, полученным до введения терапевтического средства. Количество подвергнутых повышающей регуляции индуцируемых IFN I типа или IFN α PD-маркеров может снижаться в по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 раз. Уровень любого данного подвергнутого повышающей регуляции индуцируемого IFN I типа или IFN α PD-маркера может снижаться на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере

30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Количество подвергнутых повышающей регуляции индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров с пониженными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4. Любая комбинация пониженного количества и пониженного уровня подвергнутых повышающей регуляции индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров может указывать на эффективность. Изменчивость, которая указывает на эффективность терапевтического средства, может быть указана, если количество или уровень (или любая их комбинация) подвергнутых понижающей регуляции индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров снижаются в образце, полученном после введения терапевтического средства, по сравнению с образцом, полученным до введения терапевтического средства.

[0134] Образец, полученный от пациента, может быть получен до первого введения средства, т. е. пациент ранее не подвергался введению средства. В качестве альтернативы, образец, полученный от пациента, может быть взят после введения средства в ходе лечения. Например, средство могло быть введено до начала осуществления протокола мониторинга. После введения средства от пациента может быть получен дополнительный образец и индуцируемые IFN I типа или IFNa PD-маркеры в образцах сравниваются. Образцы могут быть одного и того же или разных типов, например каждый полученный образец может представлять собой образец крови, или каждый полученный образец может представлять собой образец сыворотки крови. Индуцируемые IFN I типа или IFNa PD-маркеры, выявленные в каждом образце, могут быть одинаковыми, могут в значительной степени перекрываться или могут быть сходными.

[0135] Образцы могут быть получены в любое время до и после введения терапевтического средства. Образец, полученный после введения терапевтического средства, может быть получен через по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12 или по меньшей мере 14 дней после введения терапевтического средства. Образец, полученный после введения терапевтического средства, может быть получен через по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7 или по меньшей мере 8 недель после введения терапевтического средства. Образец, полученный после введения терапевтического средства, может быть получен через по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 месяцев после введения терапевтического средства.

[0136] Дополнительные образцы могут быть получены от пациента после введения терапевтического средства. По меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 образцов могут быть получены от пациента для отслеживания прогрессирования или регрессии заболевания или нарушения с течением времени. Прогрессирование заболевания может отслеживаться в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 год, по меньшей мере 2 года, по меньшей мере 3 года, по меньшей мере 4 года, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 10 лет или в течение жизни пациента. Дополнительные образцы могут быть получены от пациента через регулярные интервалы времени, такие как один раз в месяц, два раза в месяц, один раз в квартал, два раза в год или с интервалами времени, составляющими один год. Образцы могут быть получены от пациента после введения средства через регулярные интервалы времени. Например, образцы могут быть получены от пациента через одну неделю после каждого введения средства, или через две недели после каждого введения средства, или через три недели после каждого введения средства, или через один месяц после каждого введения средства, или через два месяца после каждого введения средства. В качестве альтернативы, несколько образцов могут быть получены от пациента после каждого введения средства.

[0137] Прогрессирование заболевания у пациента можно сходным образом отслеживать в отсутствие введения средства. Образцы можно периодически получать от пациента, у которого имеется заболевание или нарушение. Прогрессирование заболевания может быть определено, если количество индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров увеличивается в полученном позже образце относительно ранее полученного образца. Количество индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров может увеличиваться на по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10. Прогрессирование заболевания может быть определено, если уровень любого данного подвергнутого повышающей регуляции индуцируемого IFN I типа или IFNa PD-маркера повышается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере

мере 90% или по меньшей мере 95%. Прогрессирование заболевания может быть определено, если уровень любого данного подвергнутого понижающей регуляции индуцируемого IFN I типа или IFNa PD-маркера понижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Количество подвергнутых повышающей регуляции индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров с повышенными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Количество подвергнутых понижающей регуляции индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров с пониженными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Любая комбинация повышенного количества и повышенного уровня подвергнутого повышающей регуляции индуцируемого IFN I типа или IFNa PD-маркера может указывать на прогрессирование заболевания. В качестве альтернативы или в комбинации, любая комбинация пониженного количества и пониженного уровня подвергнутого понижающей регуляции индуцируемого IFN I типа или IFNa PD-маркера может указывать на прогрессирование заболевания. Регрессия заболевания также может быть определена у пациента, у которого имеется заболевание или нарушение, не подвергавшегося лечению средством. В данном случае регрессия заболевания может быть определена, если количество индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров уменьшается в полученном позже образце относительно ранее полученного образца. Количество индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров может уменьшаться на по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10. Регрессия заболевания может быть определена, если уровень любого данного подвергнутого повышающей регуляции индуцируемого IFN I типа или IFNa PD-маркера понижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Регрессия заболевания может быть определена, если уровень

любого данного подвергнутого понижающей регуляции индуцируемого IFN I типа или IFNa PD-маркера повышается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Количество подвергнутых повышающей регуляции индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров с пониженными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Количество подвергнутых понижающей регуляции индуцируемых IFN I типа или IFNa PD-маркеров с повышенными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Прогрессирование заболевания или регрессию заболевания можно отслеживать посредством получения образцов за любой период времени и с любым интервалом времени. Прогрессирование заболевания или регрессию заболевания можно отслеживать посредством получения образцов на протяжении по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет, по меньшей мере 4 лет, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 10 лет или в течение жизни пациента. Прогрессирование заболевания или регрессию заболевания можно отслеживать посредством получения образцов по меньшей мере один раз в месяц, два раза в месяц, один раз в квартал, два раза в год или каждый год. Нет необходимости получать образцы через точные интервалы времени.

6.8 Наборы и зонды

[0138] Раскрытие также охватывает наборы и зонды. Зонды могут представлять собой любую молекулу, которая обеспечивает выявление любой экспрессии или активности любого гена, который может быть включен в профиль экспрессии индуцируемых IFNa PD-маркеров.

6.9 Субъект

[0139] Термин "субъект" подразумевается как включающий человека и животных, отличных от человека, в частности млекопитающих. Субъект может быть взрослым пациентом-человеком. Субъект может быть пациентом с SLE от умеренной до тяжелой степени.

6.10Лечение

[0140] Используемые в данном документе термины "лечение" или "лечить" относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. В число нуждающихся в лечении входят субъекты, страдающие SLE, а также субъекты, предрасположенные к SLE, или субъекты, у которых SLE необходимо предупредить. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе способы можно использовать для лечения SLE.

6.11Введение

[0141] Используемые в данном документе термины "введение" или "осуществление введения" относятся к предоставлению, приведению в контакт и/или доставке соединения или соединений любым подходящим путем для достижения требуемого эффекта. Введение может предусматривать без ограничения пероральное, сублингвальное, парентеральное (например, внутривенную, подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутриочаговую или внутричерепную инъекцию), трансдермальное, местное, трансбуккальное, ректальное, вагинальное, назальное, офтальмическое, посредством ингаляции и имплантатов.

6.12Дозы и способы введения

[0142] Способ может предусматривать введение субъекту внутривенной дозы анифролумаба или его функционального варианта. Внутривенная доза может составлять 300 мг анифролумаба или его функционального варианта или больше. Внутривенная доза может составлять 1000 мг или меньше. Внутривенная доза может составлять приблизительно 300 мг, приблизительно 900 мг или приблизительно 1000 мг. Внутривенную дозу можно вводить один раз в четыре недели (Q4W).

[0143] Способ может предусматривать введение подкожной дозы анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять более 105 мг и менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять 135 мг анифролумаба или его функционального варианта или меньше. Подкожная доза может составлять приблизительно 120 мг. Подкожную дозу можно вводить за одну стадию введения. Подкожную дозу можно вводить с интервалами 6-8 дней. Подкожную дозу можно вводить один раз в неделю. Подкожная доза может иметь объем от

приблизительно 0,5 до приблизительно 1 м. Подкожная доза может иметь объем приблизительно 0,8 мл.

6.13 Фармацевтическая композиция

[0144] Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению или композиции, способным индуцировать требуемый терапевтический эффект при надлежащем введении субъекту. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного антитела по настоящему изобретению.

[0145] Используемые в данном документе термины "фармацевтически приемлемый носитель" или "физиологически приемлемый носитель" относятся к одному или нескольким материалам состава, подходящим для осуществления или усиления доставки одного или нескольких антител по настоящему изобретению.

6.14 Антигенсвязывающий фрагмент

[0146] Термин "антигенсвязывающий фрагмент" относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность к специфичному связыванию с антигеном. Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают следующее: Fab-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, Fd-фрагмент, Fv-фрагмент, dAb-фрагмент, а также scFv.

6.15 Системная красная волчанка (SLE)

[0147] Системная красная волчанка (SLE) представляет собой хроническое полисистемное инвалидирующее аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии. Системная красная волчанка преимущественно поражает женщин детородного возраста, при этом в недавнем обзоре сообщается, что соотношение женщин и мужчин в детородном возрасте составляет приблизительно 12:1. Точные данные о текущей заболеваемости и распространенности SLE в значительной степени отсутствуют, однако существуют многочисленные указания на то, что SLE чаще встречается в неевропеоидных популяциях; например, в Соединенных Штатах Америки (США) SLE чаще встречается у афроамериканцев, американоидов и азиатов, чем у европеоидов. Как результат, распространенность SLE в разных странах варьируется. Кроме того, вариабельность распространенности SLE в странах, по-видимому, зависит от расовых, генетических различий, сложных социально-экономических факторов и возраста; заболеваемость среди женщин обычно наиболее высока в возрасте 15-44 лет.

[0148] Клинические проявления SLE могут предусматривать конституциональные симптомы, алопецию и виды сыпи, серозит, воспалительный артрит, заболевание почек,

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

6.16CLASI (индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки)

[0149] CLASI представляет собой инструмент, используемый для измерения степени тяжести заболевания и ответа на лечение. Снижение показателя активности CLASI на 4 балла или 20% обычно рассматривается как пороговое значение для классификации субъектов как пациентов, отвечающих на лечение. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба приводит к по меньшей мере 50% снижению показателя CLASI у субъекта по сравнению с показателем у субъекта на исходном уровне.

[0150] CLASI является утвержденным индексом, используемым для оценки очагов поражения кожи при SLE, и состоит из 2 отдельных показателей: первый обобщает воспалительную активность заболевания; второй представляет собой меру повреждения, нанесенного заболеванием. Показатель активности учитывает эритему, шелушение/гипертрофию, очаги поражения слизистых оболочек, недавнее выпадение волос и нерубцовую алопецию. Показатель повреждения представляет диспигментацию, рубцевание/атрофию/панникулит и рубцевание кожи волосистой части головы. Субъектов спрашивают, длилась ли их диспигментация 12 месяцев или дольше, и в этом случае показатель диспигментации удваивается. Каждый из вышеперечисленных параметров измеряется в 13 различных анатомических областях, включенных специально потому, что они чаще всего поражаются при кожной красной волчанке (CLE). В каждой области измеряется наиболее тяжелый очаг поражения.

[0151] В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба обеспечивает снижение показателя CLASI у субъекта к по меньшей мере неделе 8, неделе 12, неделе 24, неделе 36, неделе 48 или неделе 52 лечения. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба обеспечивает снижение показателя CLASI у субъекта к по меньшей мере неделе 8. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба обеспечивает снижение показателя CLASI у субъекта к по меньшей мере неделе 12.

[0152] В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба, где лечение приводит к снижению показателя, представляющего собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI), по сравнению с пациентом, получающим плацебо.

6.17 Кортикостероиды для перорального применения

[0153] Кортикостероиды для перорального применения предусматривают преднизон, кортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон и триамцинолон.

[0154] В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, где субъект подвергается лечению кортикостероидами для перорального применения, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба, где лечение приводит к снижению дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта до по меньшей мере 5,5 мг/сутки или меньше, 6,5 мг/сутки или меньше, 7,5 мг/сутки или меньше или 8,5 мг/сутки или меньше. В конкретных вариантах осуществления снижение дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта снижается до по меньшей мере 7,5 мг/сутки или меньше. В конкретных вариантах осуществления лечение приводит к снижению дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта с 10 мг/сутки или больше до 7,5 мг/сутки или меньше.

[0155] В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, где субъект подвергается лечению кортикостероидами для перорального применения, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба, где лечение приводит к снижению дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта до по меньшей мере 5,5 мг/сутки или меньше, дозы преднизона или эквивалента преднизона, составляющей 6,5 мг/сутки или меньше, дозы преднизона или эквивалента преднизона, составляющей 7,5 мг/сутки или меньше, или дозы преднизона или эквивалента

преднизона, составляющей 8,5 мг/сутки или меньше. В конкретных вариантах осуществления снижение дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта снижается до по меньшей мере 7,5 мг/сутки или меньше. В конкретных вариантах осуществления лечение приводит к снижению дозировки кортикостероидов для перорального применения у субъекта с дозы преднизона или эквивалента преднизона, составляющей 10 мг/сутки или больше, до 7,5 мг/сутки или меньше.

[0156] Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения показаны в **таблице 6-3**.

Таблица 6-3: 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

6.18 Ингибиторы рецептора IFN I типа

6.18.1 Анифролумаб

[0157] Интерфероны I типа (IFN) представляют собой цитокины, которые образуют важную связь между врожденным и адаптивным иммунитетом и вовлечены в SLE по данным генетической предрасположенности и положительной регуляции экспрессии генов, стимулируемой интерферонами, у большинства пациентов с SLE⁹.

[0158] Анифролумаб (MEDI-546, “ANI”, “anifro”) ингибирует связывание IFN I типа с рецептором интерферона I типа (IFNAR) и ингибирует биологическую активность всех IFN I типа. Анифролумаб (MEDI-546) представляет собой моноклональное антитело (mAb) иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ) человека, направленное против субъединицы 1 рецептора интерферона I типа (IFNAR1). Он состоит из 2 идентичных легких цепей и 2 идентичных тяжелых цепей с общей молекулярной массой примерно 148 кДа. Раскрытие, относящееся к анифролумабу, можно найти в патенте США № 7662381 и патенте США № 9988459, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[0159] Анифролумаб представляет собой IFNAR-блокирующее (антагонистическое) антитело и блокирует активность лигандов рецептора, а именно интерферонов I типа, таких как интерферон-α и интерферон-β. Таким образом, анифролумаб обеспечивает

отрицательную регуляцию передачи сигнала IFNAR и, таким образом, супрессию IFN-индуцируемых генов.

Таблица 6-4: последовательности анифролумаба

VH анифролумаба (SEQ ID NO: 1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT <u>NYWIA</u> WVR QMPGKGLESMGIIYPGDSDIRYSPSFQGGQVTISADKSIT TAYLQWSSLKASDTAMYYPAR <u>HDIEGFDY</u> WGRGTLV TVSS
VL анифролумаба (SEQ ID NO: 2)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSFFA</u> WYQQ KPGQAPRLLIY <u>GASSRAT</u> GIPDRLSGSGSGTDFTLTITRL EPEDFAVYYC <u>QQYDSSAIT</u> FGQGTRLEIK
HCDR1 (SEQ ID NO: 3)	NYWIA
HCDR2 (SEQ ID NO: 4)	IIYPGDSDIRYSPSFQG
HCDR3 (SEQ ID NO: 5)	HDIEGFDY
LCDR1 (SEQ ID NO: 6)	RASQSVSSSFFA
LCDR2 (SEQ ID NO: 7)	GASSRAT
LCDR3 (SEQ ID NO: 8)	QQYDSSAIT
Константная область легкой цепи (SEQ ID NO: 9)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Константная область тяжелой цепи (SEQ ID NO: 10)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 11)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVR QMPGKGLESMGIIYPGDSDIRYSPSFQGGQVTISADKSITT AYLQWSSLKASD TAMYYPARHD IEGFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC

	NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
Легкая цепь (SEQ ID NO: 12)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0160] Таким образом, анифролумаб представляет собой антитело, содержащее HCDR1, HCDR2 и HCDR3 под SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5 соответственно (или их функциональный вариант), и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 соответственно (или их функциональный вариант). Более подробно, анифролумаб, упоминаемый в данном документе, представляет собой антитело, содержащее VH под SEQ ID NO: 1 и VL под SEQ ID NO: 2 (или их функциональный вариант).

[0161] Настоящее изобретение охватывает антитела, определенные в данном документе, содержащие перечисленные последовательности CDR или последовательности вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи (эталонные (анифролумаб) антитела), а также их функциональные варианты. “Функциональный вариант” связывается с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело. Функциональные варианты могут характеризоваться иной аффинностью в отношении антигена-мишени по сравнению с эталонным антителом, но в значительной степени та же аффинность является предпочтительной.

[0162] В одном варианте осуществления функциональные варианты эталонного (анифролумаб) антитела демонстрируют изменение последовательности в одной или нескольких CDR по сравнению с соответствующими эталонными последовательностями CDR. Так, функциональный вариант антитела может содержать функциональный вариант

CDR. Если термин “функциональный вариант” используется в контексте последовательности CDR, то это означает, что данная CDR характеризуется не более чем 2, предпочтительно не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с соответствующей эталонной последовательностью CDR и в сочетании с оставшимися 5 CDR (или их вариантами) обеспечивает возможность связывания вариантного антитела с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело, и предпочтительно проявляет такую же аффинность в отношении антигена-мишени, что и эталонное (анифролумаб) антитело.

[0163] Без ограничения какой-либо теорией, поскольку анифролумаб нацеливается (например, блокирует или оказывает антагонистическое действие) на IFNAR, считается, что анифролумаб лечит заболевание (такое как SLE) посредством блокирования передачи сигнала, инициируемой интерферонами I типа (IFN). Известно, что интерфероны I типа являются важными факторами воспаления (например, посредством координации ответа интерферона I типа) и, таким образом, играют ключевую роль в иммунной системе. Однако нарушение регуляции передачи сигнала IFN I типа может привести к aberrантным (например, aberrантно высоким) уровням воспаления и аутоиммунной реакции. О таком нарушении регуляции интерферонов IFN I типа сообщалось при многочисленных аутоиммунных заболеваниях.

[0164] Например, вариант эталонного (анифролумаб) антитела может содержать:

- CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 3;
- CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 4;
- CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 5;
- CDR1 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 6;
- CDR2 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 7, и
- CDR3 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 2 аминокислотными различиями по сравнению с SEQ ID NO: 8;

[0165] где вариант антитела связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR) и предпочтительно с такой же аффинностью.

[0166] Предпочтительно, вариант эталонного (анифролумаб) антитела может содержать:

- CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 3;
- CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 4;
- CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 5;
- CDR1 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 6;
- CDR2 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 7, и
- CDR3 легкой цепи, характеризующуюся не более чем 1 аминокислотным различием по сравнению с SEQ ID NO: 8;

[0167] где вариант антитела связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR, также называемым IFNAR1 и IFNR) и предпочтительно с такой же аффинностью.

[0168] В одном варианте осуществления вариант антитела может характеризоваться в общей сложности не более чем 5, 4 или 3 аминокислотными различиями в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 (предпочтительно не более 1) аминокислотных различий на CDR. Предпочтительно, вариант антитела характеризуется в общей сложности не более чем 2 (более предпочтительно не более чем 1) аминокислотными различиями в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 аминокислотных различий на CDR. Более предпочтительно, вариант антитела характеризуется в общей сложности не более чем 2 (более предпочтительно не более чем 1) аминокислотными различиями в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 1 аминокислотного различия на CDR.

[0169] Аминокислотное различие может представлять собой аминокислотную замену, вставку или делецию. В одном варианте осуществления аминокислотное различие представляет собой консервативную аминокислотную замену, описанную в данном документе.

[0170] В одном варианте осуществления вариант антитела может характеризоваться в общей сложности не более чем 5, 4 или 3 аминокислотными различиями в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 (предпочтительно не более 1) аминокислотных различий на каркасную область. Предпочтительно, вариант антитела характеризуется в общей

сложности не более чем 2 (более предпочтительно не более чем 1) аминокислотными различиями в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 аминокислотных различий на каркасную область. Более предпочтительно, вариант антитела характеризуется в общей сложности не более чем 2 (более предпочтительно не более чем 1) аминокислотными различиями в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 1 аминокислотного различия на каркасную область.

[0171] Таким образом, вариант антитела может содержать вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе, где:

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

[0172] где вариант антитела связывается с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело (например, IFNAR), и предпочтительно с такой же аффинностью.

[0173] Варианты тяжелых или легких цепей могут называться “функциональными эквивалентами” эталонных тяжелых или легких цепей.

[0174] В одном варианте осуществления вариант антитела может содержать вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе, где:

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

[0175] где вариант антитела связывается с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело (например, IFNAR), и предпочтительно с такой же аффинностью.

[0176] Функциональные варианты анифролумаба представляют собой варианты последовательности, которые выполняют ту же функцию, что и анифролумаб. Функциональные варианты анифролумаба представляют собой варианты, которые связываются с той же мишенью, что и анифролумаб, и обладают той же эффекторной функцией, что и анифролумаб. Функциональные варианты анифролумаба включают антигенсвязывающие фрагменты анифролумаба и производные антитела и иммуноглобулина анифролумаба. Функциональные варианты включают биоаналоги и взаимозаменяемые продукты. Термины биоаналог и взаимозаменяемый продукт определены FDA и EMA. Термин “биоаналог” относится к биологическому продукту, который очень похож на одобренный (например, одобренный FDA) биологический продукт (эталонный продукт, например, анифролумаб) с точки зрения структуры и не имеет клинически значимых отличий от эталонного продукта с точки зрения фармакокинетики, 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.

[0177] Таким образом, в одном варианте осуществления ингибитор рецептора интерферона I типа представляет собой анифролумаб или его функциональный вариант.

[0178] Функциональные варианты анифролумаба включают антитела, описанные в WO 2018/023976 A1, включенном в данный документ посредством ссылки (**таблица 6-5**).

Таблица 6-5: последовательности антитела к IFNAR

H15D10	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRISC KSGSYTFT NYWVAWVRQM PGKGLESMGI IYPGDS DTRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY	SEQ ID NO: 13
L8C3	VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCR ASQNVGN YLNWYQQKPGKAPKL LIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQMEHA PPTFGQGTKVEIKR	SEQ ID NO: 14

L16C11	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCR ASQSVIGYYLAWYQQKPGQAPR LLIYSVSTLASGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYRF PITFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 15
H19B7	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRI SCKGSGYTFT NYWMAWVRQM PGKGLESMGI IYPSDS DTRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYCARHD VEGYDYWGQG TLVTVSS	SEQ ID NO: 16

[0179] Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 13. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 14. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты включают антитела, содержащие последовательность VH под SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты включают антитела, содержащие последовательность VH под SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Функциональные варианты включают антитела, содержащие последовательность VH под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Функциональные варианты включают антитела, содержащие последовательность VH под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 14.

[0180] Ингибиторы IFNAR могут представлять собой моноклональное антитело, содержащее аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 13. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 16. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 14. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 16. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH под

SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 16. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH под SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 15. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 14.

6.18.2 Сифалимуаб

[0181] Сифалимуаб (MEDI-545) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело на основе иммуноглобулина G1 κ, которое связывается с большинством подтипов IFN-α¹⁰ и нейтрализует их. Сифалимуаб описан в патенте США № 7741449, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Эффективность и безопасность сифалимуаба оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы IIb (NCT01283139) с участием взрослых с активной системной красной волчанкой (SLE) от умеренной до тяжелой степени. Рандомизировали 431 пациента, и они ежемесячно получали внутривенно сифалимуаб (200 мг, 600 мг или 1200 мг) или плацебо в дополнение к лекарственным препаратам, используемым при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи. Первичная конечная точка эффективности представляла собой процентную долю пациентов, достигающих ответа согласно индексу ответа субъекта с SLE на неделе 52. По сравнению с плацебо большая процентная доля пациентов, которые получали сифалимуаб (все дозировки), достигла первичной конечной точки (плацебо: 45,4%; 200 мг: 58,3%; 600 мг: 56,5%; 1200 мг: 59,8%).

[0182] Введение сифалимуаба пациентам с SLE, характеризующимся повышенным профилем экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, обеспечивает нейтрализацию IFNGS^{11,12}.

6.19 Болезненные и припухшие суставы

[0183] Количество припухших и болезненных суставов основано на подсчете левого и правого плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых (MCP) 1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, проксимальных межфаланговых (PIP) 1, PIP2, PIP3, PIP4, PIP5 суставов верхних конечностей, а также левого и правого колен нижних конечностей. Активный сустав для оценки количества суставов определяется как сустав с болезненностью и припухлостью.

[0184] В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба,

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

6.20 Схемы введения дозировок

[0185] Доза анифролумаба, подлежащая введению субъекту, может варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (веса тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) субъекта.

[0186] В конкретных вариантах осуществления субъекту вводится одна или несколько фиксированных доз анифролумаба, где доза составляет 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг или 350 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводится одна или несколько фиксированных доз анифролумаба, где доза составляет 300 мг.

[0187] В конкретных вариантах осуществления анифролумаб вводится в течение двухнедельного периода лечения, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или более длительного периода лечения. В конкретных вариантах осуществления анифролумаб вводится в течение трехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение девятинедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего и более длительного периода лечения. В конкретных вариантах осуществления анифролумаб вводится в течение по меньшей мере 52 недель.

[0188] В конкретных вариантах осуществления анифролумаб вводится один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в четыре недели, один раз в шесть недель, один раз в восемь недель, один раз в десять недель или один раз в двенадцать недель.

6.21 Способы введения

[0189] При применении для введения *in vivo* составы по настоящему изобретению должны быть стерильными. Составы по настоящему изобретению могут быть стерилизованы посредством различных способов стерилизации, включая, например, стерилизующую фильтрацию или облучение. В одном варианте осуществления состав подвергается стерилизации посредством фильтрации с применением предварительно стерилизованного фильтра с диаметром пор 0,22 микрона. Стерильные композиции для инъекций могут быть составлены согласно обычной фармацевтической практике, как описано в "Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

[0190] В некоторых вариантах осуществления ингибитор IFN I типа может быть составлен для конкретных путей введения, таких как пероральное, назальное, легочное, местное (включая трансбуккальное и подъязычное), ректальное, вагинальное и/или парентеральное введение. Используемые в данном документе термины "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" относятся к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и предусматривают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию.

[0191] В некоторых вариантах осуществления анифролумаб может быть составлен для конкретных путей введения, таких как пероральное, назальное, легочное, местное (включая трансбуккальное и подъязычное), ректальное, вагинальное и/или парентеральное введение. Используемые в данном документе термины "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" относятся к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и предусматривают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию.

6.22 Составы

[0192] Составы могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены посредством любого способа, известного в области фармации. Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в составе по настоящему изобретению можно изменять таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения требуемого терапевтического ответа у конкретного субъекта, композиции и способа введения без проявления токсичности в отношении субъекта (например, "терапевтически эффективное количество"). Дозировки также можно вводить посредством непрерывной инфузии (например, с помощью насоса). Вводимая доза также может зависеть от пути введения.

[0193] Фармацевтическая композиция может содержать приблизительно 150 мг/мл анифролумаба. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы.

Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НCl. Фармацевтическая композиция может характеризоваться значением pH, составляющим 5,9.

6.23 Тест в отношении уровня интерферона

[0194] IFN I типа считается важным в патогенезе заболевания SLE, и анифролумаб нацеливается на подавление данного сигнального пути. Для понимания взаимосвязи между экспрессией IFN I типа и ответом на терапию антителом к IFN необходимо знать, вызвано ли заболевание субъекта активацией IFN I типа. Однако прямое измерение уровня белка-мишени остается проблематичным. По этой причине был разработан маркер на основе транскриптов для оценки влияния сверхэкспрессии белка-мишени на определенный набор мРНК-маркеров. Экспрессия этих маркеров легко выявляется в цельной крови и демонстрирует корреляцию с экспрессией в пораженной заболеванием ткани, такой как кожа, при SLE. Бимодальное распределение показателей, полученных с применением транскриптов, у субъектов с SLE подтверждает определение субпопуляции с высоким и низким уровнем IFN посредством теста в отношении IFN (**фиг 1A**). Тест в отношении IFN I типа описан в WO 2011028933 A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

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

[0195] Субъект достигает SRI(4), если выполняются все следующие критерии:

- снижение SLEDAI-2K на 4 балла или больше по сравнению с исходным уровнем;
- никакая новая система органов не поражена, что определяется по 1 или более пунктам А согласно BILAG-2004 или 2 или более
- пунктам В согласно BILAG-2004 по сравнению с исходным уровнем с применением BILAG-2004;
- отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности такого заболевания, как волчанка, у субъектов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS;

[0196] SRI(X) (X равняется 5, 6, 7 или 8) определяется по доле субъектов, отвечающих следующим критериям:

- снижение SLEDAI-2K на X баллов или больше по сравнению с исходным уровнем;
- никакие новые системы органов не поражены, что определяется по 1 или более пунктам А согласно BILAG-2004 или 2 или
- более пунктам В согласно BILAG-2004 по сравнению с исходным уровнем с применением BILAG-2004;

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

6.25 BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки 2004

[0197] BILAG-2004 представляет собой трансляционный индекс с оценкой 9 систем органов (общая, кожно-слизистая, нейропсихиатрическая, скелетно-мышечная, кардиореспираторная, желудочно-кишечная, офтальмологическая, почечная и гематологическая), который позволяет фиксировать изменение степени тяжести клинических проявлений. Он имеет ранговые шкалы по своей структуре и не характеризуется общим показателем; скорее он позволяет получить визуальное представление об активности заболевания в различных системах органов посредством сравнения последних 4 недель с 4 неделями, немедленно предшествующими им. Он основан на принципе намерения врачей лечить и позволяет осуществлять категоризацию активности заболевания по 5 различным уровням от А до Е:

- степень А представляет собой очень активное заболевание, при котором требуются иммуносупрессивные лекарственные средства и/или доза преднизона или эквивалента, составляющая 20 мг/день или больше;
- степень В представляет собой умеренную активность заболевания, при которой требуется более низкая доза кортикостероидов, стероидов для местного применения, иммуносупрессантов, противомаларийных средств или NSAID;
- степень С указывает на легкое стабильное заболевание;
- степень D означает отсутствие активности заболевания, но система ранее была поражена;
- степень Е указывает на отсутствие текущей или предыдущей активности заболевания.

[0198] Хотя BILAG-2004 был разработан на основе принципа намерения лечить, лечение не оказывает влияния на индекс оценки. На оценку влияет только наличие активных проявлений.

6.26 BICLA: Комплексная оценка волчанки на основе BILAG (BICLA)

[0199] BICLA представляет собой комплексный индекс, который первоначально был получен на основе экспертного консенсуса в отношении индексов активности заболевания. Ответ согласно BICLA определяется как (1) по меньшей мере одна градация улучшения показателей согласно BILAG на исходном уровне во всех системах организма с активностью заболевания умеренной или тяжелой степени на начальном этапе (например,

все показатели А (тяжелое заболевание) падают до В (умеренное заболевание), С (легкое заболевание) или D (отсутствие активности), и все показатели В падают до С или D); (2) ни одного нового показателя А BILAG или более чем один новый показатель В BILAG; (3) отсутствие ухудшения общего показателя SLEDAI по сравнению с исходным уровнем; (4) отсутствие значительного ухудшения (на 10% или меньше) согласно общей оценке врачей и (5) отсутствие неэффективности лечения (начало непротокольного лечения).

[0200] В частности, субъект является пациентом, отвечающим на лечение согласно BICLA, если выполняются следующие критерии:

- снижение всех показателей А согласно BILAG-2004 на исходном уровне до В/С/D и показателей В согласно BILAG-2004 на исходном уровне до С/D и отсутствие ухудшения согласно BILAG-2004 в других системах органов, как определено по 1 новому пункту А согласно BILAG-2004 или более чем 1 новому пункту В согласно BILAG-2004;
- отсутствие ухудшения согласно SLEDAI-2K по сравнению с исходным уровнем, как определено по повышению SLEDAI-2K относительно исходного уровня на более чем 0 баллов;
- отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности такого заболевания, как волчанка, у субъектов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS;
- отсутствие прекращения приема исследуемого продукта или применения лекарственных препаратов для ограниченного применения за пределами разрешенного протоколом порога до оценки

[0201] В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба улучшает частоту ответа субъекта согласно BICLA к по меньшей мере неделе 8, неделе 12, неделе 24, неделе 36, неделе 48 или неделе 52 лечения. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба улучшает частоту ответа субъекта согласно BICLA к по меньшей мере неделе 8.

[0202] В конкретных вариантах осуществления, хотя субъект демонстрирует улучшение ответа согласно BICLA, субъект не демонстрирует улучшение показателя (SRI)⁴, представляющего собой индекс ответа пациента с системной красной волчанкой на лечение.

[0203] В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения системной красной волчанки у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества анифролумаба, где лечение приводит к улучшению в отношении частоты ответа на лечение согласно

комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) по сравнению с пациентом, получающим плацебо. Улучшение в отношении частоты ответа согласно BILAG может быть статистически значимым. Улучшение в отношении частоты ответа согласно BILAG может быть статистически значимым после учета множественности сравнений. Улучшение в отношении частоты ответа согласно BILAG может быть статистически значимым, где статистическая значимость определяется как p меньше 0,05 или p меньше 0,005.

6.27 Антитела к BAFF

6.27.1 Белимумаб

[0204] Белимумаб представляет собой антитело к BAFF, одобренное для лечения пациентов, у которых имеется SLE, с активным положительным по аутоантителам заболеванием, кто уже получает стандартную терапию. Белимумаб селективно связывается с растворимым человеческим белком-стимулятором В-лимфоцитов (BAFF, также известным как BLyS). Белимумаб представляет собой полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело на основе IgG1 λ , направленное против BLyS. Специфическое связывание белимумаба с растворимым BLyS предотвращает взаимодействие BLyS с его рецепторами и обеспечивает снижение В-клеточной выживаемости и выработки аутоантител.

[0205] Последовательности белимумаба показаны в **таблице 6-6**.

Таблица 6-6: последовательности антитела к BAFF

VH белимумаба	QVQLQQSGAE VKKPGSSVRV SCKASGG FN NNAINWVRQA PGQGLE GG I IP FGTA KY SQNFQGRV I TADESTGTAS MELSSLRSED TAVYYCARSR DLLLFP HHAL SPWGRGTMVT VSS
VL белимумаба	SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQGDSLRSY YASWYQQKPG QAPVLVIYGK NNRP FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCSSR DSSGNHWVFG GGTELTVLG
VH табалумаба	MKHLWFFLLL VAAPRWVLSQ VQLQQWGAGL LKPSETLSLT CAVYGGSFSG YYWSWIRQPP GKGLEWIGEI NHSGSTNYNP SLKSRVTISV DTSKNQFSLK

	LSSVTAADTA VYYCARGYYD ILTGYYYYFD YWGQGLVTV SS
VL табалумаба	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD STLTISLEP EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGO GTKVEIKRT
Тяжелая цепь белиумаба	QVQLQQSGAE VKKPGSSVRV SCKASGGTFN NNAINWVRQA PGQGLEWMGG IIPMFGTAKY SQNFQGRVAI TADESTGTAS MELSSLRSED TAVYYCARSR DLLLFPHAL SPWGRGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYPPEPV TVS NSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMI S RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TI SKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK
Легкая цепь белиумаба	SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQGDSLRSY YASWYQQKPG QAPVLVIYGK NNRPSGI PDR FSGSSSGNTA SLTITGAQAE

	DEADYYCSSR DSSGNHWVFG GGTELTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW KADSSPV AG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP TECS
Тяжелая цепь табалумаба	QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCA VYGGSFSG GYYWSWIRQP PGKGLEWIGE I HSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARGYY DILTGYYYYF DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH KPSQTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS K.AKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK
Легкая цепь табалумаба	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD STLTISSELP EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP

	SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSNTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
CDRH1 белимумаба	GGTFNNNAIN
CDRH2 белимумаба	GIIPMFGTAK YSQNFQG
CDRH3 белимумаба	SRDLLLFPHH ALSP
CDRL1 белимумаба	QGDSLRSYYA S
CDRL2 белимумаба	GKNNRPS
CDRL3 белимумаба	SSRDSSGNHW V

[0206] BLISS-52 (NCT00424476) и 76 (NCT00410384) являлись рандомизированными испытаниями фазы III, проведенными с целью оценки эффективности и безопасности белимумаба на протяжении 52 и 76 недель лечения соответственно. Не все пациенты, у которых имеется SLE, не отвечают на лечение белимумабом. Лучший ответ на лечение белимумабом был ассоциирован с более высокой активностью заболевания на исходном уровне (показатель согласно SELENA–SLEDAI равен 10 или больше), положительным статусом в отношении dsDNA, низкими уровнями системы комплемента или лечением кортикостероидами на исходном уровне. Продemonстрировано, что исходные уровни BAFF в сыворотке крови не являются прогностическим фактором клинического ответа¹³.

[0207] Белимумаб одобрен для лечения SLE при введении путем внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг с 2-недельными интервалами для первых 3 доз и с 4-недельными интервалами в последующий период. Белимумаб также одобрен для лечения SLE при введении путем подкожной инъекции в дозе 200 мг один раз в неделю. Составы на основе белимумаба описаны в заявке на патент США US20180289804 A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Белимумаб можно вводить в дозе 10 мг/кг в дни 0, 14 и 28 и с 4-недельными интервалами в последующий период. Белимумаб можно вводить при 10 мг/кг один раз в 2 недели для первых трех доз, а затем предоставлять один раз в 4 недели. Информация о дозировках белимумаба представлена в **таблице 6-7**.

Таблица 6-7: дозировка и введение белимумаба

Путь введения	Доза	Применение/показание
---------------	------	----------------------

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

6.27.2 Табалумаб

[0208] Табалумаб (LY2127399) представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4, которое связывает как растворимый, так и связанный с мембраной фактор активации В-клеток (BAFF). Эффективность и безопасность табалумаба оценивали в двух 52-недельных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях фазы III у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени (ILLUMINATE-1 и ILLUMINATE-2). Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигающих ответа согласно индексу ответа субъекта с SLE на терапию 5 (SRI-5) на неделе 52. В ILLUMINATE-1 (NCT01196091) первичная конечная точка не была достигнута. Основные вторичные конечные точки эффективности (воздержание от приема OCS, время до тяжелого обострения, наибольшая утомляемость за последние 24 часа) также не достигли статистической значимости, несмотря на фармакодинамические доказательства биологической активности табалумаба (значительное снижение уровня антител к dsDNA, общего уровня В-клеток и иммуноглобулинов)³⁸. Первичная конечная точка была достигнута в ILLUMINATE-2 (NCT01205438) в группе с более высокой дозой (120 мг табалумаба один раз в 2 недели). Тем не менее, не было достигнуто никаких вторичных конечных точек, включая воздержание от приема OCS³⁹. После ILLUMINATE-1 и ILLUMINATE-2 разработка табалумаба была приостановлена по причине небольшой величины эффекта и невозможности достижения других важных клинических конечных точек. Информация о дозах представлена в **таблице 6-8**.

Таблица 6-8: дозировка и введение табалумаба

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

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

6.28 Исходы, сообщаемые пациентами (PRO)

[0209] В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба приводит к MCR. В конкретных вариантах осуществления лечение с применением анифролумаба приводит к PCR.

[0210] SF-36-v2 (для острой формы) представляет собой многоцелевой опросник из 36 пунктов, который позволяет измерить состояние здоровья по 8 категориям: физическому функционированию, ограничениям ролевого функционирования, связанным с физическим здоровьем, физической боли, общему восприятию здоровья, жизнеспособности, социальному функционированию, ограничениям ролевого функционирования, связанным с эмоциональными проблемами, и психическому здоровью. Он позволяет получить оценки по шкале для каждой из этих 8 категорий состояния здоровья, а также общие характеристики физического и психического здоровья: индекс физического здоровья и индекс психического здоровья.

[0211] FACIT-F представляет собой заполняемый субъектом опросник из 13 пунктов для оценки влияния утомляемости за предыдущие 7 дней. Диапазон ответов варьируется от 0 (нисколько) до 4 (очень сильно). Окончательные показатели представляют собой сумму ответов и находятся в диапазоне от 0 до 52; более высокие показатели указывают на лучшее QoL (Yellen et al, 1997). Изменения показателей на более чем 3 балла считаются клинически значимыми.

[0212] PtGA представляет собой вопрос, состоящий из одного пункта, который учитывает все пути, посредством которых болезни и состояния здоровья способны влиять на пациента в данный момент времени. При ответе на данный вопрос пациент должен учитывать предыдущую неделю. Ответы находятся в диапазоне от "очень хорошо" до "очень плохо" на 100-миллиметровой шкале VAS. Врач и субъект должны пройти PGA и PtGA соответственно независимо друг от друга.

[0213] Хороший клинический ответ (MCR) предусматривает показатели C или лучше согласно BICLA на неделе 24, сохраняющиеся без новых показателей A или B за

период времени с недели 24 по неделю 52. Частичный клинический ответ (PCR) предусматривает максимально 1 показатель согласно BICLA на неделе 24, сохраняющийся без нового показателя по категории А или более чем 1 нового показателя по категории В до недели 52.

[0214] Общая оценка активности заболевания врачом (PGA) относится к оценке, где врач оценивает статус псориатического артрита (PsA) у субъекта с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS). Субъект оценивается согласно его текущей степени артрита. VAS привязана к вербальным описаниям от "очень хорошо" до "очень плохо".

[0215] Способ может включать измерение PRO у субъекта до и после введения анифролумаба. PRO могут предусматривать оценку с применением опросника "функциональная оценка терапии хронического заболевания-устоляемость" (FACIT-F) у субъекта, версии 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья (SF-36-v2), индекса психического здоровья (MCS) и/или показателя, представляющего собой индекс физического здоровья (PCS), согласно SF-36.

7 ПРИМЕРЫ

[0216] Следующие примеры являются иллюстративными для конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и различных путей их применения. Они изложены исключительно в пояснительных целях и не должны истолковываться как каким-либо образом ограничивающие объем настоящего изобретения.

8 Пример 1. MUSE фазы IIb

[0217] Исследование 1013 (NCT01438489) представляло собой многонациональное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование фазы 2 с параллельными группами для оценки эффективности и безопасности 2 внутривенных (IV) схем лечения у взрослых участников с хронической активной SLE от умеренной до тяжелой степени с неадекватным ответом на SOC SLE. Исследуемый продукт (анифролумаб или плацебо) вводили в виде фиксированной дозы один раз в 4 недели (28 дней) с введением в общей сложности 13 доз.

[0218] В исследовании 1013 рандомизировали 307 пациентов (1:1:1) и сравнивали анифролумаб, 300 мг или 1000 мг, с плацебо. Первичная конечная точка представляла собой объединенную оценку согласно индексу ответа субъекта с SLE (SRI-4, комбинированная конечная точка) и устойчивое снижение использования OCS (<10 мг/день и $\leq$ дозы OCS в неделю 1 сохраняются в течение 12 недель), измеренные в неделю 24; в значительной степени большая часть пациентов, подвергнутых лечению 300 мг анифролумаба, достигла ответа согласно SRI-4 и устойчивого снижения использования OCS (анифролумаб: плацебо - 34% по сравнению с 18%). Заранее определенный анализ

активности заболевания, измеренной согласно комплексной оценке волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BICLA), показал 53% для анифролумаба и 25% для плацебо на неделе 52. Посредством моделирования зависимости ответа от дозы и профиля польза-риск подтверждали оценку дозы 300 мг в последующих исследованиях.

[0219] Исследование 1145 (NCT01753193) представляло собой дополнительное открытое исследование (OLE) для субъектов, завершивших исследование 1013. В частности, исследование 1145 представляло собой 3-летнее многонациональное OLE у взрослых с SLE от умеренной до тяжелой степени (согласно критериям классификации ACR, оцененным в исследовании 1013), которые завершили рандомизированное лечение с применением анифролумаба в количестве 1000 или 300 мг или плацебо в исследовании 1013 до дня 337 с последующим наблюдением до дня 422. Все пациенты в исследовании 1145 изначально получали IV анифролумаб 1000 мг один раз в 4 недели (Q4W). После того, как данные исследования 1013 показали, что доза 300 мг характеризовалась лучшим профилем польза/риск, дозировку в исследовании 1145 изменяли на 300 мг Q4W. Пациенты получали анифролумаб Q4W на протяжении 156 недель с 85 днями последующего наблюдения. Первичной целью являлась оценка долгосрочных безопасности/переносимости. Эффективность, фармакодинамические показатели и связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL) представляли собой исследовательские цели. Безопасность оценивали при каждом визите; SLEDAI-2K и индекс повреждения SLICC измеряли каждые 3 и 6 месяцев соответственно.

[0220] Профиль экспрессии, индуцируемой IFN I типа, в цельной крови оценивали с применением анализа 21 гена, подлежащего использованию в качестве PD-маркера, чтобы отследить биологический эффект анифролумаба в отношении его мишени на протяжении исследования. Цельную кровь собирали с целью оценки уровней экспрессии мРНК 21 индуцируемого IFN I типа гена (**таблица 6-2**).

9 Пример 2. TULIP I и TULIP II (идентификаторы ClinicalTrial.gov: NCT02446912 и NCT02446899)

[0221] Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности внутривенной схемы лечения с применением двух доз анифролумаба по сравнению с плацебо у взрослых субъектов с активной положительной по аутоантителам системной красной волчанкой (SLE) от умеренной до тяжелой степени. Исследования представляли собой многоцентровые многонациональные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования фазы 3 для оценки эффективности и безопасности внутривенной схемы лечения с применением двух доз анифролумаба по сравнению с плацебо у субъектов с активной положительной по аутоантителам системной красной

волчанкой (SLE) от умеренной до тяжелой степени при одновременном получении лечения при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи (SOC).

[0222] TULIP I и II были сходными по схеме, первичная конечная точка представляла собой улучшение в отношении активности заболевания, оцененной через 52 недель, измеренной согласно SRI-4 и BICLA соответственно. Общие вторичные конечные точки эффективности, включенные в оба исследования, представляли собой поддержание снижения OCS, улучшение в отношении активности SLE со стороны кожи, измеренное согласно индексу распространенности и степени тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI), и снижение годовой частоты обострений. Оценку улучшения в отношении активности со стороны суставов включали в качестве вторичной конечной точки в TULIP II. В обоих исследованиях оценивали эффективность 300 мг анифролумаба по сравнению с плацебо; дозу 150 мг также оценивали в отношении зависимости ответа от дозы в TULIP I.

[0223] Демографические данные пациентов были в общем сходными в обоих испытаниях; 92% и 93% составляли женщины, 71% и 60% составляли представители европеоидной расы, 14% и 12% составляли представители негроидной расы/афроамериканцы, и 5% и 17% составляли представители азиатской расы в TULIP I и II соответственно. В обоих испытаниях 72% пациентов характеризовались высокой активностью заболевания (показатель согласно SLEDAI-2K составлял 10 или выше). В TULIP I и II соответственно 48% и 49% имели заболевание тяжелой степени (BILAG A) в по меньшей мере 1 системе органов и 46% и 47% пациентов имели заболевание умеренной степени (BILAG B) в по меньшей мере 2 системах органов. Наиболее часто поражаемыми системами органов (согласно BILAG A или B на исходном уровне) были кожно-слизистая (TULIP I: 87%, TULIP II: 85%) и скелетно-мышечная (TULIP I: 89%, TULIP II: 88%) системы; у 7,4% и 8,8% пациентов имелись кардиореспираторные и у 7,9% и 7,5% имелись почечные проявления на исходном уровне в TULIP I и II соответственно.

[0224] В TULIP I и II 90% пациентов (оба испытания) являлись сероположительными в отношении антинуклеарных антител (ANA), а 45% и 44% – в отношении антител к двухнитевой ДНК (антител к dsDNA), 34% и 40% характеризовались низким уровнем С3, и 21% и 26% характеризовались низким уровнем С4. Большинство пациентов классифицировали как характеризующихся высоким профилем экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона, в тесте на исходном уровне (TULIP I: 82%, TULIP II: 83%). Лекарственные препараты сопутствующей стандартной терапии на исходном уровне включали кортикостероиды для перорального применения (TULIP I: 83%, TULIP II: 81%), противомаларийные средства (TULIP I: 73%, TULIP II: 70%) и

иммуносупрессанты (TULIP I: 47%, TULP: II: 48%; включая азатиоприн, метотрексат, микофенолат и мизорибин). Для тех пациентов, кто принимал OCS (преднизон или эквивалент) на исходном уровне, средняя суточная доза составляла 12,3 мг в TULIP I и 10,7 мг в TULIP II. В течение недель 8-40 пациентам, принимающим OCS при 10 мг/день или больше на исходном уровне, требовалось постепенное снижение их дозы OCS до 7,5 мг/день или меньше, за исключением тех случаев, когда имело место ухудшение в отношении активности заболевания.

[0225] При рандомизации осуществляли стратификацию по тяжести заболевания (показатель SLEDAI-2K на исходном уровне менее 10 по сравнению с 10 баллами или больше), дозе OCS в день 1 (менее 10 мг/день по сравнению с 10 мг/день или больше преднизона или эквивалента) и результатам теста в отношении профиля экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона (высокий по сравнению с низким).

10 Пример 3. Результаты TULIP I (идентификатор ClinicalTrial.gov: NCT02446912)

[0226] В TULIP I рандомизировали 457 пациентов с получением анифролумаба 150 мг, 300 мг или плацебо (1:2:2). Первичную конечную точку, ответ согласно SRI 4, определяли как соответствие каждому из следующих критериев в неделю 52 по сравнению с исходным уровнем:

- снижение SLEDAI-2K на 4 балла или больше по сравнению с исходным уровнем;
- никакая новая система органов не поражена, что определяется по 1 или более пунктам А согласно BILAG или 2 или более пунктам В согласно BILAG по сравнению с исходным уровнем;
- отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности такого заболевания, как волчанка, у пациентов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной визуальной аналоговой шкале PGA (VAS);
- отсутствие случаев прекращения лечения;
- отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения за пределами разрешенного протоколом порога.

[0227] Применительно к первичной конечной точке (SRI-4 в неделю 52) лечение с применением анифролумаба не привело к статистически значимым улучшениям относительно плацебо (р-значение = 0,455). Вторичные конечные точки формально не исследовали; однако наблюдали клинически значимые улучшения в отношении ответа согласно BICLA, устойчивого снижения дозы OCS, ответа согласно CLASI, частоты обострений и ответа со стороны суставов у пациентов, получающих анифролумаб 300 мг, по сравнению с таковыми, получающими плацебо. Частота ответа согласно BICLA

составляла 47% (85/180) для анифролумаба 300 мг по сравнению с 30% (55/184) для плацебо (разница 17%, 95% CI 7,2, 26,8, номинальное р-значение <0,001).

11 Пример 4. TULIP I и TULIP II (идентификатор ClinicalTrial.gov: NCT02446899)

[0228] В TULIP II рандомизировали 362 пациента (1:1), которые получали анифролумаб 300 мг или плацебо. Первичную конечную точку, ответ согласно BICLA в неделю 52, определяли как улучшение во всех категориях для оценки органов с умеренной или тяжелой степенью активности на исходном уровне:

- снижение всех показателей А согласно BILAG на исходном уровне до В/С/Д и показателей В согласно BILAG на исходном уровне до С/Д и отсутствие ухудшения согласно BILAG в других системах органов, как определено по 1 новому пункту А или больше согласно BILAG или по 2 новым пунктам В или больше согласно BILAG;
- отсутствие ухудшения согласно SLEDAI-2K по сравнению с исходным уровнем, где ухудшение определено как повышение SLEDAI-2K относительно исходного уровня на более чем 0 баллов;
- отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности такого заболевания, как волчанка, у пациентов, где ухудшения определено как повышение на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS;
- отсутствие случаев прекращения лечения;
- отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения за пределами разрешенного протоколом порога.

[0229] Первичная конечная точка была достигнута; анифролумаб 300 мг демонстрировал статистически значимую и клинически значимую эффективность во всех показателях активности заболевания по сравнению с плацебо. Наибольшие улучшения во всех компонентах комбинированной конечной точки согласно BICLA наблюдали для анифролумаба по сравнению с плацебо (**таблица 11-1**).

Таблица 11-1: уровень ответа согласно BICLA на неделе 52

	Анифролумаб-xxxx 300 мг (N=180)	Плацебо (N=182)
Частота ответа согласно BICLA		
Число пациентов, отвечающих на лечение, n (%)	86 (48)	57 (32)
Разница в частотах ответа (95% CI)	16% (6,3, 26,3)	
p-значение (2-стороннее)	0,0013	
Компоненты ответа согласно BICLA		
Улучшение согласно BILAG, n (%)*	88 (49)	59(32)
Отсутствие ухудшения согласно SLEDAI-2K, n (%)*	122 (68)	94 (52)
Отсутствие ухудшения согласно PGA, n (%)*	122 (68)	95 (52)
Отсутствие прекращения лечения, n (%)	153 (85)	130 (71)
Отсутствие применения лекарственных препаратов для ограниченного применения за пределами разрешенного протоколом порога, n (%)	144 (80)	123 (68)

Все пациенты получали стандартную терапию

[0230] Клинически значимое различие в частоте ответа согласно BICLA наблюдали уже в неделю 8. По сравнению с плацебо, клиническая польза анифролумаба поддерживалась до недели 52 (**фиг. 1B**).

[0231] Лечение с применением анифролумаба обеспечивало снижение периода времени до первого визита, при котором достигался ответ согласно BICLA и впоследствии сохранялся до и включительно недели 52. В любой момент времени исследования у пациентов, подвергнутых лечению с применением анифролумаба, вероятность достижения устойчивого ответа согласно BICLA была на 55% выше относительно пациентов, получающих плацебо (соотношение рисков = 1,55, 95% CI 1,11, 2,18). Разделение между группами лечения начиналось в примерно неделю 4 (**фиг. 1C**).

[0232] Влияние лечения с помощью анифролумаба относительно плацебо было постоянным в подгруппах (по возрасту, полу, расовой принадлежности, этнической принадлежности, тяжести заболевания [в соответствии со SLEDAI-2K на исходном уровне] и применению OCS на исходном уровне). Заранее определенный анализ активности заболевания, измеренной в отношении SRI-4, соответствовал ответу, измеренному согласно BICLA (частота ответа согласно SRI-4; анифролумаб 56% по сравнению с плацебо 37%; разница 18% [95% CI 8,1, 28,3]).

11.1Эффект сопутствующего лечения с применением стероидов

[0233] У 47% пациентов с применением OCS на исходном уровне, составляющим 10 мг/день или больше, анифролумаб продемонстрировал статистически значимое и клинически значимое снижение применения OCS на по меньшей мере 25% до 7,5 мг/день или меньше в неделю 40, сохранявшееся до недели 52 (p -значение = 0,004); 52% (45/87) пациентов в группе анифролумаба по сравнению с 30% (25/83) в группе плацебо достигли данного уровня снижения стероидов (разница 21% [95% CI 6,8, 35,7]). У пациентов с применением OCS на исходном уровне, составляющим 10 мг/день или больше, медианная (min, max) кумулятивная доза OCS в неделю 52 составляла 3197 мг (309, 13265) по сравнению с 3640 мг (1745, 10920) для групп анифролумаба и плацебо соответственно.

11.2 Эффект в отношении активности SLE со стороны кожных покровов

[0234] У пациентов с кожным заболеванием от умеренной до тяжелой степени на исходном уровне (показатель активности согласно CLASI составляет 10 или больше; $n=89$) анифролумаб продемонстрировал статистически значимое и клинически значимое улучшение в отношении активности кожной красной волчанки (ответ согласно CLASI определяется как по меньшей мере 50% снижение показателя активности согласно CLASI по сравнению с исходным уровнем) в неделю 12 (частота ответа 49% [24/49] и 25% [10/40] для группы анифролумаба и плацебо соответственно; наблюдаемая разница 24% [95% CI 4,3, 43,6], p -значение = 0,017). По сравнению с плацебо благоприятный эффект лечения с применением анифролумаба поддерживался до недели 52. У пациентов с кожным заболеванием от умеренной до тяжелой степени на исходном уровне, кто получал анифролумаб, вероятность достижения устойчивого ответа согласно CLASI была на 55% выше (определенного как ответ согласно CLASI, достигнутый в любой момент времени исследования и впоследствии сохраняющийся до и включительно недели 52) относительно пациентов, получающих плацебо (соотношение рисков = 1,55, 95% CI 0,87, 2,85).

11.3 Эффект в отношении обострений SLE

[0235] Обострение заболевания определяли как серьезную активность заболевания (A BILAG) в одной или нескольких новых системах органов или умеренную активность заболевания (B BILAG) в 2 или более новых системах органов при сравнении с предыдущим визитом. Анифролумаб приводил к клинически значимому 33% снижению годовой частоты обострений по сравнению с плацебо (среднегодовая частота 0,43 и 0,64 для группы анифролумаба и плацебо соответственно; соотношение частот 0,67 [95% CI 0,48, 0,94], p -значение = 0,020); данная разница не была статистически значима после поправки на множественные сравнения. В TULIP II у 69% (124/180) пациентов, получающих анифролумаб, отсутствовали обострения SLE по сравнению с 58% (105/182) пациентов, получающих плацебо, во время 52-недельного периода лечения. Период

времени до первого обострения был продолжительнее в группе анифролумаба, причем в любой момент времени исследования пациенты характеризовались риском возникновения первого обострения на 35% ниже относительно пациентов, получающих плацебо (соотношение рисков = 0,65 [95% CI 0,46, 0,91]).

11.4 Эффект в отношении активности со стороны суставов

[0236] На исходном уровне 44% пациентов имели 6 или более припухших и 6 или более болезненных суставов. Ответ определяли как улучшение на 50% или больше в отношении количества припухших/болезненных суставов в неделю 52. Значительной разницы в ответе со стороны суставов между группами лечения не наблюдалось (частота ответа 42% [30/71] и 38% [34/90] для группы анифролумаба и плацебо, наблюдаемая разница 4,7% [95% CI -10,6, 20,0], p -значение = 0,547).

12 Пример 5. Эффективность в подгруппах пациентов

12.1 Цель

[0237] Сравнить ответы согласно BICLA на анифролумаб по сравнению с плацебо до недели 52 в определенных протоколом подгруппах пациентов в TULIP-1 и TULIP-2, а также в объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2. Характеристики на исходном уровне показаны в **таблице 12-1** и **таблице 12-2**.

12.2 Результаты

[0238] В TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP на неделе 52 наблюдали устойчивые значения частоты ответа согласно BICLA в случае анифролумаба в предварительно заданных подгруппах. Не было существенного влияния демографических данных (**фиг. 43**), активности заболевания на исходном уровне (**фиг. 44**), дозировки OCS на исходном уровне (**фиг. 45**), статуса теста в отношении IFNGS I типа (**фиг. 46A**) на величину эффекта. Частота ответа на анифролумаб была сходной в тесте IFNGS (4 гена) у пациентов с высокими и низкими результатами (**фиг. 46B**).

Таблица 12-1: демографические данные пациентов на исходном уровне

Демографические данные пациентов на исходном уровне		Объединенные данные из TULIP ^a	
		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)
BMI, n (%)	28 кг/м ² или меньше	223 (60,9)	205 (56,9)
	более 28 кг/м ²	143 (39,1)	155 (43,1)
Раса, n (%)	Европеоидная	244 (66,7)	235 (65,3)

	Негроидная/афроамериканская	48 (13,1)	46 (12,8)
	Монголоидная	35 (9,6)	41 (11,4)
	Другая	31 (8,5)	30 (8,3)
Географический регион, n (%)	Азиатско-Тихоокеанский регион	32 (8,7)	38 (10,6)
	Европа	122 (33,3)	115 (31,9)
	Латинская Америка	57 (15,6)	59 (16,4)
	США/Канада	140 (38,3)	139 (38,6)
	Остальная часть мира	15 (4,1)	9 (2,5)

Таблица 12-2: характеристики заболевания на исходном уровне

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

13 Пример 6. Моделирование на основе количественной системной фармакологии в отношении анифролумаба, применяемого в лечении SLE

[0239] Как было описано ранее, в исследовании MUSE фазы IIb экспрессия генов, индуцируемых IFN I типа, в цельной крови с применением панели из 21 гена⁶ (фармакодинамический [PD] маркер) снижалась после введения анифролумаба для всех дозовых групп у субъектов с положительным профилем экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, в цельной крови на исходном уровне¹⁴. Обе дозы анифролумаба, составляющие 300 мг и 1000 мг, обеспечивали достижение нейтрализации в отношении профиля экспрессии генов и сохранение ее на уровне от 82 до 90%. В группе плацебо не наблюдалось нейтрализации профиля экспрессии генов (>6%) в любой момент времени. Анифролумаб, таким образом, обеспечивает нейтрализацию PD-профиля экспрессии, находящейся под контролем IFN I типа, для 21 гена в цельной крови пациентов, у которых имеется SLE (фиг. 2).

[0240] Забор образцов сыворотки крови осуществляли у пациентов в испытании MUSE до и после лечения для групп лечения плацебо и анифролумабом. Образцы сыворотки крови анализировали в отношении экспрессии цитокинов с применением Luminex® или сверхчувствительного иммуноанализа Simoa в соответствии со стандартными протоколами. LLOQ анализа Simoa составляет 0,037 пг/мл. Показано, что анифролумаб индуцировал изменения уровней множества белков сыворотки крови, что указывает на то, что анифролумаб характеризуется эффектами в отношении множества типов клеток (таблица 13-1) (фиг. 3 и фиг. 4).

Таблица 13-1: индуцированные анифролумабом изменения уровней белков в сыворотке крови

Белок	Функция/исход	Изменение уровня, обусловленное анифролумабом, относительно плацебо
TNSF13B (BAFF)	В-клеточная дифференцировка/выживаемость	Снижение (фиг. 3А)
CXCL13 (BLC)	В-клеточная миграция	Снижение
IgE	В-клеточная дифференцировка/переключение изотипа	Снижение
CXCL10 (IP10)	Т-клеточная активация/миграция	Снижение

CXCL11 (ITAC)	Т-клеточная активация/миграция	Снижение
CCL2 (MCP-1)	Миграция иммунных клеток	Снижение
CCL8 (MCP-2)	Миграция иммунных клеток	Снижение
IL-1R2 (R-ловушка IL-1)	Ингибитор IL-1	Повышение
TNFRSF10C (TRAILR3)	Ингибитор апоптоза	Повышение
Фиколин 3	Активация лектинового пути комплемента	Снижение (фиг. 3B)
VCAM1	Эндотелиальная активация	Снижение
Фактор фон Виллебранда	Эндотелиальная активация	Снижение
Ангиопоэтин 2	Эндотелиальная активация	Снижение
Ферритин	Белок острой фазы воспаления	Снижение
Програнулин	Кофактор передачи сигнала TLR-9	Снижение

[0241] Было обнаружено, что анифролумаб индуцирует долгосрочную понижающую регуляцию как IL-10, так и TNF-альфа (**фиг. 4A** и **фиг. 4B**).

14 Пример 7. Эффективность анифролумаба у пациентов с низким или высоким уровнем IL-10 на исходном уровне

14.1 IL-10 и тяжесть заболевания SLE

[0242] На исходном уровне уровень IL-10 коррелировал с общим показателем SLEDAI 2K (**фиг. 10, фиг. 23, фиг. 29, фиг. 30B**) и уровнем антител к dsDNA и аутоантител (**фиг. 11, фиг. 24, фиг. 25, фиг. 28, фиг. 30C**) на исходном уровне. Уровни антител к dsDNA были самыми высокими у пациентов с высоким уровнем IFN и низким уровнем IL-10 (**фиг. 12**). Имела место отрицательная связь между уровнями IL-10 и лимфоцитов в крови у пациентов, у которых имеется SLE (**фиг. 13, фиг. 27A**), но не имелось корреляции с уровнями нейтрофилов (**фиг. 27B**). Пациент с SLE с высоким уровнем IL-10, следовательно, может быть представителем подгруппы пациентов, которые не отвечают на лечение с применением белимумаба, и это по меньшей мере отчасти служит объяснением отсутствия ответа на лечение с применением белимумаба у пациентов, у которых имеется SLE¹⁵. Уровни IL-10 также были выше у пациентов с высоким уровнем IFN (**фиг. 14, фиг. 30A**) и пациентов с отклоняющимися от нормы уровнями C3 и C4 (**фиг. 15, фиг. 16, фиг. 30D, фиг. 31**). Уровни компонентов системы комплемента классифицировали как отклоняющиеся от

нормы (СЗ менее $0,9 \text{ г л}^{-1}$; С4 менее $0,1 \text{ г л}^{-1}$) или нормальные (СЗ составляет $0,9 \text{ г л}^{-1}$ или больше; С4 составляет $0,1 \text{ г л}^{-1}$ или больше) и измеряли в центральной лаборатории. Медианное значение кратности разницы между группой с высокими результатами теста в отношении IFNGS и здоровыми контролями составляло 2,5. Высокий уровень IL-10 на исходном уровне также был ассоциирован с высоким уровнем IFN I типа (IFN1, IFN- α) (фиг. 26).

Таблица 14-1: группы пациентов по статусу IL-10

Группа	Концентрация IL-10 (X) (пг/мл)
1	$1,5 > X$
2	$1,5 < X \leq 2,5$
3	$2,5 < X \leq 3,8$
4	$X \geq 3,8$

14.2 IL-10 и эффективность ингибирования IFN I типа

[0243] Неожиданно было обнаружено, что уровень IL10 на исходном уровне был ассоциирован с клиническим ответом в день 365 после лечения с применением анифролумаба (фиг. 32). Пациенты с высокими результатами теста в отношении IFNGS и IL-10 характеризуются наилучшим ответом на лечение с применением анифролумаба (фиг. 33, фиг. 35B). Тот же эффект можно наблюдать после введения либо 300 мг, либо 1000 мг анифролумаба (фиг. 34). Для пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS с уровнем IL10 ниже медианного (2 пг/мл) была показана намного большая процентная доля пациентов, отвечающих на лечение, в день 365 после лечения с применением 300 мг или 1000 мг анифролумаба, чем лечения с помощью плацебо (фиг. 35A).

[0244] С применением низкого порогового значения уровня IL-10, составляющего менее чем 2 пг/мл IL-10, более высокую частоту ответа (SRI4 с постепенным снижением дозы стероидов по сравнению с плацебо) наблюдали после введения анифролумаба, которую наблюдали у субъектов с высокими результатами теста в отношении IFNGS и низким профилем IL-10 по сравнению с плацебо (фиг. 5A). Частота ответа у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS и высоким уровнем IL-10 (2 пг/мл IL-10 или больше) была сравнима с плацебо (фиг. 4B). Высокую частоту ответа согласно SRI(4) у пациентов с высоким уровнем IFN и низким уровнем IL-10 по сравнению с данными относительно пациентов с высоким уровнем IFN и высоким уровнем IL-10 подтверждали в исследовании TULIP I (фиг. 6).

[0245] Таким образом, авторы настоящего изобретения демонстрируют, что IFNGS/IL10 и применение стероидов представляют собой в значительной степени эффективные прогностические факторы статуса ответа согласно SRI4 после осуществления вариантов лечения с применением анифролумаба (**фиг. 35C**). Кроме того, множественный регрессионный анализ демонстрировал, что пациенты с высоким уровнем IFN и низким уровнем IL10 характеризовались в значительной степени более высокими частотами ответа, чем другие пациенты после корректировки применения стероидов (**фиг. 35D**). Важно отметить, что SLEDAI, антитела к dsDNA, C3, C4, пол и возраст не были значимым прогностическим фактором для ответа согласно SRI4 без постепенного снижения дозы стероидов у пациентов, подвергнутых лечению анифролумабом (**фиг. 35E**).

[0246] Данные результаты были подтверждены в TULIP I. Дельта-значение для группы, получающей 300 мг, относительно плацебо в два раза превышало уровень, наблюдаемый в случае IL-10H (**фиг. 7**). Способность анифролумаба нейтрализовать 21-IFNGS у пациентов коррелировала с уровнями IL-10 у пациента на исходном уровне (**фиг. 9**). Кроме того, имевший место более высокий ответ согласно BICLA также наблюдался у пациентов с высоким уровнем IFN и низким уровнем IL-10 по сравнению с пациентами с высоким уровнем IFN и высоким уровнем IL-10 как в исследовании MUSE (**фиг. 7**), так и TULIP I (**фиг. 8**).

14.3 Эффект ингибирования IFN I типа в отношении уровней IL-10

[0247] В MUSE введение анифролумаба обеспечивало значительную супрессию уровней IL-10 в плазме крови у пациентов, у которых имеется SLE (**фиг. 36**). Важно отметить, что на исходном уровне уровни IL-10 были в 2,5 раза выше у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS, чем у здоровых контролей (**фиг. 37A**), но индуцированная анифролумабом супрессия IL10 составляет примерно 20% у пациентов с высокими результатами теста в отношении IFNGS, что может быть недостаточным для пациентов с высоким уровнем IL10 (**фиг. 38B**). Признаков отклонений с течением времени обнаружено не было исходя из выводов на основе случаев выбывания при любом клиническом ответе (**фиг. 39**).

14.4 Механизм действия IL-10 при SLE

[0248] Не ограничиваясь терапией, полагают, что высокая концентрация IL-10 приводит к гиперактивации основных факторов развития заболевания при SLE, например, IFN I типа, аутоантител и цитотоксических клеток, что не может в достаточной степени компенсироваться анифролумабом (**фиг. 18**). В частности, IL-10 может обладать следующими эффектами:

- IL-10-зависимым повышением уровня аутоантител (АВ), что приводит к повышению продуцирования IFN I типа дендритными клетками (**фиг. 19**);
- IL-10-зависимым повышением уровня ауто-АВ, что приводит к гиперактивации некоторых важных факторов развития заболевания, включая IFN I типа, гены, стимулируемые интерфероном, IFNGS, цитотоксические Т-клетки (**фиг. 20 и фиг. 21**)

14.5 ОБОБЩЕНИЕ

[0249] В обобщении авторы настоящего изобретения впервые раскрывают тот факт, что высокий исходный уровень IL-10 ассоциирован с худшим клиническим исходом у пациентов, у которых имеется SLE, и, что неожиданно, пациенты с высокими результатами теста в отношении IFNGS и низким уровнем IL10 лучше отвечают на виды лечения с применением анифролумаба, чем другие пациенты. Комбинация ингибитора рецептора IFN I типа (например, анифролумаба) и антитела к IL10, таким образом, будет вероятно приносить пользу пациентам с высоким уровнем IL10. Пациенты с низким уровнем IL-10 дополнительно представляют собой субпопуляцию пациентов, у которых имеется SLE, которые будут отвечать на лечение с применением анифролумаба.

15 Пример 8. Ранний устойчивый ответ

15.1 ОБОБЩЕНИЕ

[0250] Ранние и устойчивые ответы при лечении анифролумабом у пациентов с активной системной красной волчанкой (SLE) в 2 испытаниях 3-й фазы

15.2 Теоретическое обоснование

[0251] В испытаниях TULIP-2 и TULIP-1 3-й фазы при SLE лечение анифролумабом, представляющим собой антитело к рецептору интерферона I типа, приводило к более высоким процентам пациентов с ответами согласно BICLA по сравнению с плацебо на неделе 52 со значениями разницы, составляющими 16,3% (первичная конечная точка; P равняется 0,001, 95% CI 6,3-26,3) и 16,4% (вторичная конечная точка; 95% CI 6,7-26,2) соответственно.

15.3 Цель

[0252] Для лучшего понимания временной динамики ответов согласно BICLA на анифролумаб авторами настоящего изобретения были изучены ответы с течением времени по сравнению с плацебо в TULIP-2 и TULIP-1, включая ответы, которые оставались устойчивыми с момента достижения до недели 52. В качестве альтернативных показателей исходов также оценивали хороший клинический ответ (MCR) и частичный клинический ответ (PCR). В частности, для сравнения ответов согласно BICLA на анифролумаб по сравнению с плацебо с течением времени в TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из

TULIP в ранние временные точки использовали время до начала ответа, который оставался устойчивым до недели 52, а также хороший и частичный клинический ответ. Хороший клинический ответ определяется как все показатели С согласно BILAG-2004 или лучше на неделе 24, сохраняющиеся до недели 52, без новых показателей А или В между неделями 24-52. Частичный клинический ответ определяется как максимально 1 показатель В согласно BILAG-2004 на неделе 24, сохраняющийся до недели 52, без новых показателей по категории А или более чем 1 нового показателя по категории В до недели 52.

15.4 Способы

[0253] В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях TULIP-2 и TULIP-1 оценивали эффективность и безопасность анифролумаба (300 мг Q4W) в течение 52 недель у пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, получающих лечение с соблюдением стандарта оказания медицинской помощи. Время до начала ответа согласно BICLA, который был устойчивым с достижения до недели 52, оценивали с применением модели пропорциональных рисков Кокса. MCR определяли как все показатели С согласно BILAG-2004 или лучше на неделе 24, сохраняющиеся без новых показателей А или В между неделями 24-52. PCR определяли как 1 показатель В согласно BILAG-2004 или меньше на неделе 24, который сохранялся без новых показателей по категории А или более чем 1 нового показателя по категории В до недели 52. В случае TULIP-1 частоту ответа согласно BICLA и время до начала ответа согласно BICLA анализировали с применением измененных правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения; MCR и PCR анализировали с применением плана предварительно заданного анализа.

15.5 Результаты

[0254] В ранние временные точки было больше пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, в случае анифролумаба по сравнению с плацебо (**фиг. 39**). Время до начала устойчивого ответа согласно BICLA свидетельствовало в пользу анифролумаба (**фиг. 39, фиг. 40, фиг. 41A-F**). Имели место численные различия в пользу анифролумаба в процентной доле пациентов с устойчивыми ответами согласно BICLA и в проценте пациентов с PCR и MCR (**фиг. 42**). В целом, в каждом из испытаний TULIP-2 и TULIP-1 по 180 пациентов получали анифролумаб по сравнению со 182 и 184 пациентами в группах плацебо соответственно. При первых 3 оценках в TULIP-2 (недели 4, 8 и 12) численно большие проценты пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом (26,8%, 35,3% и 42,9% соответственно), были классифицированы как достигшие ответа согласно BICLA по сравнению с плацебо (21,3%, 21,6% и 31,8%). Схожую тенденцию наблюдали в испытании TULIP-1 с анифролумабом (23,3%, 34,2% и 36,5%) по сравнению с плацебо (18,3%, 23,2%

и 27,5%). Время до начала ответа согласно BICLA, остающегося устойчивым с начала до недели 52, свидетельствовало в пользу анифролумаба как в TULIP-2 (HR 1,55, 95% CI 1,11-2,18), так и в TULIP-1 (HR 1,93, 95% CI 1,38-2,73). В TULIP-2 у 86 (47,8%) пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, были достигнуты ответы согласно BICLA, которые были устойчивыми с времени начала до недели 52, по сравнению с 57 (31,3%) пациентами в группе плацебо. В TULIP-1 у 85 (47,2%) пациентов в группе лечения анифролумабом были достигнуты ответы согласно BICLA, которые были устойчивыми с времени начала до недели 52, по сравнению с 55 (29,9%) пациентами в группе плацебо. В TULIP-2 и TULIP-1 MCR наблюдали у 20,8% и 22,1% пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, соответственно, по сравнению с 10,9% и 15,8% пациентов, получавших плацебо. PCR наблюдали у 46,8% и 45,4% пациентов, подвергавшихся лечению анифролумабом, по сравнению с 38,4% и 40,2% в группах плацебо соответственно.

15.6 Вывод

[0255] Быстрые и длительные ответы согласно BICLA подтверждают клиническую пользу анифролумаба для пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени. В 2 исследованиях 3-й фазы большая доля пациентов достигала ответов согласно BICLA, устойчивых с начала до недели 52, при лечении анифролумабом по сравнению с плацебо. Анифролумаб приводил к численно благоприятным различиям по времени до начала ответов согласно BICLA, сохранявшихся до недели 52 в исследованиях TULIP. MCR и PCR также свидетельствовали в пользу анифролумаба. Эти данные подтверждают устойчивость клинической пользы, получаемой от лечения анифролумабом пациентов с активной SLE.

16 Пример 9. Оценки обострений

16.1 Теоретическое обоснование

[0256] Лечение анифролумабом приводило к улучшению значений частоты ответа согласно комплексной оценке волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BILAG) (BICLA) у пациентов с системной красной волчанкой (SLE) в испытаниях TULIP-2 и TULIP-1 3-й фазы. Кроме того, значения годовой частоты обострений были ниже в группах, подвергавшихся лечению анифролумабом, по сравнению с плацебо.

16.2 Цель

[0257] Данные из TULIP-2 и TULIP-1 анализировали для оценки эффектов анифролумаба на количество обострений SLE и время до первого обострения в течение 52 недель лечения.

16.3 Способы

[0258] В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях TULIP-2 и TULIP-1 оценивали эффективность и безопасность внутривенного

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

16.4 Результаты

[0259] В TULIP-2 (анифролумаб: n равняется 180; плацебо: n равняется 182) и TULIP-1 (анифролумаб: n равняется 180; плацебо: n равняется 184) у меньшего числа пациентов наблюдали 1 обострение или больше согласно BILAG-2004 в группах анифролумаба (TULIP-2: 31,1%, n равняется 56; TULIP-1: 36,1%, n равняется 65) по сравнению с группами плацебо (TULIP-2: 42,3%, n равняется 77; TULIP-1: 43,5%, n равняется 80; **фиг. 20**). Результаты, свидетельствующие в пользу анифролумаба, наблюдали в случае времени до первого обострения (TULIP-2: соотношение рисков [HR] 0,65, 95% доверительный интервал [CI] 0,46-0,91, и TULIP-1: HR 0,76, 95% CI 0,55-1,06; **фиг. 47**) и значений годовой частоты обострений на основе BILAG (TULIP-2: скорректированное отношение частот 0,67, 95% CI 0,48-0,94, и TULIP-1: соотношение частот 0,83, 95% CI 0,60-1,14) в обоих испытаниях. Значения годовой частоты обострений согласно BILAG (по сравнению с предыдущим визитом) были значительно ниже в группе анифролумаба по сравнению с группой плацебо в TULIP-2 (**фиг. 48, фиг. 49**). У меньшего количества пациентов наблюдали 1 обострение или больше согласно BILAG по сравнению с предыдущим визитом в группе анифролумаба в TULIP-1, TULIP-2 и объединенных данных из TULIP (36,1%, 31,1% и 33,6% соответственно) по сравнению с группой плацебо (43,5%, 42,3% и 42,9% соответственно; **фиг. 50**)

16.5 Выводы

[0260] В 2 испытаниях 3-й фазы авторы настоящего изобретения наблюдали снижение общего количества обострений и значений годовой частоты обострений, а также увеличение времени до первого обострения при лечении анифролумабом по сравнению с плацебо. Данные результаты подтверждают потенциал анифролумаба снижать активность заболевания и уменьшать количество обострений, что приносит пользу пациентам с SLE. Результаты испытаний TULIP подтверждают способность анифролумаба не только снижать активность заболевания, но и уменьшать количество обострений при наличии постепенного

снижения дозы OCS, что имеет жизненно важное значение для долгосрочного контроля пациентов с SLE.

17 Пример 10. Раннее и устойчивое снижение степени тяжести заболевания кожи согласно измерениям с помощью CLASI

17.1 Теоретическое обоснование

[0261] Кожа является вторым наиболее часто поражаемым органом при SLE, при этом заболеванием кожи страдают до 85% пациентов. Индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI) представляет собой утвержденный индекс для измерения степени тяжести заболевания кожи, при этом показатели активности (CLASI-A) находятся в диапазоне от 0 (легкая) до 70 (тяжелая). CLASI-A предусматривает измерения в отношении эритемы, шелушения/гипертрофии, очагов поражения слизистых оболочек, недавнего выпадения волос и нерубцовой алопеции. В испытаниях TULIP-1 и -2 3-й фазы у пациентов с SLE большая доля пациентов с CLASI-A на исходном уровне, составляющим 10 или больше, достигала снижения CLASI-A на 50% или больше на неделе 12 при лечении анифролумабом по сравнению с плацебо. Авторы настоящего изобретения дополнительно оценивали эффект анифролумаба на активность заболевания SLE в отношении кожи с применением объединенных данных из TULIP-1 и -2.

17.2 Способы

[0262] TULIP-1 и -2 представляли собой 52-недельные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые испытания, в которых оценивали эффективность и безопасность анифролумаба (300 мг IV один раз в 4 недели в течение 48 недель) у пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, несмотря на лечение с соблюдением стандарта оказания медицинской помощи. Результаты TULIP-1 и -2 анализировали отдельно с применением правил применения лекарственных препаратов для ограниченного применения по протоколу TULIP-2 и данные из обоих испытаний объединяли. Авторы настоящего изобретения сравнивали ответы со стороны кожи с течением времени у пациентов, получающих анифролумаб по сравнению с плацебо. Ответ согласно CLASI-A определяли как снижение показателя CLASI-A на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем у пациентов с CLASI-A, составляющим 10 или больше. Время до ответа согласно CLASI-A оценивали с применением модели пропорциональных рисков Кокса.

17.3 Результаты

[0263] В общей сложности 360 пациентов получали анифролумаб и 366 получали плацебо. На исходном уровне среднее значение (SD) показателя CLASI-A составляло 8,1 (7,41); 95,9% (696/726) пациентов на исходном уровне характеризовались CLASI-A больше

0, и 27,7% (201/726) характеризовались CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне. В подгруппе пациентов с CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне, ответ согласно CLASI-A (снижение на 50% или больше) был достигнут к неделе 8 у 36,0% (38/107) пациентов, получающих анифролумаб, по сравнению с 21,7% (21/94) пациентами, получающими плацебо (разница 14,3; 95% CI 1,8%, 26,9%). (**фиг. 51**). Результаты в пользу анифролумаба наблюдали в отношении времени до ответа согласно CLASI-A, сохранявшегося до недели 52, в TULIP-1 (соотношение рисков [HR] 1,91; 95% CI 1,14, 3,27) и TULIP-2 (HR 1,55; 95% CI 0,87, 2,85) (**фиг. 52**). В подгруппе пациентов с CLASI-A больше 0 на исходном уровне большее количество пациентов достигли ответа согласно CLASI-A (снижение на 50% или больше) к неделе 12 в группах анифролумаба по сравнению с группами плацебо как в TULIP-1, так и в TULIP-2 (номинальное *P* меньше 0,05) (**фиг. 53**); сходный эффект наблюдали в подгруппе пациентов с CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне, как в TULIP-1, так и в TULIP-2 (номинальное *P* меньше 0,05). Пример одного пациента после лечения анифролумабом (300 мг) показан на **фиг. 54**.

17.4 Выводы

[0264] Лечение анифролумабом было ассоциировано с быстрыми и длительными улучшениями в отношении активности заболевания SLE, специфической в отношении кожи, по результатам оценки с помощью CLASI в подгруппе пациентов с активностью в отношении кожи от легкой до тяжелой на исходном уровне. Данные результаты демонстрируют способность анифролумаба снижать активность заболевания в отношении кожи у пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени.

18 Пример 11. Клиническая значимость BILCA

18.1 Теоретическое обоснование

[0265] Комплексная оценка волчанки согласно Британской группе по оценке волчанки (BICLA) представляет собой утвержденное общее измерение ответа на лечение в клинических испытаниях в отношении системной красной волчанки (SLE). Для понимания значимости BICLA для клинической практики была исследована взаимосвязь между ответом согласно BICLA и стандартными оценками SLE, а также исходами, сообщаемыми пациентами (PRO).

[0266] BICLA была разработана после обзора группой экспертов индексов активности заболевания, используемых в клинических испытаниях в отношении SLE. Ответ согласно BICLA требует улучшения во всех категориях, затронутых на исходном уровне, по результатам оценки согласно BILAG-2004, отсутствия ухудшения других категорий согласно BILAG-2004, отсутствия ухудшения по сравнению с исходным уровнем

как согласно SLEDAI-2K, так и согласно PGA, отсутствия начала непероточного лечения или применения пороговых значений, превышающих значения, разрешенные согласно протоколу, и отсутствия прекращения приема исследуемого продукта. Таким образом, в отличие от SRI, определяющим фактором эффективности в BICLA является BILAG-2004, тогда как ухудшение оценивается с помощью SLEDAI-2K и PGA в дополнение к BILAG. BICLA на основе BILAG-2004 позволяет одинаково оценивать системы органов и различия между неактивным заболеванием, частичным и полным улучшением и ухудшением активности заболевания, тогда как SRI на основе SLEDAI-2K позволяет по-разному оценивать системы органов и требует полного разрешения активности заболевания в пораженной системе органов для определения улучшения.

[0267] Комплексные оценки SLE обычно не используются в клинической практике. Значимость ответа на лечение, оцениваемого таким образом, по этой причине может не приниматься клиницистами. Поэтому авторами настоящего изобретения была исследована взаимосвязь между ответом согласно BICLA и другими измерениями заболевания SLE, которые имеют значение в реальной мировой клинической практике, включая обострения, суточную дозировку глюкокортикоида для перорального применения и устойчивое постепенное снижение дозы глюкокортикоида для перорального применения, PRO, использование медицинских ресурсов и клинические и лабораторные измерения общего и заболевания и заболевания, специфического в отношении органов. Данные взаимосвязи оценивали между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, с применением объединенных данных из испытаний 3-й фазы TULIP-1 и TULIP-2 анифролумаба, независимо от распределения по группам лечения.

18.2 Способы

18.2.1 Пациенты и схема исследования

[0268] Это был апостериорный анализ объединенных данных из рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых 52-недельных испытаний 3-й фазы TULIP-1 и TULIP-2. Вкратце, возраст подходящих пациентов составлял от 18 до 70 лет, они соответствовали пересмотренным критериям классификации SLE согласно Американской коллегии ревматологов (13) и страдали сероположительной SLE от умеренной до тяжелой степени, несмотря на лечение при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи. Исключали пациентов с активным волчаночным нефритом тяжелой степени или нейропсихиатрической SLE. Пациентов рандомизировали для получения внутривенных инфузий плацебо или анифролумаба один раз в 4 недели в течение 48 недель в дополнение к лечению при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи

(TULIP-1: плацебо, 150 мг анифролумаба или 300 мг анифролумаба [2:1:2]; TULIP -2: плацебо или 300 мг анифролумаба [1:1]). Первичные конечные точки оценивали на неделе 52. Другие виды лечения оставались стабильными на протяжении всего испытания, за исключением тех, которые были связаны с определенным по протоколу намерением к постепенному снижению дозы глюкокортикоидов для перорального применения. В случае пациентов, получающих глюкокортикоид для перорального применения при 10 мг/сутки или больше на исходном уровне, была необходима попытка постепенного снижения дозы глюкокортикоида для перорального применения до 7,5 мг/сутки или меньше с недели 8 до недели 40; постепенное снижение дозы также было разрешено для пациентов, получающих глюкокортикоид для перорального применения при менее 10 мг/сутки на исходном уровне. С недели 40 до недели 52 требовалась стабильная дозировка глюкокортикоида для перорального применения.

18.2.2 Конечные точки исследования и оценки

[0269] Ответ согласно BICLA определяли как все из следующего: снижения показателей по категориям А и В согласно BILAG-2004 на исходном уровне до В/С/D и С/D соответственно и отсутствия ухудшения в других системах органов согласно BILAG-2004, которое определяли как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или больше или 2 показателя по категории В согласно BILAG-2004 или больше; отсутствия повышения показателя SLEDAI-2K (по сравнению с исходным уровнем); отсутствия повышения показателя PGA (на 0,3 балла или больше по сравнению с исходным уровнем); отсутствия прекращения приема исследуемого продукта и отсутствия применения лекарственных препаратов для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений. Объединенные данные анализировали согласно правилам анализа лекарственных препаратов для ограниченного применения из TULIP-2 для классификации пациентов, отвечающих на лечение/пациентов, не отвечающих на лечение.

[0270] Измерения клинических исходов сравнивали между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, на неделе 52, независимо от распределения по группам лечения, и результаты представлены в иерархическом порядке по клинической значимости, который был согласован авторами. Измерения исходов предусматривали процент пациентов с обострениями (определяемыми как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или больше или как 2 новых показателя по категории В согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с предыдущим визитом) до недели 52, значения годовой частоты обострений, процент пациентов, достигающих устойчивого постепенного снижения дозировки глюкокортикоида для перорального применения (определяемого как снижение

дозировки глюкокортикоида для перорального применения до 7,5 мг/сутки преднизона или эквивалента или меньше, достигнутое к неделе 40 и сохраняющееся до недели 52, у пациентов, получающих 10 мг/сутки или больше на исходном уровне), и изменение суточной дозировки глюкокортикоида для перорального применения от исходного уровня до недели 52. Изменения в PRO оценивали по сравнению с исходным уровнем до недели 52, включая ответы согласно опроснику "функциональная оценка терапии хронического заболевания-устоляемость" [FACIT-F] (определяемые как улучшение на более чем 3 балла), ответы согласно индексу физического здоровья [PCS] и индексу психического здоровья [MCS] согласно версии 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья [S-36-v2] [для острой формы] (определяемые как улучшение на более чем 3,4 согласно PCS и более чем 4,6 согласно MCS), а также изменения общей оценки пациента [PtGA] по сравнению с исходным уровнем). Также оценивали применение медицинских ресурсов (визиты для контроля состояния здоровья, применение отделения неотложной медицинской помощи [ED] и визиты в больницу). Другие индексы, сравниваемые между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, предусматривали изменения по сравнению с исходным уровнем до недели 52 SLEDAI-2K, PGA, количеств суставов (активных, припухших, болезненных) и ответов согласно показателю активности, представляющему собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI-A) (определяемых как снижение показателя CLASI-A на 50% или больше среди пациентов с показателем CLASI-A, составляющим 10 или больше на исходном уровне). Оценивали серологические показатели (уровень антител к двухцепочечной ДНК [антител к dsDNA] и C3 и C4 системы комплемента); уровни антител к dsDNA классифицировали как 'положительные' (больше 15 ед./мл) или 'отрицательные' (15 ед./мл или меньше), а уровни комплемента классифицировали как 'отклоняющиеся от нормы' (уровень C3 меньше 0,9 г/л; уровень C4 меньше 0,1 г/л) или 'нормальные' (уровень C3 0,9 г/л или больше; уровень C4 0,1 г/л или больше). Также оценивали нежелательные явления (AE).

18.2.3 Статистические анализы

[0271] Сходные схемы исследований TULIP-1 и TULIP-2 позволяли объединить результаты. Размеры выборки подбирали для TULIP-1 и TULIP-2 для получения баз данных надлежащего размера по безопасности и оценки основных вторичных конечных точек. В TULIP-1 и TULIP-2 180 субъектов/группа обеспечивали статистическую мощность более 99% и 88% соответственно для непринятия гипотезы (отсутствия разницы в первичной конечной точке) с применением 2-стороннего альфа 0,05. Значения частоты ответа рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля,

который включал факторы стратификации для показателя SLEDAI-2K при скрининге (меньше 10 или 10 или больше), дозировку глюкокортикоида для перорального применения на исходном уровне (меньше 10 мг/сутки или 10 мг/сутки или больше) и статус теста в отношении IFNGS I типа при скрининге (низкие или высокие результаты теста). Исследование также было включено в модель. В ходе всех анализов пациентов, отвечающих на лечение, пациенты считались пациентами, не отвечающими на лечение, если они использовали лекарственные препараты для ограниченного применения сверх разрешенных протоколом пороговых значений или прекращали прием исследуемого продукта до проведения оценки. Сравнение оцениваемого изменения от исходного уровня до недели 52 между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, оценивали с применением модели смешанных повторных измерений с фиксированными эффектами для значения на исходном уровне, группы, визита, исследования и факторов стратификации, использованных при скрининге; использовали термин "взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита", и в данной модели визит представлял собой повторяющуюся переменную. Отсутствующие данные были условно введены с применением результатов последнего наблюдения, перенесенных на первый визит с отсутствующими данными; последующие визиты с отсутствующими данными не включали посредством условного введения. В ходе анализов пациентов, отвечающих на лечение, если какой-либо компонент переменной не мог быть получен по причине отсутствия данных, пациента для данного визита классифицировали как пациента, не отвечающего на лечение.

18.3 Результаты

18.3.1 Популяции, участвующие в испытании

[0272] Данные объединяли для 457 пациентов в TULIP-1 и 362 пациентов в TULIP-2 (N равняется 819). В ходе обоих испытаний 360 пациентов получали 300 мг анифролумаба, 93 пациента получали 150 мг анифролумаба и 366 пациентов получали плацебо. Независимо от распределения по группам лечения на неделе 52 было 318 пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и 501 пациент, не отвечающий на лечение согласно BICLA. Демографические данные и клинические характеристики пациентов на исходном уровне, как правило, были сбалансированы среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (**таблица 18-1** и **таблица 18-2**). Большинство пациентов были женщинами (92,5%, пациенты, отвечающие на лечение; 93,0%, пациенты, не отвечающие на лечение), и среднее значение возраста (стандартное отклонение [SD]) составляло 41,5 (11,67) лет в случае пациентов, отвечающих на лечение, и 41,7 (12,13) лет в случае пациентов, не отвечающих

на лечение. Сходные доли пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, были европеоидами (67,0% по сравнению с 65,9%), негроидами/афроамериканцами (14,2% по сравнению с 12,6%) или азиатами (9,1% по сравнению с 11,0%).

[0273] В целом, лучшие исходы наблюдали у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA.

Таблица 18-1: демографические данные и клинические характеристики пациентов на исходном уровне

Характеристика на исходном уровне	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 501)
Возраст, среднее значение (SD), лет	41,5 (11,67)	41,7 (12,13)
Женщины, n (%)	294 (92,5)	466 (93,0)
Время от постановки диагноза SLE до рандомизации, медианное значение (диапазон), месяцев	85,5 (0–555)	84,0 (4–503)
Высокие результаты теста в отношении IFNGS при скрининге, n (%)	261 (82,1)	415 (82,8)
Показатель BILAG-2004, среднее значение (SD)	18,9 (5,20)	19,2 (5,59)
1 пункт А или больше, n (%)	171 (53,8)	222 (44,3)
Отсутствие пунктов А и 2 пунктов В или больше, n (%)	126 (39,6)	254 (50,7)
Отсутствие пунктов А и 2 пунктов В или меньше, n (%)	21 (6,6)	25 (5,0)
Показатель SLEDAI-2K, среднее значение (SD)	10,8 (3,19)	11,7 (4,01)
10 или меньше, n (%)	104 (32,7)	127 (25,3)
10 или больше, n (%)	214 (67,3)	374 (74,7)

Показатель PGA, среднее значение (SD)	1,76 (0,425)	1,81 (0,396)
Применение глюкокортикоида для перорального применения, ^a n (%)	263 (82,7)	410 (81,8)
меньше 10 мг/сутки	98 (30,8)	152 (30,3)
10 мг/сутки или больше	165 (51,9)	258 (51,5)
Противомалярийные средства	225 (70,8)	361 (72,1)
Иммуносупрессанты	158 (49,7)	230 (45,9)
Показатель активности CLASI, среднее значение (SD)	8,5 (7,56)	7,8 (7,18)
10 или меньше, n (%)	215 (67,6)	373 (74,5)
10 или больше, n (%)	103 (32,4)	128 (25,5)
0, n (%)	13 (4,1)	20 (4,0)
Больше 0, n (%)	305 (95,9)	481 (96,0)
Общий показатель SDI, среднее значение (SD)	0,6 (1,08)	0,5 (0,89)
Количество припухших суставов, среднее значение (SD)	6,5 (5,27)	7,4 (6,08)
Количество болезненных суставов, среднее значение (SD)	9,8 (6,94)	11,1 (7,85)
Количество активных суставов ^b , среднее значение (SD)	6,1 (5,22)	6,9 (5,97)
Положительные в отношении антител к dsDNA ^c , n (%)	142 (44,7)	224 (44,7)
Медианное значение (мин., макс.) ^d , ед./мл	48,2 (15, 3790)	57,0 (15, 4404)
Среднее значение (SD) ^e , ед./мл	142,5 (401,84)	220,4 (526,38)
Уровень С3, отклоняющийся от нормы ^e , n (%)	123 (38,7)	178 (35,5)
Медианное значение (мин., макс.) ^e , г/л	0,729 (0,36, 0,90)	0,715 (0,18, 0,90)
Среднее значение (SD) ^e , г/л	0,711 (0,1279)	0,685 (0,1603)

Уровень С4, отклоняющийся от нормы ^f , n (%)	72 (22,6)	118 (23,6)
Медианное значение (мин., макс.) ^c , г/л	0,080 (0,05, 0,10)	0,072 (0,05, 0,10)
Среднее значение (SD) ^c , г/л	0,075 (0,0168)	0,071 (0,0145)

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

^aГлюкокортикоиды для перорального применения предусматривают преднизон или эквивалент; ^bактивный сустав определяется как сустав с припухлостью и болезненностью; ^c‘положительный в отношении антител к dsDNA’ определен как результат больше 15 ед./мл. ^dВ суммарную статистику для соответствующих переменных включены только пациенты с антителами к dsDNA и уровнями комплемента, отклоняющимися от нормы, на исходном уровне. ^eУровни С3 системы комплемента, ‘отклоняющиеся от нормы’, определены как результат меньше 0,9 г/л. ^fУровни С4 системы комплемента, ‘отклоняющиеся от нормы’, определены как результат меньше 0,1 г/л.

Таблица 18-2: демографические данные пациентов и лекарственные препараты для лечения SLE на исходном уровне у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

Демографические данные и лекарственный препарат для лечения SLE на исходном уровне	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n=501)
Раса, ^a n (%)		
Европеоидная	213 (67,0)	330 (65,9)
Негроидная/афроамериканская	45 (14,2)	63 (12,6)

Монголоидная	29 (9,1)	55 (11,0)
Другая	23 (7,2)	45 (9,0)
Американоидная или латиноамериканская этническая группа, n (%)	80 (25,2)	115 (23,0)
Географический регион, n (%)		
Соединенные Штаты/Канада	92 (28,9)	226 (45,1)
Европа	126 (39,6)	144 (28,7)
Латинская Америка	66 (20,8)	63 (12,6)
Азиатско-Тихоокеанский регион	28 (8,8)	49 (9,8)
Остальная часть мира	6 (1,9)	19 (3,8)
Средство лечения SLE на исходном уровне, n (%)		
Глюкокортикоид для перорального применения ^b	263 (82,7)	410 (81,8)
Противомалярийное средство	225 (70,8)	361 (72,1)
Иммуносупрессант ^c	158 (49,7)	230 (45,9)

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

^aДанные по расе отсутствовали у 16 пациентов (8 из каждой из групп пациентов, отвечающих на лечение, и пациентов, не отвечающих на лечение);

^bглюкокортикоид для перорального применения предусматривал преднизон или эквивалент; ^cиммуносупрессивные средства предусматривали азатиоприн, метотрексат, мофетил микофенолат, микофеноловую кислоту и мизорибин.

18.3.2 Обострения

[0274] Среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, было меньше случаев обострения, чем среди пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, в течение 52-недельного периода времени (76,1% по сравнению с 52,2%), что означает, что меньше пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, испытывали 1 обострение или больше в течение 52-недельного периода времени (23,9% по сравнению с 47,8%; разница -23,9%; 95% доверительный интервал [CI] находится в диапазоне от -30,4 до -17,5; номинальное P-значение меньше 0,001) (**фиг. 55A**). Меньшее количество пациентов испытывали 1, 2 или 3 обострения или больше, и годовая частота обострений была ниже у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение

согласно BICLA (соотношение частот [RR] 0,36, 95% CI 0,29-0,47; номинальное P-значение меньше 0,001) (таблица 18-3).

Таблица 18-3: обострения SLE у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

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

BICLA: комплексная оценка волчанки на основе BILAG; BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки 2004; CI: доверительный интервал; CMH: подход Кокрана-Мантеля-Хензеля; PGA: общая оценка врача; SD: стандартное отклонение; SLE: системная красная волчанка; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания SLE 2000. Обострения согласно BILAG-2004 определяли как 1 новый показатель по категории A согласно BILAG-2004 или больше или как 2 новых показателя по категории B согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с предыдущим визитом. ^aПроценты, разницу, CI и номинальные P-значения

являются средневзвешенными и рассчитывались с применением стратифицированного подхода СМН.

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

18.3.3 Применение глюкокортикоида для перорального применения и воздержание от применения стероидов

[0275] На исходном уровне глюкокортикоид для перорального применения в любой дозировке и при 10 мг/сутки или больше принимали сходные проценты пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA. Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, характеризовались большим снижением суточной дозировки глюкокортикоида для перорального применения от исходного уровня до недели 52 (средняя разница, определенная методом наименьших квадратов [LS], составляет -4,29 мг/сутки, 95% CI от -5,37 до -3,20, номинальное P-значение меньше 0,001) (**фиг. 55B**). Вторичная конечная точка, представляющая собой устойчивое снижение дозировки глюкокортикоида для перорального применения до 7,5 мг/сутки или меньше среди пациентов, которые получали глюкокортикоид для перорального применения при 10 мг/сутки или больше на исходном уровне, была достигнута большим количеством пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (79,2% по сравнению с 19,1%; разница 60,1%, 95% CI от 52,1% до 68,1%, номинальное P-значение меньше 0,001) (**фиг. 55C**). Средняя (SD) кумулятивная доза глюкокортикоида для перорального применения до недели 52 была на 31,3% ниже у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (2159,20 [1661,39] мг по сравнению с 3140,81 [3081,19] мг) (**фиг. 55D**).

18.3.4 PRO

[0276] На исходном уровне показатели согласно FACIT-F, SF-36 MCS и SF-36 PCS были сходными у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (**таблица 18-4**). Улучшение согласно FACIT-F было зарегистрировано у большего количества пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (55,6% по сравнению с

15,7%; разница 40,0%, 95% CI от 33,6% до 46,3%, номинальное Р-значение меньше 0,001) (фиг. 56А). Сходным образом, большее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, характеризовались улучшением выше предварительно заданного порогового значения согласно SF-36 PCS (57,9% по сравнению с 12,8%; разница 45,1%, 95% CI от 38,9% до 51,3%, номинальное Р-значение меньше 0,001) и SF-36 MCS (42,6% по сравнению с 12,3%; разница 30,3%, 95% CI от 24,1% до 36,5%, номинальное Р-значение меньше 0,001) (фиг. 56А-С).

Таблица 18-4: показатели PRO на исходном уровне у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

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

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

18.3.5 PtGA

[0277] На исходном уровне показатели PtGA были сходными у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA. Больше улучшений показателей PtGA от исходного уровня до недели 52 было

зарегистрировано у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем у пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (средняя разница, определенная методом LS, составляет -11,1, 95% CI от -14,9 до -7,3, номинальное P-значение меньше 0,001) (фиг. 56D).

18.3.6 *Использование медицинских ресурсов*

[0278] В ходе 52-недельных испытаний меньшее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, совершали визиты для контроля состояния здоровья (62,5% по сравнению с 70,7%; разница -8,3%, 95% CI от -14,9% до -1,6%, номинальное P-значение равняется 0,015) (таблица 18-5). Меньшее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, совершали визиты в отделение неотложной медицинской помощи (ED) по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение (11,9% по сравнению с 21,8%; разница -9,9%, 95% CI от -15,2% до -4,5%, номинальное P-значение равняется 0,001), и меньшее количество визитов в ED было связано с повышенной активностью SLE (2,6% по сравнению с 24,0%; разница -21,4%, 95% CI от -35,3% до -7,5%, номинальное P-значение равняется 0,003). Сходным образом, меньшее количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, совершали визиты в больницу (4,5% по сравнению с 14,4%; разница -10,0%, 95% CI от -14,3% до -5,7%, номинальное P-значение меньше 0,001), и ни один из визитов больницу не был связан с повышенной активностью SLE среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с 38,5% среди пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (разница -38,5%, 95% CI от -58,8% до -18,2%, номинальное P-значение меньше 0,001).

Таблица 18-5: использование медицинских ресурсов пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA

Использование медицинских ресурсов	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 501)
Визиты для контроля состояния здоровья (к специалисту и за первичной медицинской помощью)		
Пациенты с 1 визитом для контроля состояния здоровья или больше ^a , n (%)	198 (62,5)	348 (70,7)

Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	–8,3 (от –14,9 до –1,6), 0,015	
Визиты в отделение неотложной медицинской помощи		
Пациенты с 1 визитом в ED или больше ^a , n (%)	38 (11,9)	107 (21,8)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	–9,9 (от –15,2 до –4,5), < 0,001	
Визит, связанный с повышением активности SLE ^a , n (%)	1 (2,6)	25 (24,0)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	–21,4 (от –35,3 до –7,5), 0,003	
Число визитов в ED на пациента, ^b среднее значение (SD)	1,4 (0,86)	1,7 (1,48)
Госпитализации		
Пациенты с 1 визитом в больницу или больше ^a , n (%)	14 (4,5)	71 (14,4)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	–10,0 (от –14,3 до –5,7), < 0,001	
Визит, связанный с повышением активности SLE ^a , n (%)	0	25 (38,5)
Сравнение между группами, разница (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	–38,5 (от –58,8 до –18,2), < 0,001	
Число визитов в больницу на пациента, ^b среднее значение (SD)	1,6 (2,13)	1,4 (0,72)
Длительность пребывания в больнице ^b , среднее значение (SD), дней	5,7 (2,64)	7,4 (8,02)
Всего дней в ICU ^b , n	0	5
Количество дней в ICU, среднее значение (SD)	-	1,8 (0,45)

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

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

18.3.7 SLEDAI-2K и PGA

[0279] Средние (SD) показатели SLEDAI-2K и PGA были сходными у пациентов, отвечающих на лечение, и пациентов, не отвечающих на лечение, на исходном уровне (таблица 1). От исходного уровня до недели 52 большее количество улучшений наблюдали у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем у пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, в соответствии с общим показателем SLEDAI-2K (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -3,5, 95% CI от -4,1 до -3,0, номинальное P-значение меньше 0,001) (**фиг. 57A**) и показателем PGA (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -0,59, 95% CI от -0,67 до -0,51, номинальное P-значение меньше 0,001) (**фиг. 57B**).

18.3.8 Активность согласно CLASI

[0280] В общей сложности 32,4% пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и 25,5% пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, на исходном уровне характеризовались значением CLASI-A, составляющим 10 или больше (таблица 1). Среди данных пациентов больше пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, достигали снижения CLASI-A на 50% или больше на неделе 52 (92,0% по сравнению с 23,2%; разница 68,8%, 95% CI от 59,2% до 78,3%, номинальное P-значение меньше 0,001) (**фиг. 31A**).

18.3.9 Количества суставов

[0281] Средние (SD) количества активных суставов (определенные как суставы с припухлостью и болезненностью) на исходном уровне составляли 6,1 (5,22) и 6,9 (5,97) у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, соответственно. Средние (SD) количества припухших суставов составляли 6,5 (5,27) и 7,4 (6,08) соответственно, и количества болезненных суставов составляли 9,8 (6,94) и 11,1 (7,85) соответственно. От исходного уровня до недели 52 улучшение в отношении количеств суставов наблюдалось в большей степени у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, по количествам активных (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -1,9, 95% CI от -2,4 до -1,4, номинальное P-значение меньше 0,001), болезненных (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -3,6, 95% CI от -4,4

до -2,8, номинальное Р-значение меньше 0,001) и припухших (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -2,1, 95% CI от -2,7 до -1,6, номинальное Р-значение меньше 0,001) суставов (фиг. 58В).

18.3.10 Серологические показатели

[0282] Равные проценты пациентов были положительными в отношении антител к dsDNA на исходном уровне между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA. Улучшение статуса по антителам к dsDNA с положительного на отрицательный \наблюдали у сходных процентов пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (5,0% по сравнению с 4,4%) (таблица 18-6).

Таблица 18-6: изменения серологических показателей от исходного уровня до недели 52 у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

Изменение от исходного уровня до недели 52.	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n = 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA, на неделе 52 (n равняется 501)
Антитела к dsDNA ^a		
n	132	147
Сдвиг от положительного к отрицательному, n (%)	16 (5,0)	22 (4,4)
Сдвиг от отрицательного к положительному, n (%)	8 (2,5)	16 (3,2)
Остался отрицательным, n (%)	114 (35,8)	142 (28,3)
Остался положительным, n (%)	116 (36,5)	125 (25,0)
С3 системы комплемента ^b		
n	121	127
Сдвиг от отклоняющегося от нормы к нормальному, n (%)	33 (10,4)	35 (7,0)
Сдвиг от нормального к отклоняющемуся от нормы, n (%)	14 (4,4)	30 (6,0)
Остался нормальным, n (%)	167 (52,5)	193 (38,5)

Остался отклоняющимся от нормы, n (%)	88 (27,7)	92 (18,4)
Среднее изменение, определенное по методу LS, % (95% CI)	15,7 (от 9,489 до 21,926)	12,9 (от 6,852 до 18,929)
Средняя разница, определенная по методу LS, % (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	2,8 (от -4,19 до 9,82), 0,429	
С4 системы комплемента ^c		
n	70	79
Сдвиг от отклоняющегося от нормы к нормальному, n (%)	24 (7,5)	24 (4,8)
Сдвиг от нормального к нормального к отклоняющемуся от нормы, n (%)	9 (2,8)	20 (4,0)
Остался нормальным, n (%)	222 (69,8)	251 (50,1)
Остался отклоняющимся от нормы, n (%)	46 (14,5)	55 (11,0)
Среднее изменение, определенное по методу LS, % (95% CI), г/л	19,5 (от 5,664 до 33,336)	29,1 (от 16,066 до 42,198)
Средняя разница, определенная по методу LS, % (95% CI), номинальное <i>P</i> -значение	-9,6 (от -25,17 до 5,91), 0,223	

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

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

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

^c 'Отклоняющиеся от нормы' или 'нормальные' уровни С4 системы комплемента определяли как результат меньше 0,1 г/л или уровень С3 меньше 0,1 г/л соответственно.

[0283] В анализ включали только пациентов с положительным статусом по антителам к dsDNA или отклоняющимися от нормы уровнями C3 или C4 системы комплемента на исходном уровне. Процентное изменение, разница, CI и номинальные *P*-значения, рассчитанные с применением модели повторных измерений с фиксированными эффектами для значения на исходном уровне, группы, визита, исследования и факторов стратификации. Термин "взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита" использовали для учета различных взаимосвязей между группами, и визит в модели представлял собой повторяющуюся переменную. Проценты не были равны 100% по причине отсутствия данных.

[0284] Сходные доли пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, характеризовались отклоняющимися от нормы уровнями C3 и C4 на исходном уровне. Процентные изменения уровней молекул системы комплемента от исходного уровня до недели 52 не отличались между пациентами, отвечающими на лечение согласно BICLA, и пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, в случае C3 (средняя разница, определенная по методу LS, составляет 2,82, 95% CI от -4,185 до 9,819, номинальное *P*-значение равняется 0,429) или C4 (средняя разница, определенная по методу LS, составляет -9,63, 95% CI от -25,174 до 5,910, номинальное *P*-значение равняется 0,223) (**таблица 13**). Больше количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, характеризовались улучшениями отклоняющихся от нормы уровней C3 (10,4% по сравнению с 7,0%) и C4 (7,5% по сравнению с 4,8%) до нормальных.

18.3.10.1 Безопасность

[0285] Значения частоты возникновения АЕ были сходными у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (83,6% и 85,2%) (**таблица 18-7**). АЕ легкой и умеренной степени регистрировали со сходными процентами у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, тогда как меньше пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, испытывали АЕ тяжелой степени (3,8% по сравнению с 9,4%). Не было АЕ, приводящих к прекращению лечения (DAE), у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с 8,2% DAE у пациентов, не отвечающих на лечение. Меньше количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, испытывали серьезные АЕ (5,0% по сравнению с 19,0%). Меньше количество пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, чем пациентов,

не отвечающих на лечение согласно BICLA, страдали серьезными неоппортунистическими инфекциями (2,2% по сравнению с 6,8%). Процент пациентов с опоясывающим герпесом был сходным среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA (4,7% по сравнению с 3,6%), как и процент пациентов с гриппом (1,9% по сравнению с 2,0%) или злокачественным новообразованием (0,6% по сравнению с 1,0%).

Таблица 18-7: АЕ в ходе лечения у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

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

Анафилаксия	0	1 (0,2)
Злокачественное новообразование	2 (0,6)	5 (1,0)
Опоясывающий герпес	15 (4,7)	18 (3,6)
Туберкулез (в том числе латентный TB)	2 (0,6)	1 (0,2)
Грипп	6 (1,9)	10 (2,0)
Васкулит, не связанный с SLE	0	0
Тяжелое сердечно-сосудистое нежелательное явление	1 (0,3)	1 (0,2)

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

18.4 Выводы

[0286] BICLA является дихотомическим измерением исхода лечения SLE, которое позволяет классифицировать пациента как пациента, отвечающего на лечение, или пациента, не отвечающего на лечение, на основе изменений активности согласно категории для оценки органов. Поскольку BICLA главным образом используется в условиях клинических испытаний, целью данного исследования была оценка значимости ответа согласно BICLA с точки зрения исходов, которые являются релевантными для пациентов и врачей. В данном апостериорном анализе объединенных данных, полученных от 819 пациентов, включенных в испытания TULIP-1 и TULIP-2, ответ согласно BICLA был в значительной степени ассоциирован с улучшением клинических исходов по ряду оценок SLE, основных PRO и по измерениям использования медицинских ресурсов.

[0287] Обострения с повышением дозы глюкокортикоида или без него представляют значительные риски для пациентов с SLE. В долгосрочной перспективе как обострения заболевания, так и применение глюкокортикоида для перорального применения были связаны с повреждением органов, что само по себе повышает риск смертности. Обострения также ассоциированы со снижением качества жизни, связанного с состоянием здоровья, и степень тяжести обострения и применение глюкокортикоида для перорального применения коррелируют с расходами на здравоохранение. Следовательно, основной целью лечения SLE является предупреждение обострений при минимизации воздействия глюкокортикоидов для перорального применения, что в свою очередь по ожиданиям снижает использование медицинских ресурсов. Авторы настоящего изобретения наблюдали, что у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, было меньше обострений заболевания вместе с более низкой суточной дозой глюкокортикоида для

перорального применения. У большего процента пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, было достигнуто устойчивое снижение дозы глюкокортикоида для перорального применения до целевой дозы. У них также было меньше госпитализаций и визитов в ED, чем у пациентов, не отвечающих на лечение, в том числе связанных с повышенной активностью SLE. Большие улучшения общей и тканеспецифической активности заболевания также наблюдали у пациентов, отвечающих на лечение, по сравнению пациентами, не отвечающими на лечение, как измерено по PGA, SLEDAI-2K, CLASI-A и количествам суставов. Поскольку было показано, что улучшение исходов у пациентов в отношении активности заболевания и воздействия глюкокортикоидов для перорального применения ассоциировано со снижением затрат на здравоохранение, пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, могут нести более низкие расходы на здравоохранение, чем пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA.

[0288] Авторы настоящего изобретения также оценивали нежелательные явления у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA. Сопоставимо с более низкими значениями частоты обострений, снижением использования медицинских ресурсов и меньшим количеством связанных с SLE визитов в ED и госпитализаций, связанных с ответом согласно BICLA, у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA, было меньше SAE. Хотя прекращение лечения исследуемым продуктом по любой причине приводило к тому, что пациент был по определению классифицирован как пациент, не отвечающий на лечение согласно BICLA, следует отметить, что пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA, характеризовались большей склонностью к прекращению лечения по причине АЕ, чем пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA.

[0289] PRO были включены почти во все клинические испытания в отношении SLE. Тем не менее, анализы часто приводили к несоответствию между клиническими исходами и PRO, поскольку восприятие пациентом активности заболевания и болезни сильно зависит от утомляемости и качества жизни и не отражается результатами формальных измерений активности заболевания. В испытаниях TULIP пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA, характеризовались улучшениями по утвержденным PRO, включая индексы физического и психического здоровья согласно SF-36 опросника о состоянии здоровья и оценку утомляемости согласно FACIT. Утомляемость, распространенный симптом у пациентов с SLE, мешает повседневной жизни, и более чем у половины пациентов с ответами на лечение согласно BICLA в испытаниях TULIP наблюдалось улучшение в отношении утомляемости. Показатели PtGA и PGA демонстрировали согласованность в

улучшении и в большей степени улучшения среди пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно BICLA (таблица 18-8). Результаты, полученные авторами настоящего изобретения, демонстрируют, что ответ согласно BICLA передает общие улучшения физического и психического состояния пациентов с SLE.

[0290] Исследование корреляций ответа согласно SRI(4) с клиническими исходами в объединенных данных из 2 испытаний фазы 2b (сифалимумаб и анифролумаб), а также 2 испытаний 3-й фазы белимумаба также продемонстрировало улучшение клинических исходов у пациентов, отвечающих на лечение согласно SRI(4), по сравнению с пациентами, не отвечающими на лечение согласно SRI(4). В то время как изменения в серологических исходах существенно не отличались у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA, в испытаниях TULIP, ответ согласно SRI(4) был ассоциирован со значительными улучшениями в отношении уровней антител к dsDNA и уровней C3 системы комплемента (но не уровней C4) в испытаниях 3-й фазы белимумаба. Это несоответствие может быть отражением различных механизмов действия 2 оцениваемых лекарственных средств и/или отражением того, что BILAG-2004, с помощью которого измеряется улучшение согласно BICLA, не предусматривает серологический анализ в своей системе оценки.

[0291] Данные подтверждают ценность BICLA в качестве конечной точки клинического испытания и то, что ответ согласно BICLA коррелирует с улучшениями ряда других исходов, которые соответствуют приоритетам как клиницистов, так и пациентов, в повседневной практике.

Таблица 18-8: показатели PRO на исходном уровне у пациентов, отвечающих на лечение согласно BICLA, и пациентов, не отвечающих на лечение согласно BICLA

PRO	Пациенты, отвечающие на лечение согласно BICLA (n равняется 318)	Пациенты, не отвечающие на лечение согласно BICLA (n равняется 501)
FACIT-F		
n	311	467
Среднее значение (SD)	26,3 (12,63)	25,3 (11,99)
SF-36 PCS		
n	312	469
Среднее значение (SD)	38,3 (9,20)	37,0 (9,25)
SF-36 MCS		

n	312	469
Среднее значение (SD)	43,8 (11,35)	44,0 (11,24)
PtGA		
n	311	467
Среднее значение (SD)	54,7 (23,36)	55,8 (21,44)

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

19 Пример 12. Активность заболевания у пациентов с SLE, прекративших прием анифролумаба, во время 12-недельного периода последующего наблюдения испытания MUSE фазы 2b

19.1 Введение

[0292] В рандомизированном двойном слепом испытании MUSE фазы 2b лечение с применением анифролумаба обеспечивало снижение активности заболевания по сравнению с плацебо по нескольким конечным точкам у пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени тяжести. Авторы настоящего изобретения впервые оценивали безопасность и эффективность у пациентов, прекративших прием анифролумаба, во время 12-недельного (нед.) периода последующего наблюдения в MUSE.

19.2 Способы

[0293] Пациентов рандомизировали при 1:1:1 для получения плацебо или анифролумаба при 300 или 1000 мг один раз в 4 нед.; последнюю исследуемую дозу вводили в нед. 48 и оценивали ключевые конечные точки эффективности в нед. 52. Пациентам необходимо было пройти 12-нед. период последующего наблюдения, и при этом визиты проводились каждые 4 нед. (± 7 дней) после введения последней исследуемой дозы (фигура 1). Активность заболевания измеряли с применением SLEDAI-2K и BILAG-2004. Обострения определяли как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или больше или как 2 новых показателя по категории В согласно BILAG-2004 или больше. Также оценивали нежелательные явления (AEs) и изменения в профиле экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа (IFNGS), для 21 гена. Все измерения эффективности и IFNGS оценивали с нед. 52 до конца периода последующего наблюдения (нед. 60); безопасность оценивали в течение 12 нед. после последней исследуемой дозы в нед. 48 или после прекращения участия в исследовании. Профиль экспрессии генов, находящихся под

контролем IFN I типа (IFNGS), для 21 гена оценивали на протяжении 8 недель до 60 недель. Безопасность (нежелательные [AE]) оценивали на протяжении 12 недель с недели 48 до недели 60 или после прекращения участия в исследовании.

19.3 Результаты

[0294] Из 305 пациентов, рандомизированных в MUSE, 229 завершали последний визит исследования (неделя 52): 86, 75 и 68 из групп анифролумаба 300 мг, 1000 мг и плацебо соответственно. От нед. 52 до нед. 60 экспрессия IFNGS повышалась быстрее в группе, получавшей 300 мг анифролумаба (средний коэффициент нейтрализации: от 55,6% до -81,8%) по сравнению с группой, получавшей 1000 мг (от 71,7% до 31,9%), с незначительными изменениями в группе плацебо (от -59,2% до -62,6%). От нед. 52 до конца периода последующего наблюдения (нед. 60) средние общие показатели SLEDAI-2K увеличивались у пациентов, прекративших прием анифролумаба в дозе 300 мг (от 4,3 до 5,0 [среднее изменение: 0.7]) и 1000 мг (от 3,8 до 4,1 [0,3]), но не для группы плацебо (от 5,9 до 5,8 [-0,1]). Аналогичная тенденция наблюдалась в средних общих показателях BILAG-2004 у пациентов, прекративших прием анифролумаба в дозе 300 мг (от 6,0 до 8,5 [2,4]), по сравнению с плацебо (от 8,3 до 9,1 [0,8]).

[0295] Кожно-слизистая система была наиболее частой системой органов, ассоциированной с ухудшением у пациентов, прекращающих прием анифролумаба, со сдвигом процентных значений пациентов от показателей BILAG C/D/E к показателям BILAG A/B; аналогичные тенденции наблюдались и в системе органов скелетно-мышечного аппарата. Ухудшение было наиболее частым в кожно-слизистой категории у пациентов, прекративших прием анифролумаба, со сдвигом в процентных значениях показателей пациентов от BILAG-2004 C/D/E к A/B (**фиг. 58C**); аналогичные тенденции наблюдались и в скелетно-мышечной категории. В целом 15,2% и 6,7% пациентов, прекративших прием анифролумаба в дозе 300 или 1000 мг соответственно, имели 1 обострение или больше в период последующего наблюдения по сравнению с 2,0% при плацебо.

[0296] Средние показатели индекса распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI) незначительно повышались с нед. 52 до нед. 60 в группах анифролумаба 300 мг, 1000 мг и плацебо (от 1,9 до 2,4, от 1,8 до 2,2 и от 3,5 до 4,0 соответственно) (**фиг. 59**).

[0297] От нед. 52 до нед. 60 экспрессия IFNGS повышалась быстрее в группе, получавшей 300 мг анифролумаба (средний коэффициент нейтрализации: от 55,6% до -81,8%) по сравнению с группой, получавшей 1000 мг (от 71,7% до 31,9%), с незначительными изменениями в группе плацебо (от -59,2% до -62,6%).

[0298] АЕ в течение 12-нед. периода последующего наблюдения были сходными между группами, получавшими 300 мг и 1000 мг анифролумаба, по сравнению с группами плацебо (1 АЕ или больше: 29,3% и 26,7% по сравнению с 24,8%; 1 серьезное АЕ или больше: 3,0% и 3,8% по сравнению с 5,0%). Активность заболевания, измеренная с использованием показателя согласно MDGA, повышалась между неделями 52 и неделями 60 в группах, получавших как 300 мг, так и 1000 мг анифролумаба; в группе плацебо изменений не было. Количества активных суставов немного увеличивались от недели 52 до недели 60 в группах, получавших 300 мг анифролумаба, 1000 мг анифролумаба, и группе плацебо (**фиг. 59А**). В целом больше пациентов, прекративших лечение анифролумабом в дозе 300 или 1000 мг, имели 1 или более обострений согласно BILAG от недели 52 до недели 60 по сравнению с плацебо (**фиг. 59В**).

19.4 Вывод

[0299] Имела место заметная тенденция в сторону ухудшения в отношении активности заболевания у пациентов, прекративших прием анифролумаба, по сравнению с плацебо с применением SLEDAI-2K и BILAG-2004. Это было связано с восстановлением IFNGS у пациентов, ранее подвергаемых лечению с помощью анифролумаба, при этом эффект является более очевидным при 300 по сравнению с 1000 мг.

20 ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

(1) 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>.

(2) Petri, M. Long-Term Outcomes in Lupus. *Am J Manag Care* **2001**, *7* (16 Suppl), S480-485.

(3) Arriens, C.; Wren, J. D.; Munroe, M. E.; Mohan, C. Systemic Lupus Erythematosus Biomarkers: The Challenging Quest. *Rheumatology (Oxford)* **2017**, *56* (Suppl 1), i32–i45. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew407>.

- (4) Rousset, F.; Garcia, E.; Defrance, T.; Péronne, C.; Vezzio, N.; Hsu, D. H.; Kastelein, R.; Moore, K. W.; Banchereau, J. Interleukin 10 Is a Potent Growth and Differentiation Factor for Activated Human B Lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1992**, *89* (5), 1890–1893.
- (5) Llorente, L.; Richaud-Patin, Y.; García-Padilla, C.; Claret, E.; Jakez-Ocampo, J.; Cardiel, M. H.; Alcocer-Varela, J.; Grangeot-Keros, L.; Alarcón-Segovia, D.; Wijdenes, J.; Galanaud, P.; Emilie, D. Clinical and Biologic Effects of Anti-Interleukin-10 Monoclonal Antibody Administration in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* **2000**, *43* (8), 1790–1800. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1790::AID-ANR15>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1790::AID-ANR15>3.0.CO;2-2).
- (6) Yao, Y.; Higgs, B. W.; Morehouse, C.; de Los Reyes, M.; Trigona, W.; Brohawn, P.; White, W.; Zhang, J.; White, B.; Coyle, A. J.; Kiener, P. A.; Jallal, B. Development of Potential Pharmacodynamic and Diagnostic Markers for Anti-IFN- α Monoclonal Antibody Trials in Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Genomics Proteomics* **2009**, *2009*. <https://doi.org/10.4061/2009/374312>.
- (7) Hrovat, A.; Zavec, A. B.; Pogačnik, A.; Frangež, R.; Vrecl, M. Establishing and Functional Characterization of an HEK-293 Cell Line Expressing Autofluorescently Tagged β -Actin (PEYFP-ACTIN) and the Neurokinin Type 1 Receptor (NK1-R). *Cell Mol Biol Lett* **2009**, *15* (1), 55. <https://doi.org/10.2478/s11658-009-0034-0>.
- (8) Švec, J.; Ergang, P.; Mandys, V.; Kment, M.; Pácha, J. Expression Profiles of Proliferative and Antiapoptotic Genes in Sporadic and Colitis-Related Mouse Colon Cancer Models. *Int J Exp Pathol* **2010**, *91* (1), 44–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00698.x>.
- (9) Psarras, A.; Emery, P.; Vital, E. M. Type I Interferon-Mediated Autoimmune Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Targeted Therapy. *Rheumatology (Oxford)* **2017**, *56* (10), 1662–1675. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew431>.
- (10) Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Furie, R.; Kalunian, K.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Greth, W. Sifalimumab, an Anti-Interferon- α Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Rheum Dis* **2016**, *75* (11), 1909–1916. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208562>.
- (11) Higgs, B. W.; Zhu, W.; Morehouse, C.; White, W. I.; Brohawn, P.; Guo, X.; Rebelatto, M.; Le, C.; Amato, A.; Fiorentino, D.; Greenberg, S. A.; Drappa, J.; Richman, L.; Greth, W.; Jallal, B.; Yao, Y. A Phase 1b Clinical Trial Evaluating Sifalimumab, an Anti-IFN- α Monoclonal Antibody, Shows Target Neutralisation of a Type I IFN Signature in Blood of Dermatomyositis and Polymyositis Patients. *Ann Rheum Dis* **2014**, *73* (1), 256–262. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202794>.

- (12) Ramaswamy, M.; Tummala, R.; Streicher, K.; Nogueira da Costa, A.; Brohawn, P. Z. The Pathogenesis, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of the Interferon Pathway in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* **2021**, *22* (20), 11286. <https://doi.org/10.3390/ijms222011286>.
- (13) Vilas-Boas, A.; Morais, S. A.; Isenberg, D. A. Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus. *RMD Open* **2015**, *1* (1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000011>.
- (14) Target Modulation of a Type I Interferon Gene Signature and Pharmacokinetics of Anifrolumab in a Phase IIb Study of Patients with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. *ACR Meeting Abstracts*.
- (15) van Vollenhoven, R. F.; Stohl, W.; Furie, R. A.; Fox, N. L.; Groark, J. G.; Bass, D.; Kurtinecz, M.; Pobiner, B. F.; Eastman, W. J.; Gonzalez-Rivera, T.; Gordon, D. Clinical Response beyond the Systemic Lupus Erythematosus Responder Index: Post-Hoc Analysis of the BLISS-SC Study. *Lupus Sci Med* **2018**, *5* (1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000288>.

[0300]

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ выбора субъекта с SLE для лечения с помощью ингибитора рецептора IFN I типа (IFNR), при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта ниже, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта.
2. Способ по п. 1, включающий выбор субъекта для лечения, если субъект характеризуется повышенным IFNGS по сравнению со здоровым субъектом.
3. Способ по п. 2, где повышенный IFNGS предусматривает по меньшей мере приблизительно четырехкратное повышение уровня мРНК по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2 в образце, полученном от субъекта и/или субъектов, относительно образца, полученного от здорового субъекта.
4. Способ по п. 2, где повышенный IFNGS предусматривает по меньшей мере приблизительно четырехкратное повышение уровня мРНК по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2 в образце, полученном от субъекта и/или субъектов, относительно объединенных образцов, полученных от здоровых пациентов.
5. Способ по п. 3 или п. 4, где повышенный IFNGS предусматривает по меньшей мере приблизительно четырехкратное повышение уровня мРНК по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2 в образце по сравнению с мРНК одного или нескольких контрольных генов в образце.
6. Способ по п. 5, где один или несколько контрольных генов выбраны из генов ACTB, GAPDH и 18S rRNA.
7. Способ по любому из пп. 2-6, включающий выявление повышенного уровня мРНК IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 у субъекта.
8. Способ по любому из п. 1 или п. 6, включающий выбор субъекта для лечения, если субъект проходит лечение, предусматривающее введение дозы OCS, составляющей 10 мг или больше.
9. Способ по любому из пп. 1-7, где способ осуществляют *in vitro*.
10. Способ выбора субъекта с SLE для лечения с помощью ингибитора рецептора IFN I типа (IFNR) и ингибитора IL-10, при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта.
11. Способ лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора IFNR, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая ниже,

чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE.

12. Способ по п. 10 или п. 11, где субъект определяется как характеризующийся повышенным IFNGS по сравнению со здоровым субъектом.

13. Способ по п. 12, где повышенный IFNGS предусматривает по меньшей мере приблизительно четырехкратное повышение уровня мРНК по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2 в образце, полученном от субъекта и/или субъектов, относительно образца, полученного от здорового субъекта.

14. Способ по п. 12, где повышенный IFNGS предусматривает по меньшей мере приблизительно четырехкратное повышение уровня мРНК по меньшей мере четырех из IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6 и RSAD2 в образце, полученном от субъекта и/или субъектов, относительно объединенных образцов, полученных от здоровых пациентов.

15. Способ по п. 13 или п. 14, где уровень мРНК повышен относительно уровня мРНК одного или нескольких контрольных генов, присутствующих в образце.

16. Способ по п. 15, где один или несколько контрольных генов выбраны из генов ACTB, GAPDH и 18S rRNA.

17. Способ по любому из пп. 11-16, включающий выявление повышенного уровня мРНК IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 у субъекта.

18. Способ по пп. 11-17, где субъект проходит лечение, предусматривающее введение OCS в дозе, составляющей 10 мг или больше, до лечения с помощью ингибитора IFNAR1.

19. Способ лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора IFNR и ингибитора IL-10, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение активности заболевания SLE.

20. Способ выбора субъекта с SLE для лечения с помощью моноклонального антитела к BAFF, при этом способ включает выбор субъекта для лечения, если концентрация IL-10 в плазме крови субъекта выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE у субъекта.

21. Способ по п. 20, где антитело к BAFF представляет собой белимумаб или его функциональный вариант.

22. Способ лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества моноклонального антитела к BAFF и антитела к CD20, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в

плазме крови, которая выше, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE.

23. Способ по п. 22, где антитело к CD20 представляет собой ритуксимаб, и антитело к BAFF представляет собой белимумаб.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий определение концентрации IL-10 в образце, полученном от пациента, где необязательно образец выделен из организма субъекта.

25. Способ по п. 24, где способ включает измерение концентрации IL-10 в образце, полученном от пациента.

26. Способ по п. 25, где концентрацию IL-10 измеряют посредством иммуноанализа.

27. Способ по п. 26, где иммуноанализ представляет собой иммуноанализ Luminex или Simoa.

28. Способ по любому из пп. 24-27, где образец представляет собой образец крови, сыворотки крови или плазмы крови.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где предварительно определенное значение составляет менее чем 1,5 пг/мл, от приблизительно 1,5 до 2,5 пг/мл, от приблизительно 25 до 2,8 пг/мл или от приблизительно 1 до приблизительно 3,5 пг/мл.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где предварительно определенное значение составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 2,5 пг/мл.

31. Способ по п. 27, где предварительно определенное значение составляет от приблизительно 1,7 до 2,3 пг/мл.

32. Способ по любому из пп. 1-29, где предварительно определенное значение составляет приблизительно 1,0, приблизительно 1,1, приблизительно 1,2, приблизительно 1,3, приблизительно 1,4, приблизительно 1,5, приблизительно 1,6, приблизительно 1,7, приблизительно 1,8, приблизительно 1,9, приблизительно 2,0, приблизительно 2,1, приблизительно 2,2, приблизительно 2,3, приблизительно 2,4, приблизительно 2,5, приблизительно 2,6, приблизительно 2,7, приблизительно 2,8, приблизительно 2,9, приблизительно 3,0, приблизительно 3,1, приблизительно 3,2, приблизительно 3,3, приблизительно 3,4, приблизительно 3,5, приблизительно 1, приблизительно 2 или приблизительно 3.

33. Способ по любому из пп. 1-29, способ по любому из пп. 1-8, где предварительно определенное значение составляет 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 1, 2 или 3 пг/мл.

34. Способ по п. 29, где предварительно определенное значение составляет приблизительно 2 пг/мл.

35. Способ по п. 29, где предварительно определенное значение составляет 2 пг/мл.

36. Способ по любому из пп. 1-26, где предварительно определенное значение определяют путем а) определения или измерения концентраций IL-10 в плазме крови у субъектов в совокупности образцов, полученных от субъектов с SLE; б) определения или измерения медианной концентрации IL-10 в популяции субъектов с SLE, где предварительно определенное значение представляет собой медианное значение, определенное в б).

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект проходит лечение, предусматривающее введение OCS в дозе, составляющей 10 мг или больше, до лечения с помощью ингибитора IFNR.

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает:

- a. ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) у субъекта,
- b. ответ согласно SRI(4) у субъекта,
- c. снижение показателя, представляющего собой индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки (CLASI), у субъекта по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения,
- d. снижение количества болезненных и припухших суставов у субъекта по сравнению с количеством болезненных и припухших суставов у субъекта до лечения,
- e. субъекта, характеризующегося максимально 1 показателем В согласно BILAG-2004 после лечения,
- f. субъекта, характеризующегося показателем С или лучше согласно BILAG-2004 после лечения,
- g. субъекта, характеризующегося улучшением по меньшей мере одного сообщаемого пациентом исхода (PRO) по сравнению с состоянием до лечения, и/или
- h. снижение частоты обострений SLE у субъекта по сравнению с частотой обострений у субъекта до лечения.

39. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий измерение показателя согласно BILAG у субъекта до и после введения ингибитора IFNAR1.

40. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ответ согласно BICLA остается устойчивым у субъекта в течение по меньшей мере 52 недель.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий измерение PRO у субъекта до и после введения ингибитора IFNR.

42. Способ по п. 41, где PRO предусматривают оценку с применением опросника "функциональная оценка терапии хронического заболевания-устоляемость" (FACIT-F) у субъекта, версии 2 краткой формы 36 опросника о состоянии здоровья (SF-36-v2), индекса психического здоровья (MCS) и/или показателя, представляющего собой индекс физического здоровья (PCS), согласно SF-36.

43. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ответ согласно BICLA предусматривает снижение показателей по категориям А и В согласно BILAG-2004 до В/С/Д и С/Д соответственно.

44. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение показателя CLASI у субъекта по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения предусматривает снижение показателя CLASI-A у субъекта по сравнению с показателем CLASI-A у субъекта до лечения.

45. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает снижение уровней антител к dsDNA у субъекта.

46. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA), и где способ включает снижение дозы OCS, вводимой субъекту, по сравнению с дозой OCS, вводимой субъекту до лечения.

47. Способ по п. 46, где OCS предусматривает преднизон, преднизолон и/или метилпреднизолон.

48. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) к по меньшей мере неделе 4 лечения.

49. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE предусматривает ответ согласно комплексной оценке волчанки на основе BILAG (BICLA) к по меньшей мере неделе 8 лечения.

50. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает улучшение на по меньшей мере 50% в отношении количества болезненных суставов и количества припухших суставов у субъекта по сравнению с количеством болезненных суставов и припухших суставов в соответствии со значением у субъекта до лечения.

51. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение показателя CLASI у субъекта достигается к по меньшей мере неделе 8 лечения.

52. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение показателя CLASI у субъекта достигается через 12 недель лечения.

53. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает снижение показателя CLASI у субъекта на по меньшей мере 50% по сравнению с показателем CLASI у субъекта до лечения.

54. Способ по п. 53, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает снижение показателя CLASI-A у субъекта через 12 недель лечения.

55. Способ по п. 53 или п. 54, где субъект характеризуется показателем CLASI-A, составляющим 10 или больше, до лечения.

56. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает показатель согласно BILAG-2004 у субъекта, соответствующий C или лучше, через 24 недели лечения.

57. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает, что субъект характеризуется максимально 1 показателем В согласно BILAG-2004 через 24 недели лечения.

58. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает снижение годовой частоты обострений на основе BILAG у субъекта по сравнению с годовой частотой обострений на основе BILAG у субъекта до лечения.

59. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает предупреждение обострений у субъекта.

60. Способ по любому из предыдущих пунктов, где обострение определяют как 1 новый показатель по категории А согласно BILAG-2004 или больше или как 2 новых (ухудшение) показателя по категории В согласно BILAG-2004 или больше по сравнению с показателями у субъекта одним месяцем ранее.

61. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания SLE у субъекта предусматривает снижение частоты обострений у субъекта по сравнению с частотой обострений до лечения, при этом способ включает снижение дозы OCS, вводимой субъекту, по сравнению с дозой OCS, вводимой субъекту до лечения.

62. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий выбор субъекта для лечения, где субъекта выбирают по наличию активной SLE.

63. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий выбор субъекта для лечения, где субъекта выбирают по наличию SLE от умеренной до тяжелой степени.

64. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъекта выбирают по наличию SLE, которая не отвечает на лечение с применением OCS.

65. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект является взрослым.

66. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор рецептора IFN I типа вводят внутривенно.

67. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор рецептора IFN I типа представляет собой антитело к рецептору интерферона I типа или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связывают IFNAR1.

68. Способ по п. 67, где ингибитор IFNR представляет собой моноклональное антитело.

69. Способ по п. 69, где ингибитор IFNR содержит:

а) определяющую комплементарность область 1 варибельной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3;

б) определяющую комплементарность область 2 варибельной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4;

определяющую комплементарность область 3 варибельной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5;

с) определяющую комплементарность область 1 варибельной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6;

д) определяющую комплементарность область 2 варибельной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и/или

е) определяющую комплементарность область 3 варибельной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

70. Способ по п. 68, где ингибитор IFNR содержит (а) варибельную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1; и (б) варибельную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

71. Способ по любому из пп. 68-70, где ингибитор IFNR содержит Fc-область, содержащую аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно EU-индексу, как изложено у Kabat, и где антитело проявляет сниженную аффинность в отношении по меньшей мере одного Fc-лиганда по сравнению с немодифицированным антителом, при этом необязательно антитело содержит в Fc-области аминокислотную замену L234F, L235E и/или P331S, пронумерованную согласно EU-индексу, как изложено у Kabat.

72. Способ по любому из пп. 68-71, где ингибитор IFNR содержит (а) человеческую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11; и (б) человеческую легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

73. Способ по п. 68, где ингибитор IFNR представляет собой анифролумаб или его функциональный вариант.

74. Способ по п. 73, где лечение предусматривает введение анифролумаба или его функционального варианта.

75. Способ по п. 73, где лечение предусматривает введение 300 мг анифролумаба или его функционального варианта.

76. Способ по п. 68 или п. 67, где анифролумаб или его функциональный вариант вводят в виде внутривенной (IV) инфузии.

77. Способ по любому из пп. 67-70, где анифролумаб или его функциональный вариант вводят один раз в четыре недели.

78. Способ по п. 73, где лечение предусматривает введение приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

79. Способ по п. 78, где анифролумаб или его функциональный вариант вводят подкожно.

80. Способ по любому из пп. 78-79, где анифролумаб или его функциональный вариант вводят один раз в неделю.

81. Способ по любому из пп. 73-80, где анифролумаб или его функциональный вариант представлены в растворе в концентрации 150 мг/мл.

82. Фармацевтическая композиция для применения в способе лечения SLE у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ лечения включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора IFNR, где субъект определяется как характеризующийся концентрацией IL-10 в плазме крови, которая ниже, чем предварительно определенное значение, при этом лечение обеспечивает снижение активности заболевания SLE.

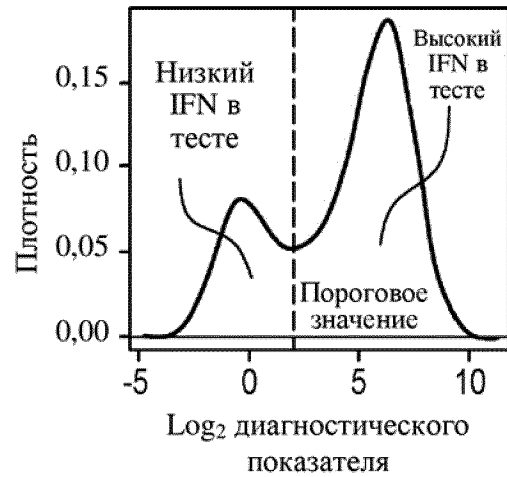
83. Фармацевтическая композиция для применения по п. 73, где ингибитор IFNR представляет собой анифролумаб или его функциональный вариант.

84. Фармацевтическая композиция для применения по п. 83, где фармацевтическая композиция содержит анифролумаб или его функциональный вариант в концентрации 150 мг/мл.

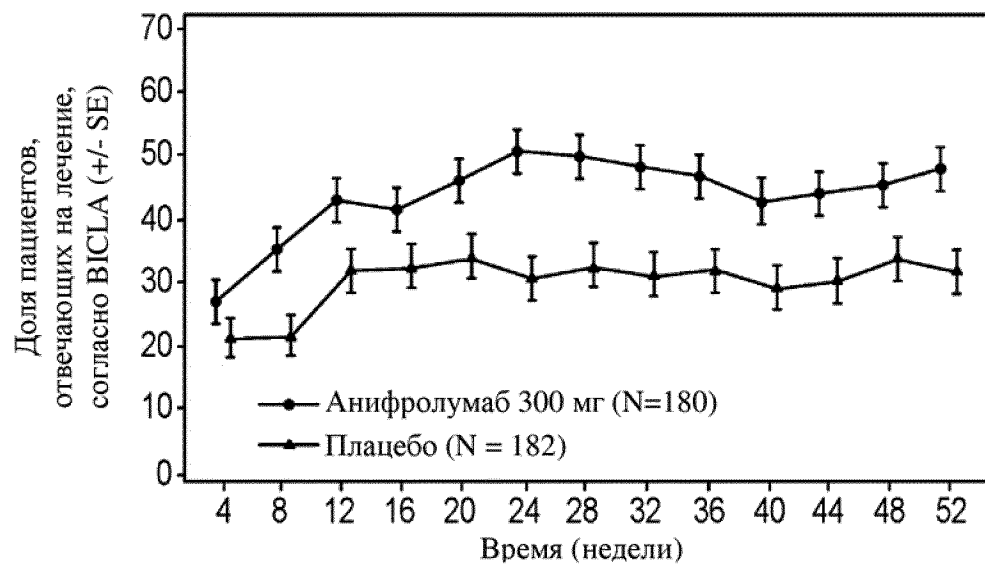
85. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 82-83 и инструкции по применению, где в инструкциях по применению указаны любые из способов по пп. 1-81.

86. Набор по п. 85, содержащий ингибитор IL-10.

ФИГ. 1А

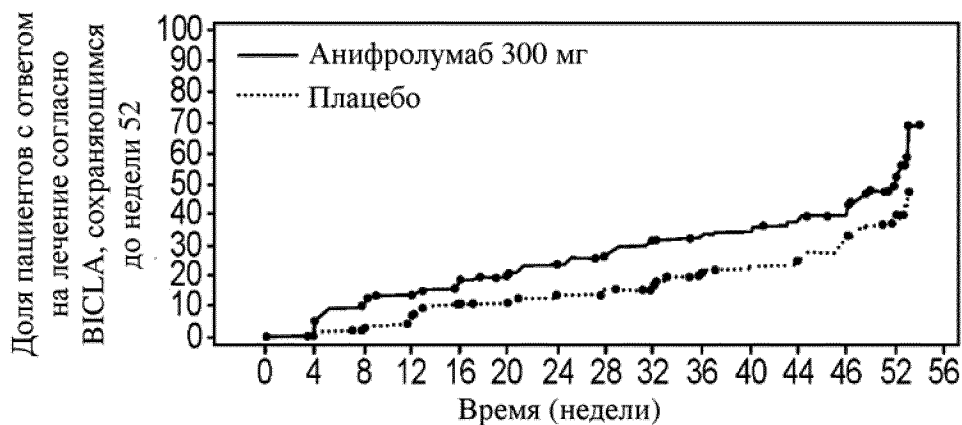


ФИГ. 1В



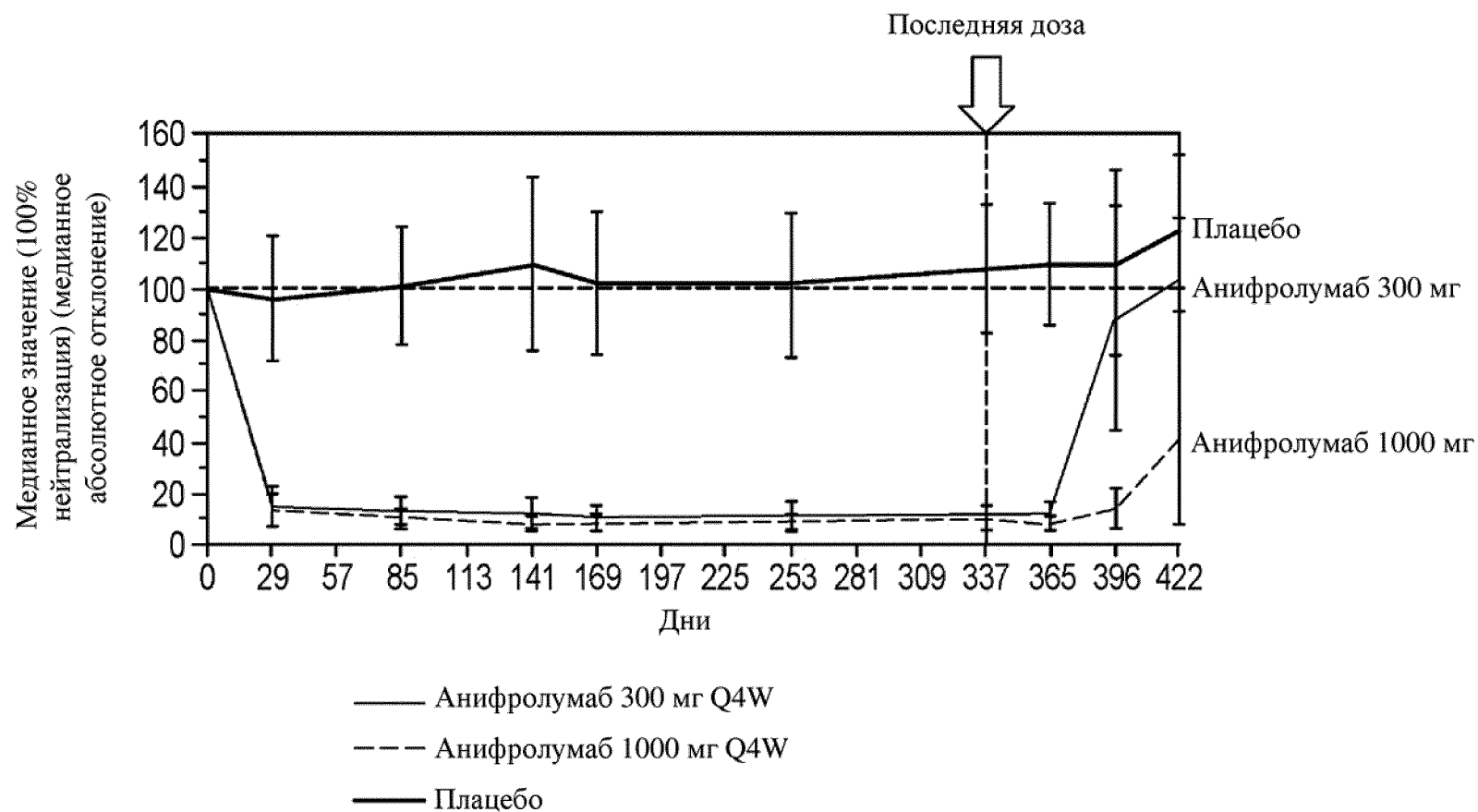
*Одни и те же пациенты могли не ответить на лечение в каждой временной точке.

ФИГ. 1С



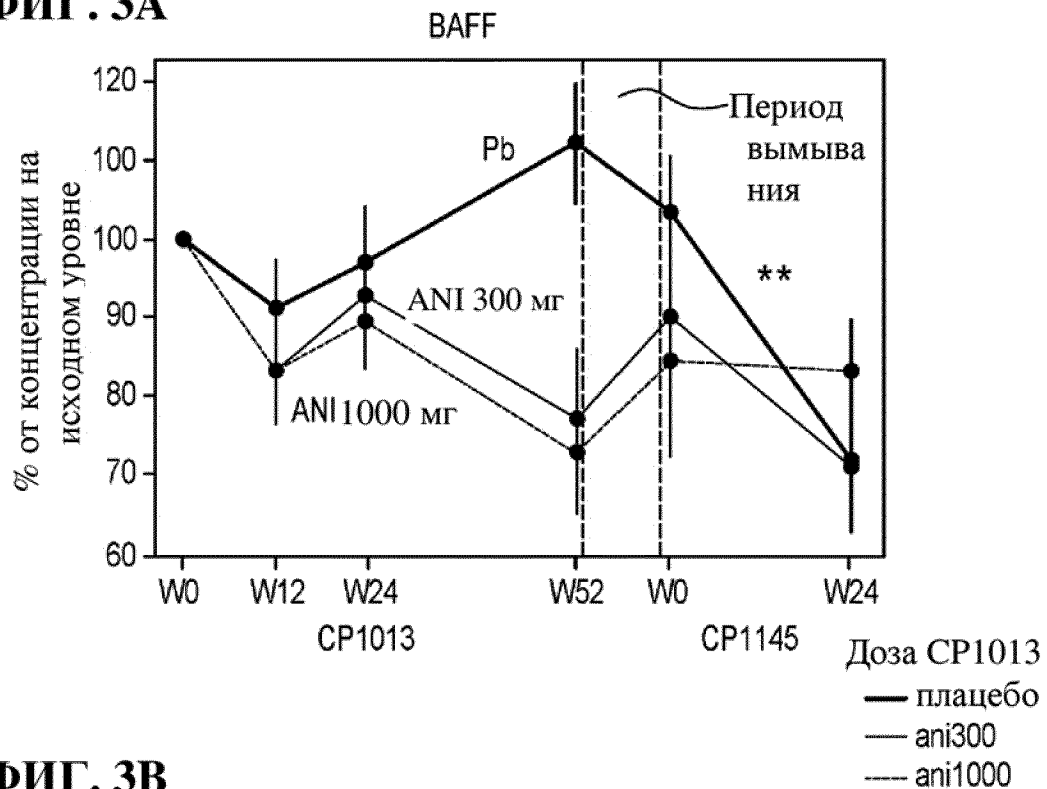
Анифролумаб 300 мг	n=180	178	158	150	143	130	124	115	107	101	99	91	85	60	0
Плацебо	n=102	175	170	160	145	138	132	124	118	105	99	95	65	56	0

ФИГ. 2

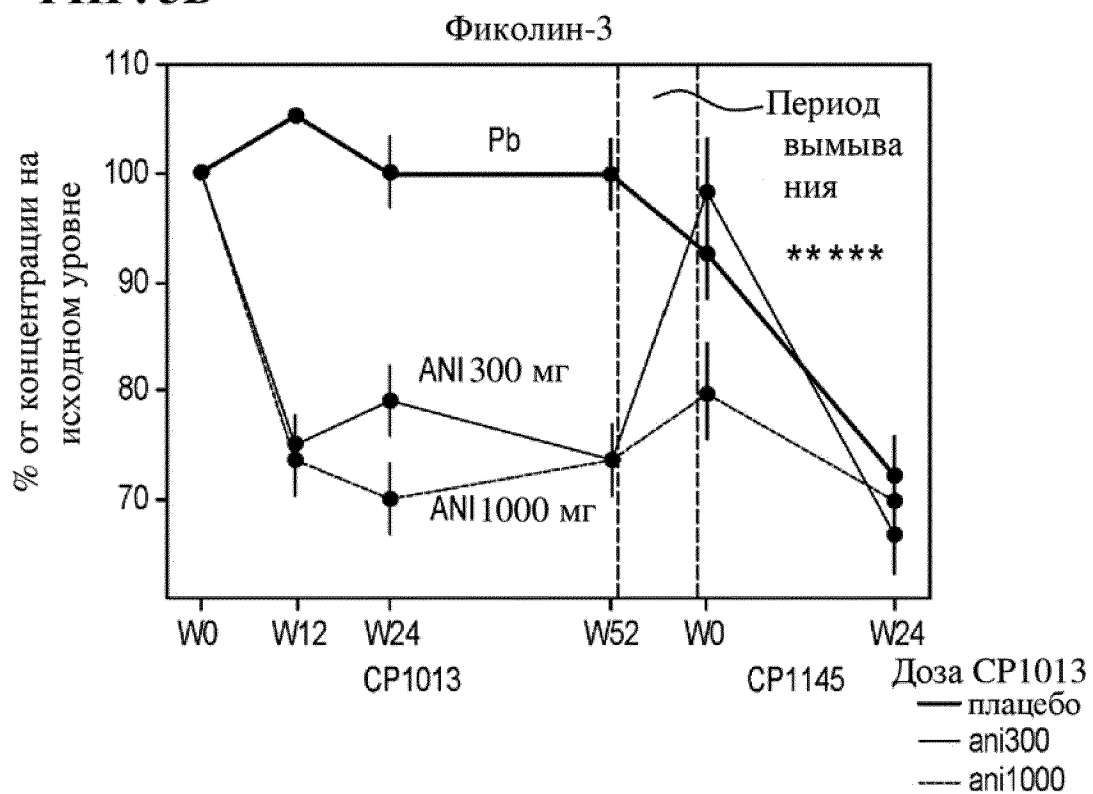


*На основании пациентов с положительным профилем экспрессии генов на исходном уровне.
Положительный профиль определен как профиль экспрессии ≥ 2 для 21 гена на исходном уровне

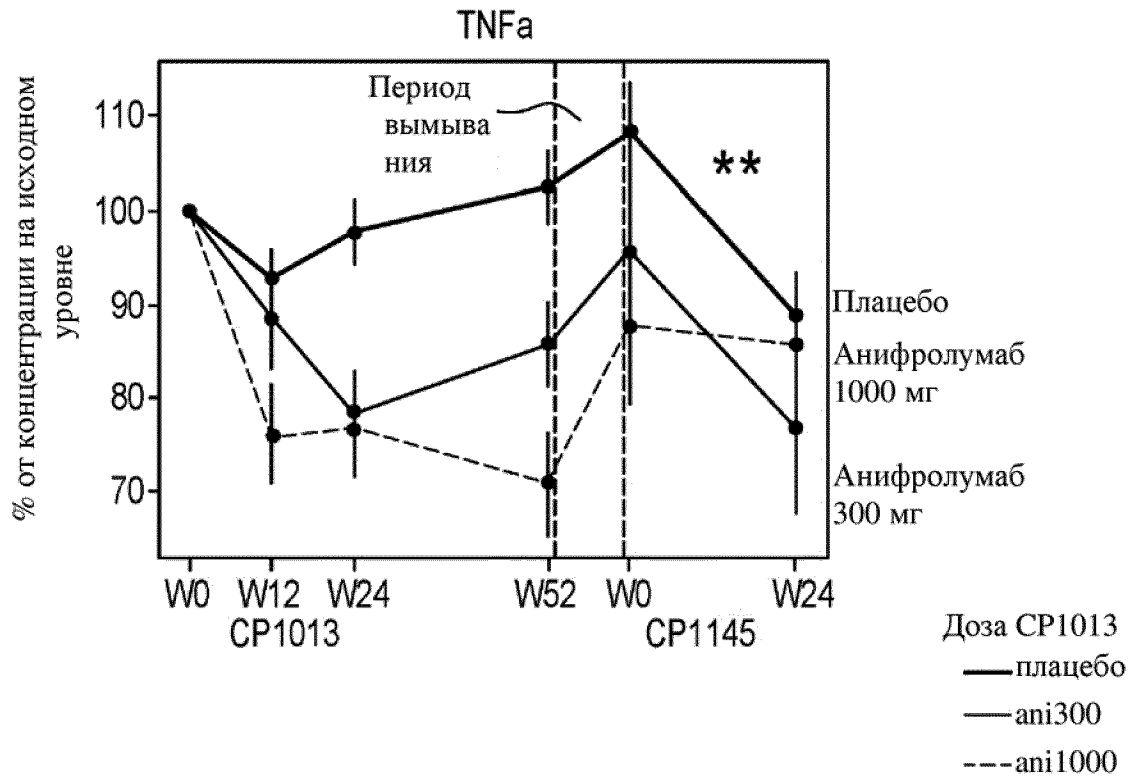
ФИГ. 3А



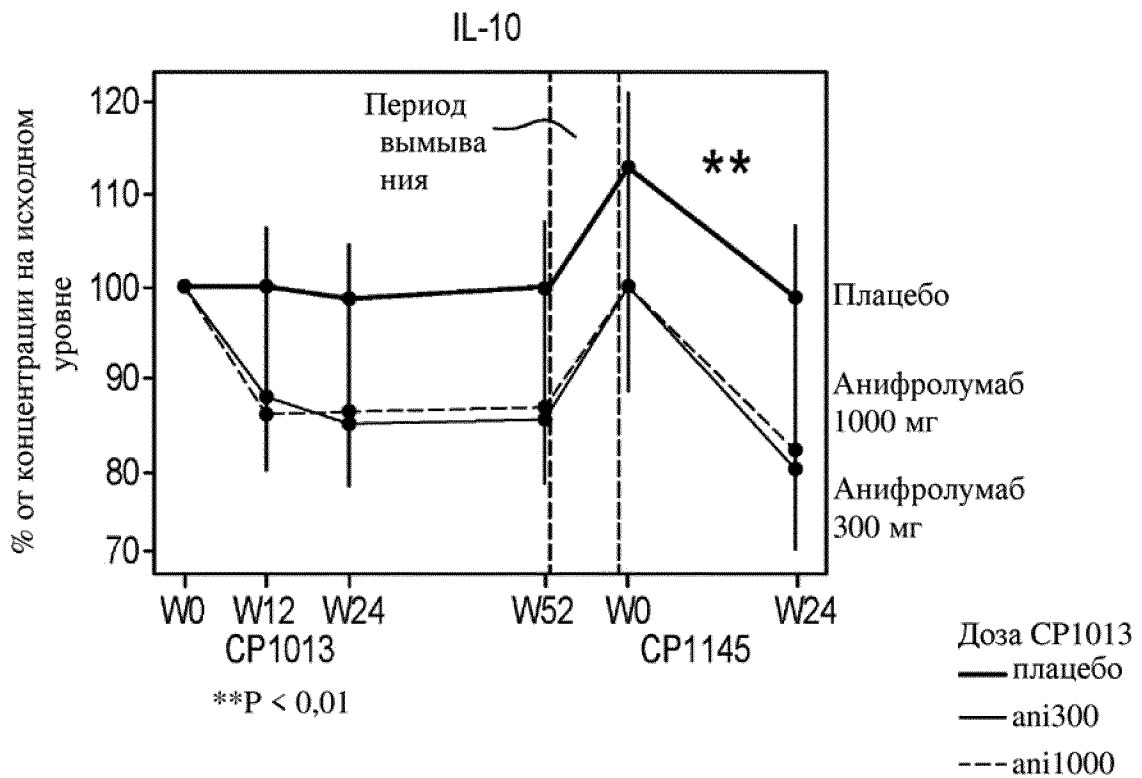
ФИГ. 3В

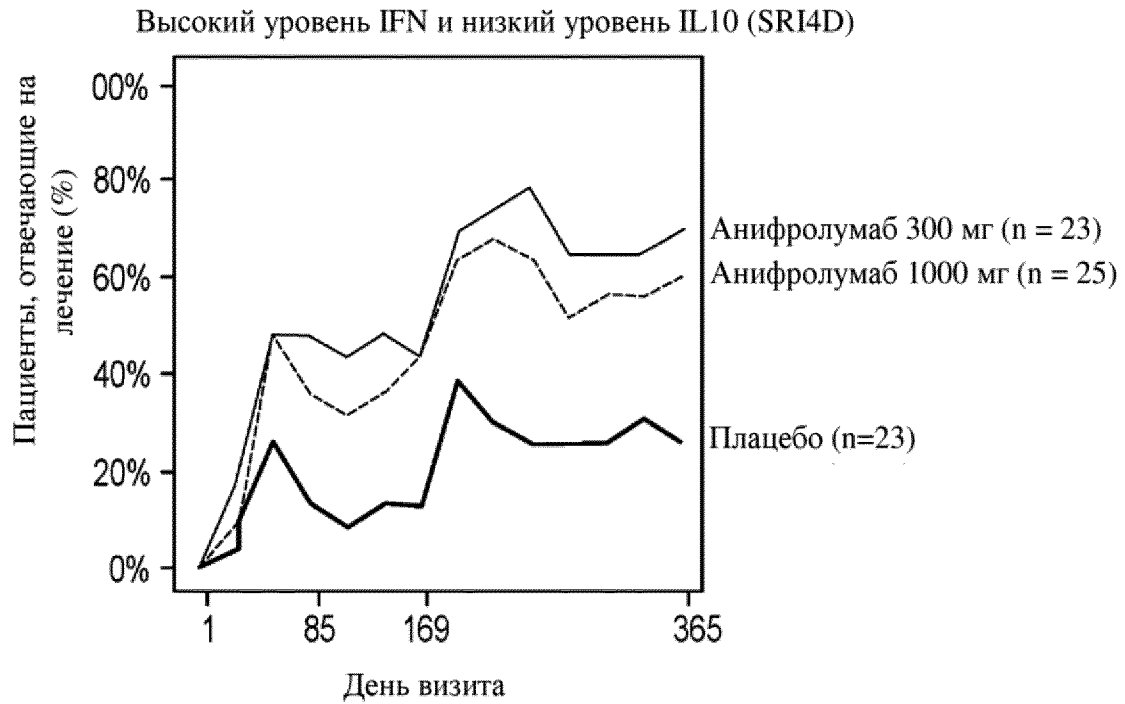
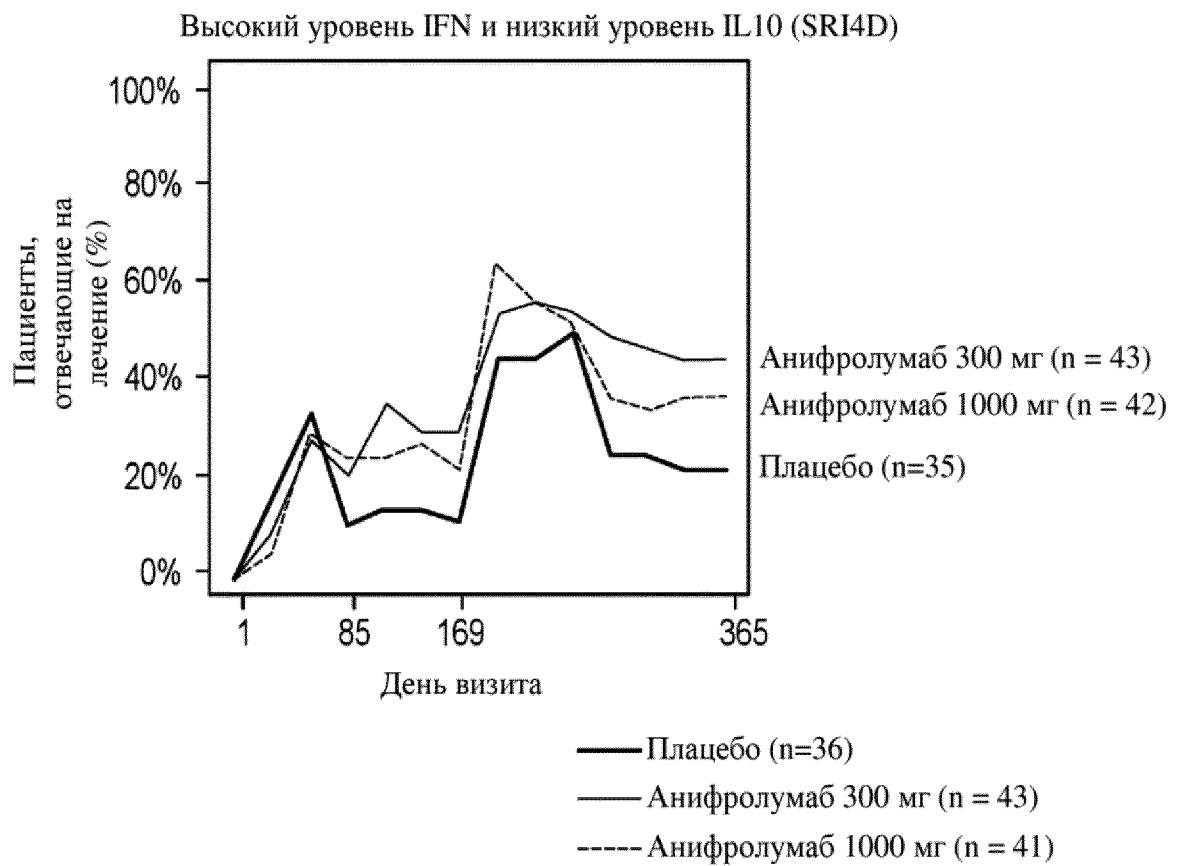


ФИГ. 4А

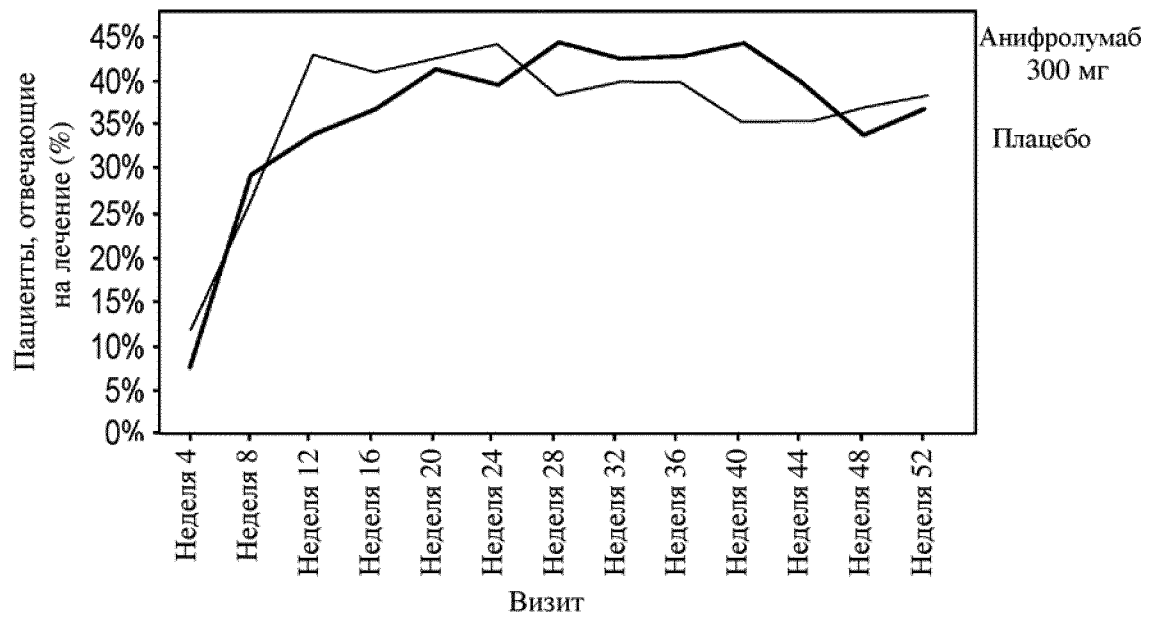


ФИГ. 4В

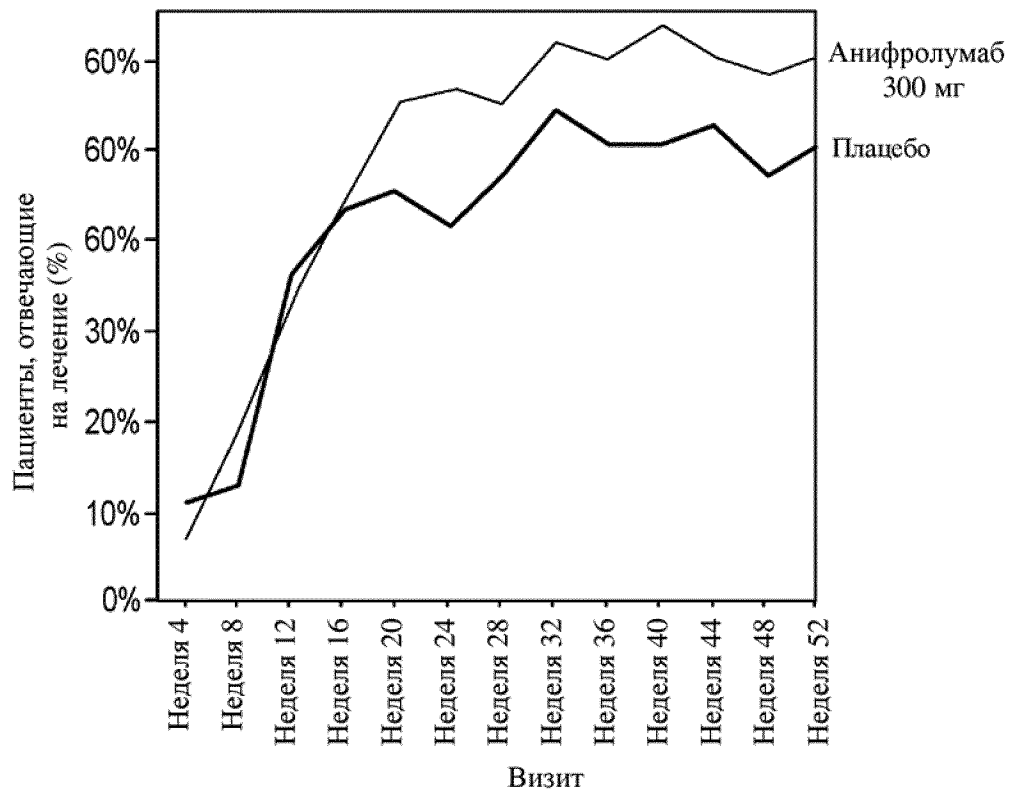


ФИГ. 5А**ФИГ. 5В**

ФИГ. 6А

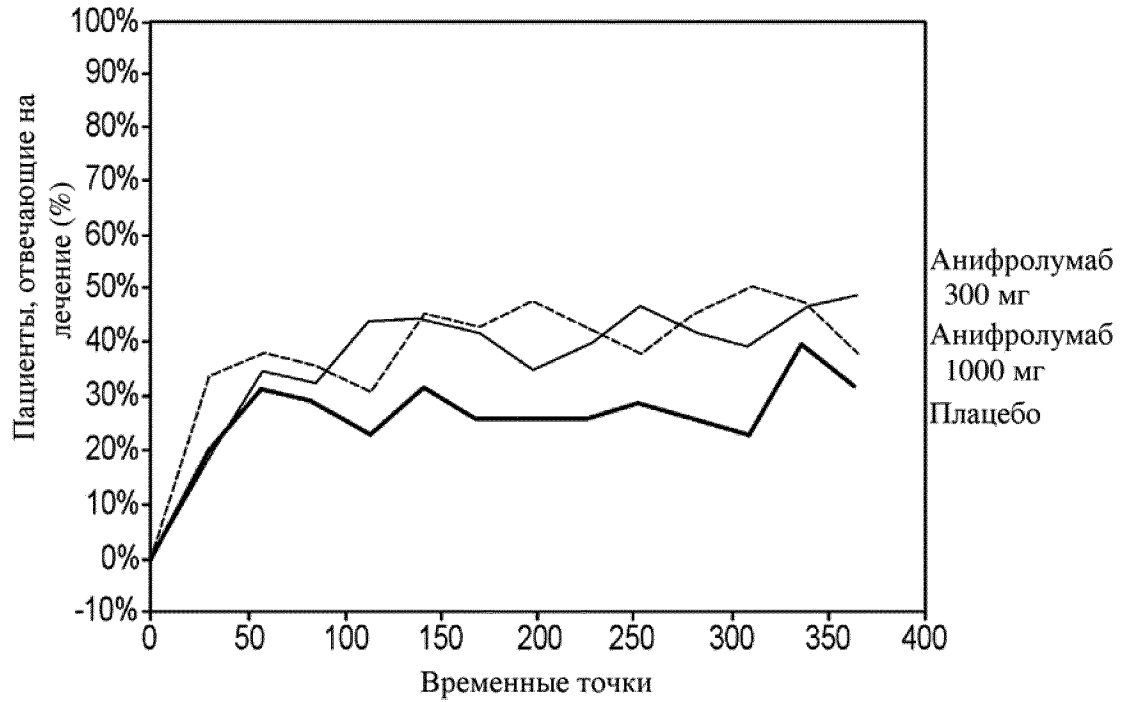


ФИГ. 6В

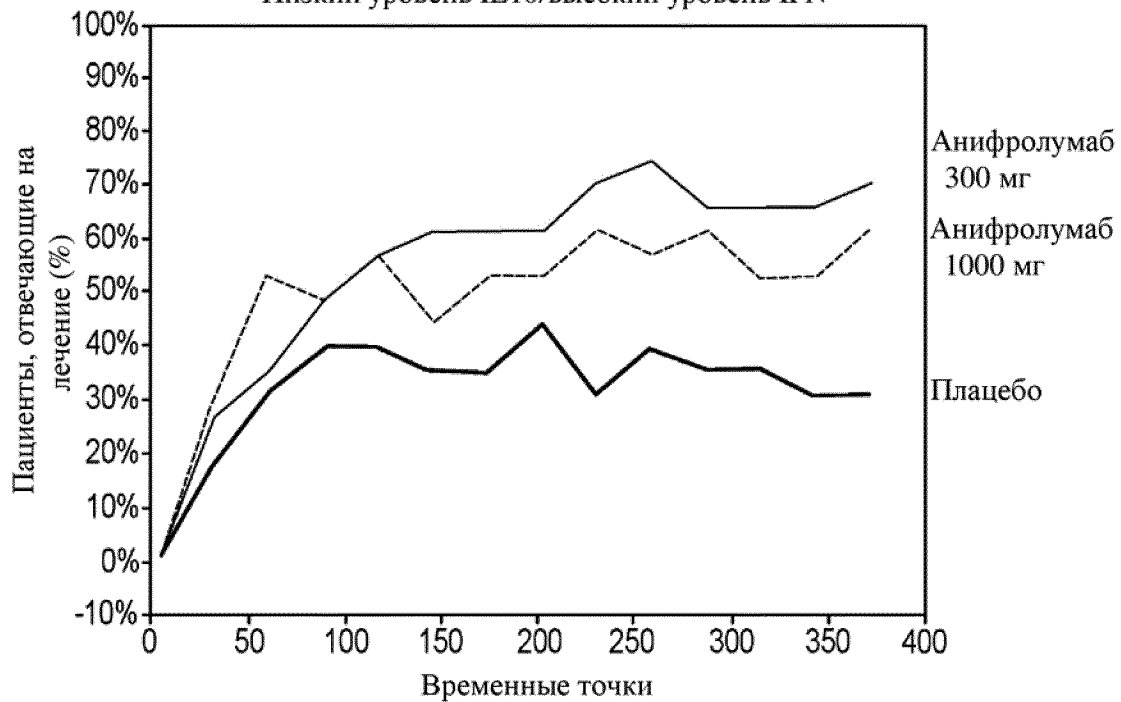


ФИГ. 7А

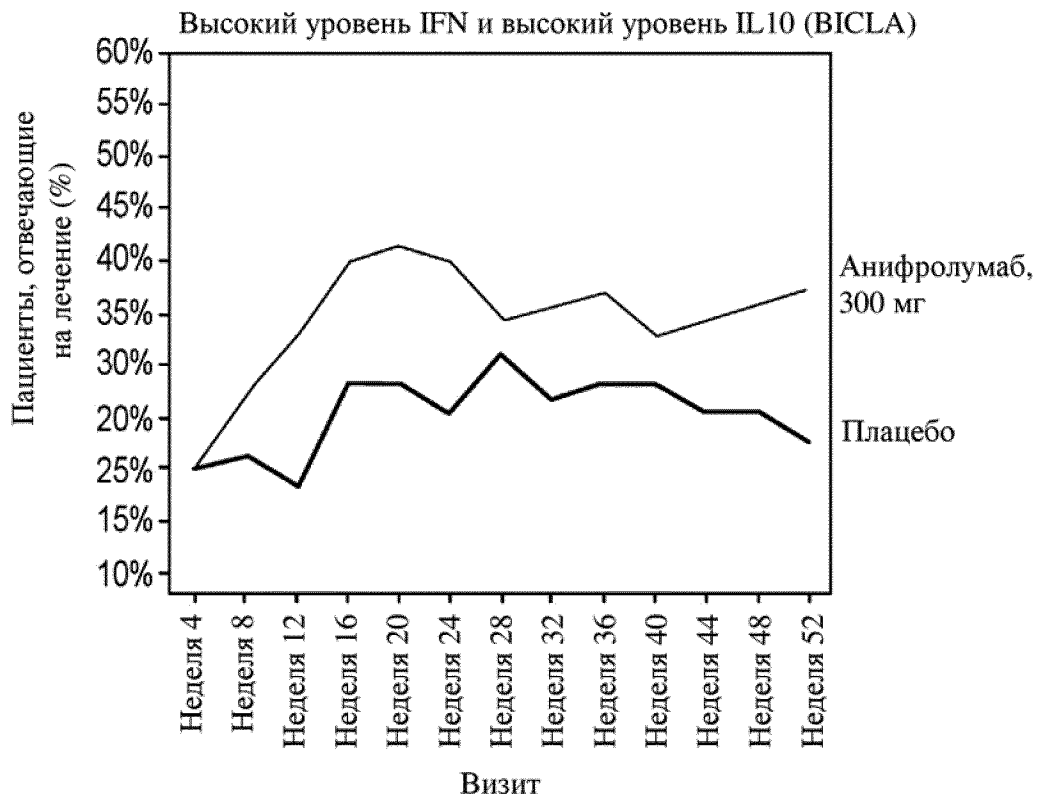
Высокий уровень IL10/высокий уровень IFN

**ФИГ. 7В**

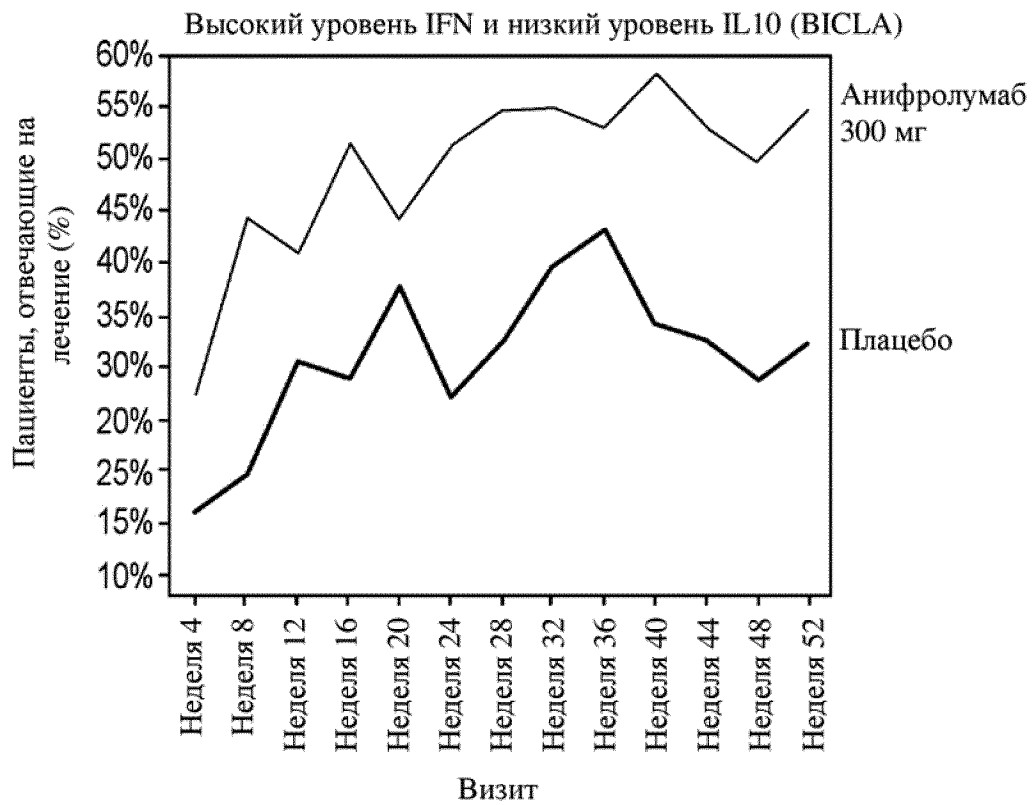
Низкий уровень IL10/высокий уровень IFN

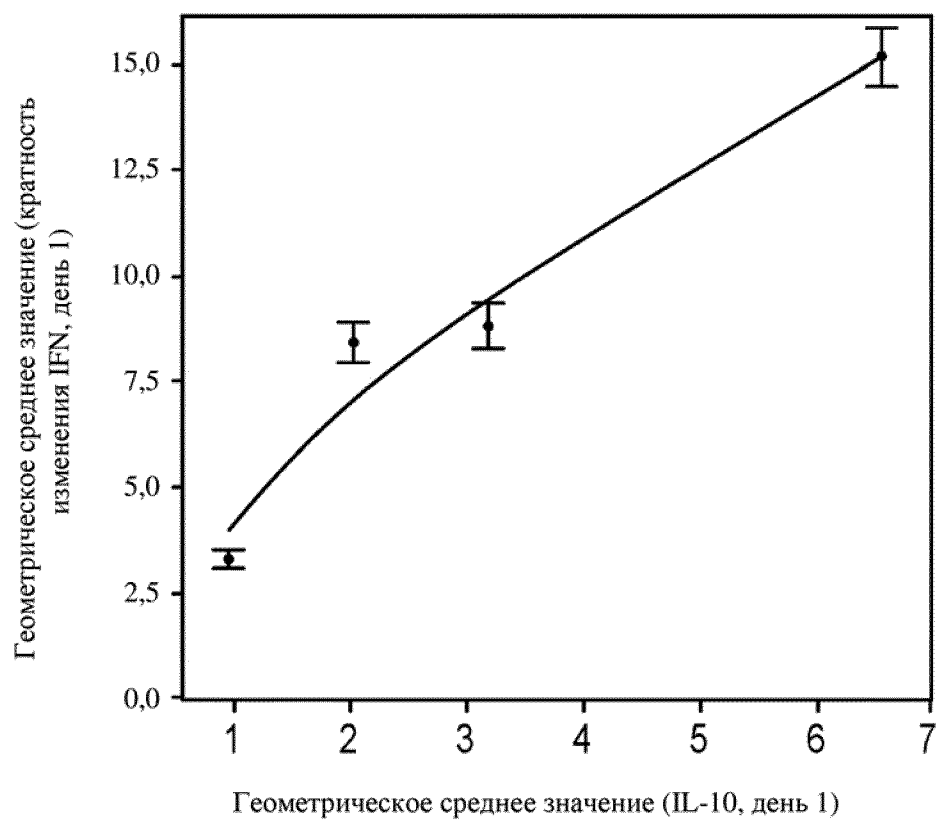


ФИГ. 8А

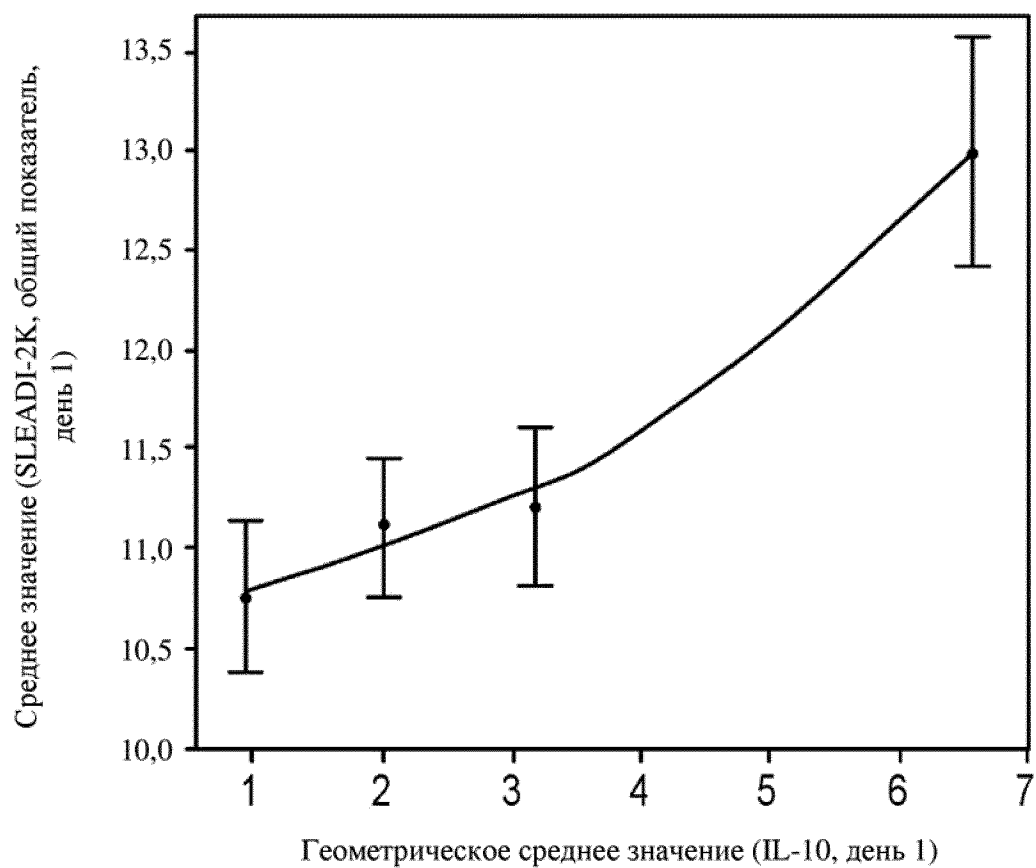


ФИГ. 8В

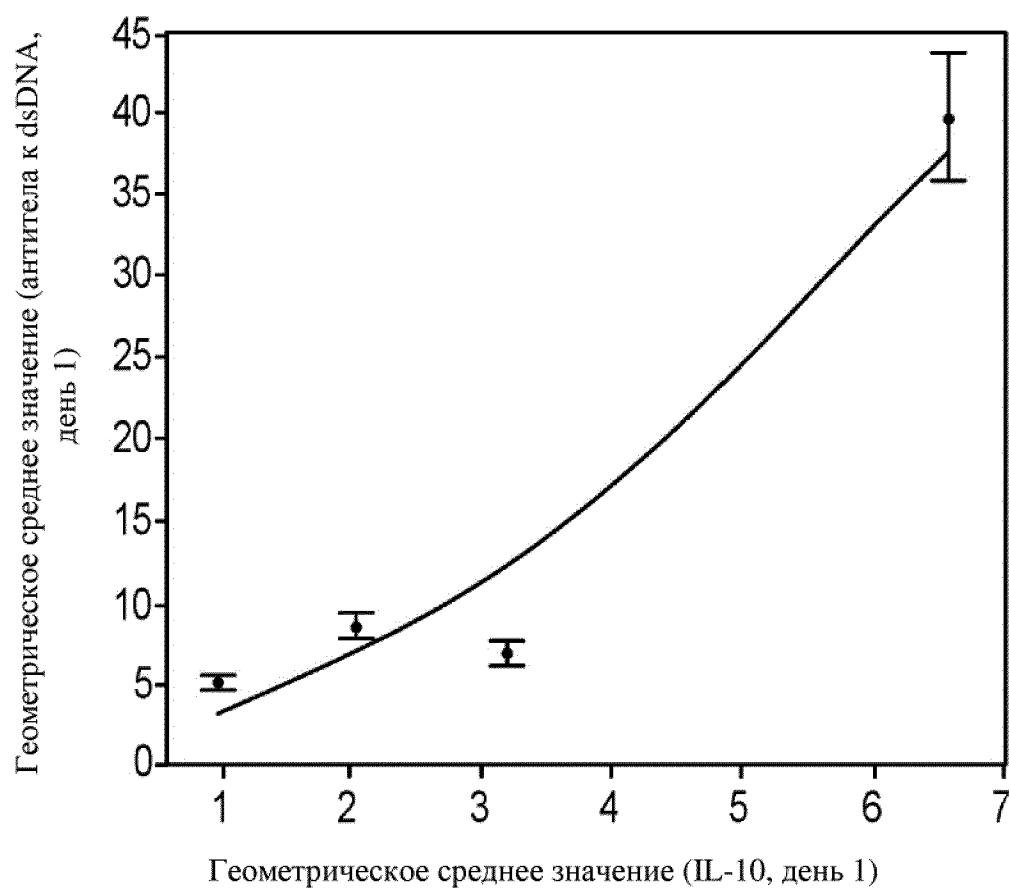


ФИГ. 9

	Условия	N	Статистические параметры (Уилкоксона)		
			Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 1	$1,5 > X$	75			
Группа 2	$1,5 < X \leq 2,5$	82	$P < 0,001$		
Группа 3	$2,5 < X \leq 3,8$	68	$P < 0,001$	...	
Группа 4	$X > 3,8$	72	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P < 0,01$

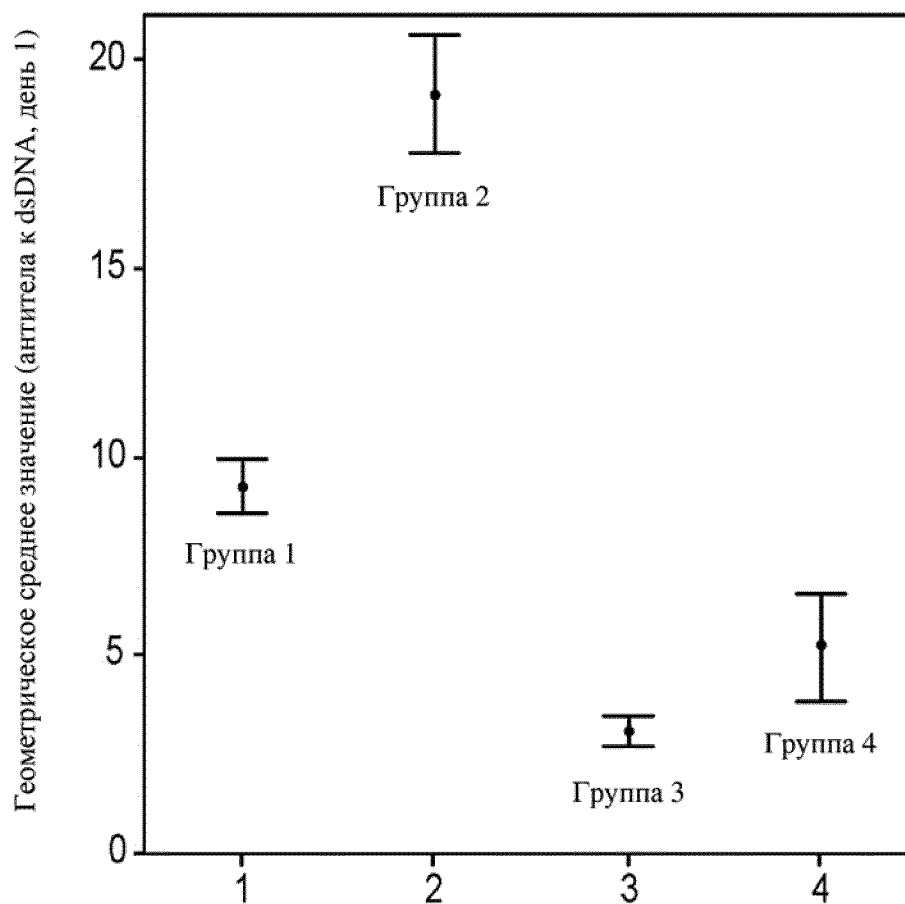
ФИГ. 10

	Условия	N	Статистические данные (Уилкоксона)		
Группа 1	$1,5 > X$	78	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	$1,5 < X \leq 2,5$	84	...		
Группа 3	$2,5 < X \leq 3,8$	72	...	...	
Группа 4	$X \geq 3,8$	77	$P < 0,01$	$P < 0,05$	$P < 0,05$

ФИГ. 11

	Условия	N	Статистические данные (Уилкоксона)		
Группа 1	$1,5 > X$	78	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	$1,5 < X \leq 2,5$	84	...		
Группа 3	$2,5 < X \leq 3,8$	72	...	...	
Группа 4	$X \geq 3,8$	77	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$

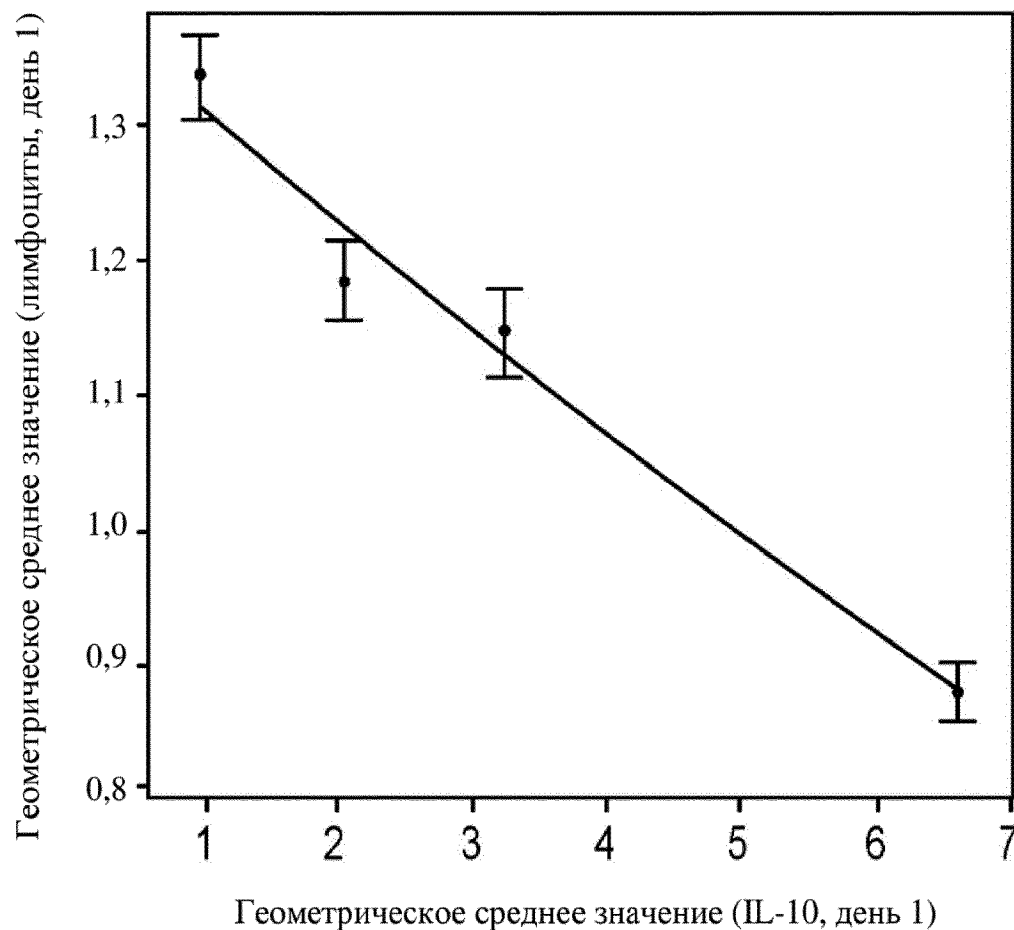
ФИГ. 12



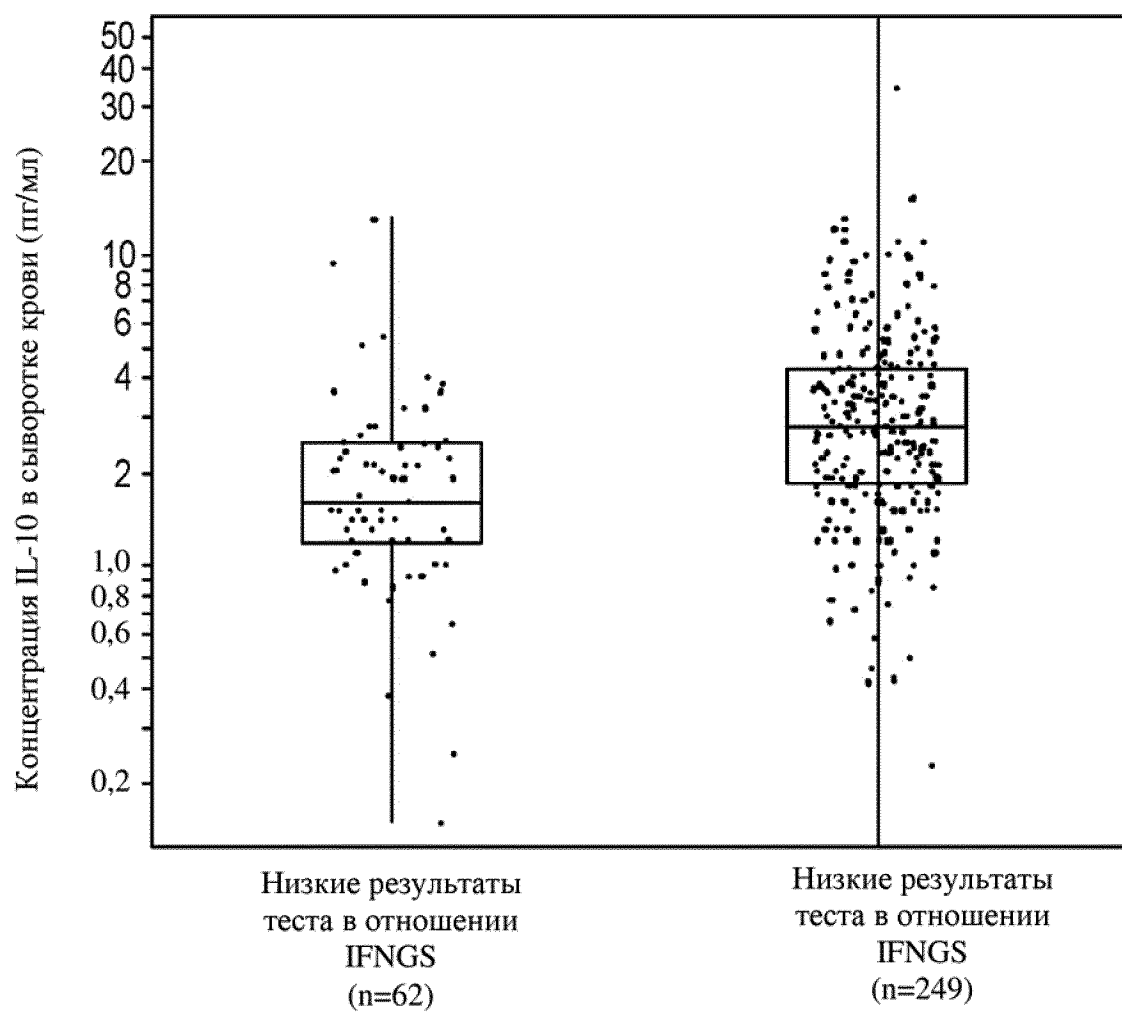
	Условия	N	Статистические данные (Уилкоксона)		
Группа 1	Высокий IFNGS/низкий IL10	78	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	Высокий IFNGS/высокий IL10	84	P<0,01		
Группа 3	Низкий IFNGS/низкий IL10	72	P<0,01	P<0,01	
Группа 4	Низкий IFNGS/высокий IL10	77	...	P<0,01	...

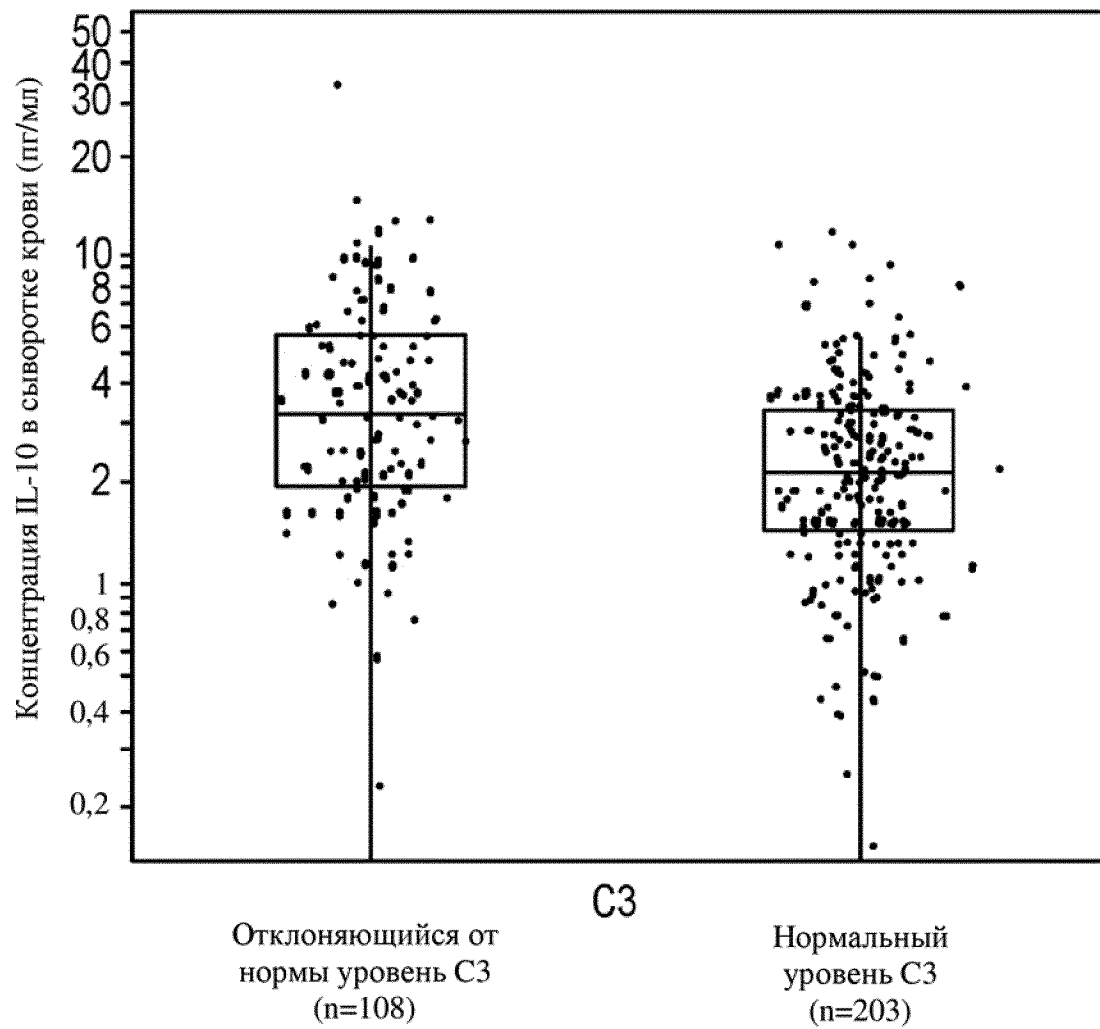
Фиг. 13

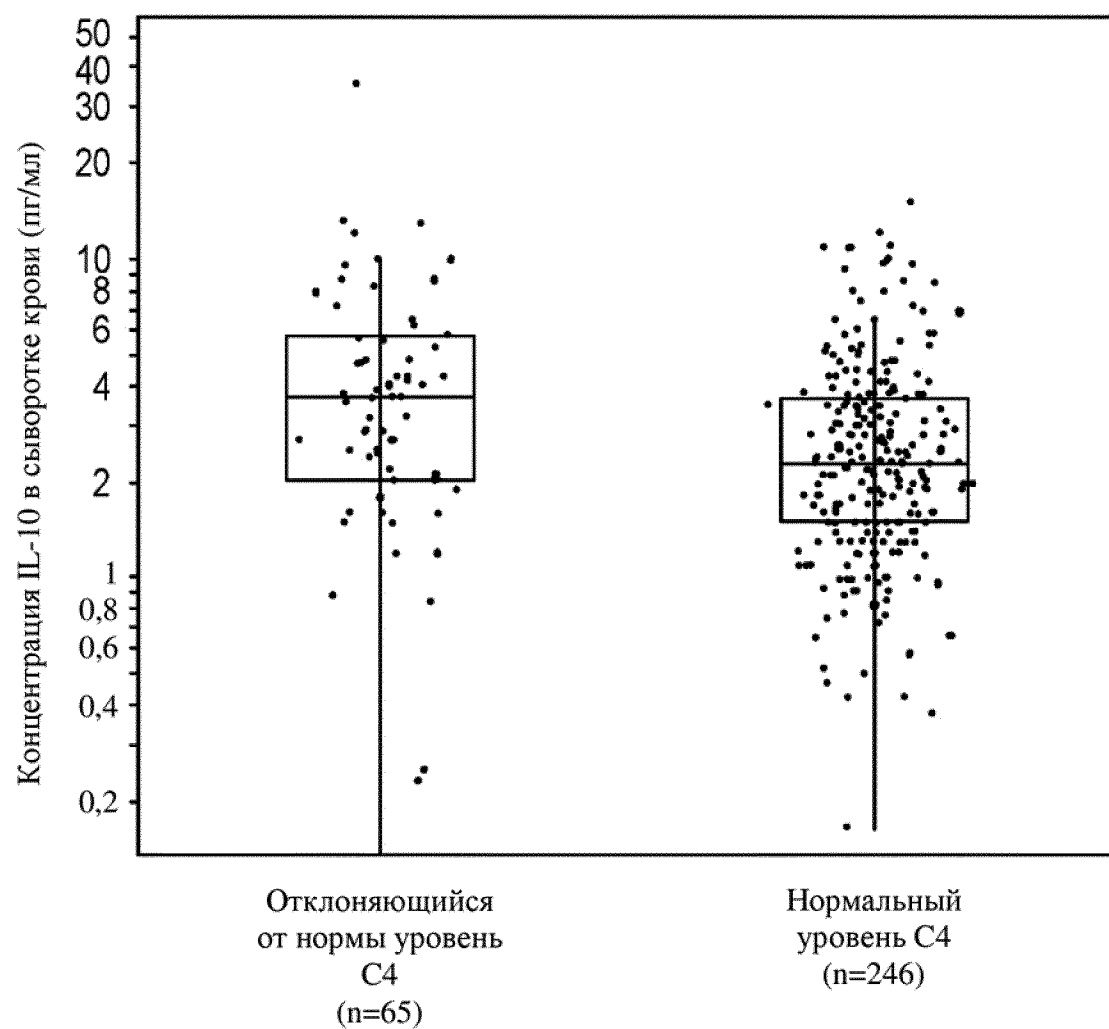
Лимфоциты относительно уровня IL-10 на исходном уровне
($\pm$ GSE)



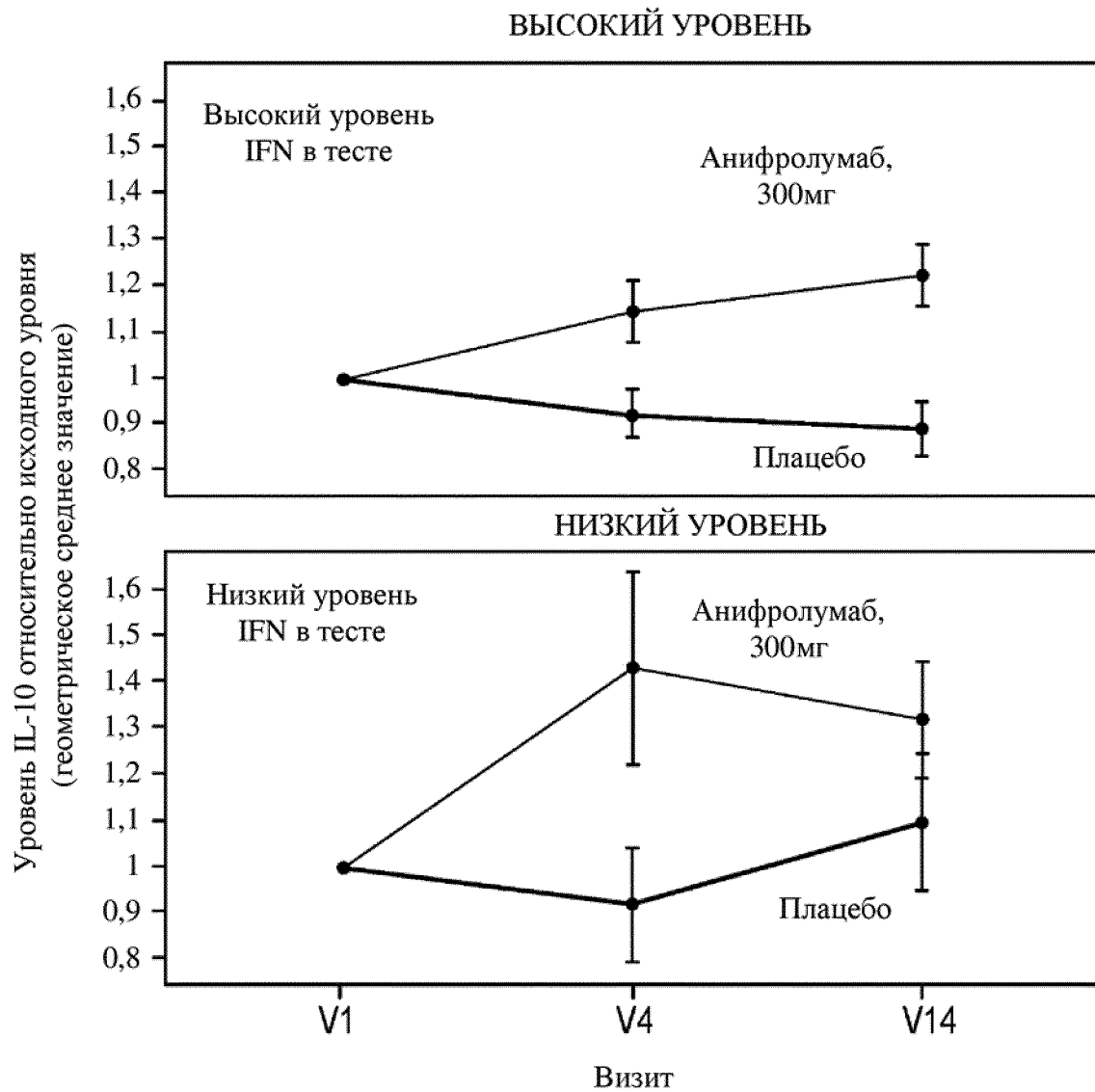
	Условия	N	Статистические параметры (Уилкоксона)		
Группа 1	$1,5 > X$	78	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	$1,5 < X \leq 2,5$	84	...		
Группа 3	$2,5 < X \leq 3,8$	72	$P < 0,05$	...	
Группа 4	$X \geq 3,8$	77	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P < 0,01$

ФИГ. 14

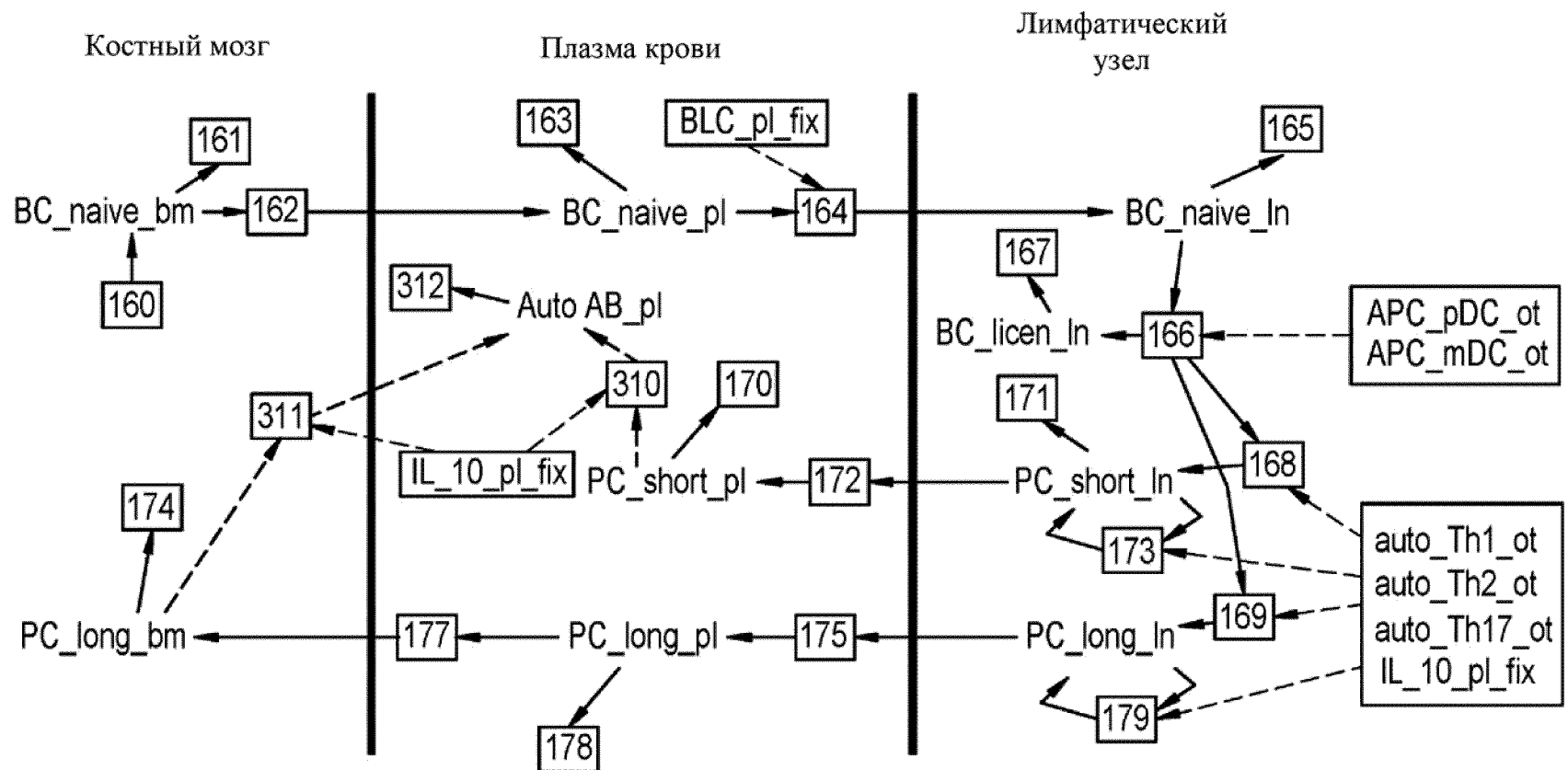
ФИГ. 15

ФИГ. 16

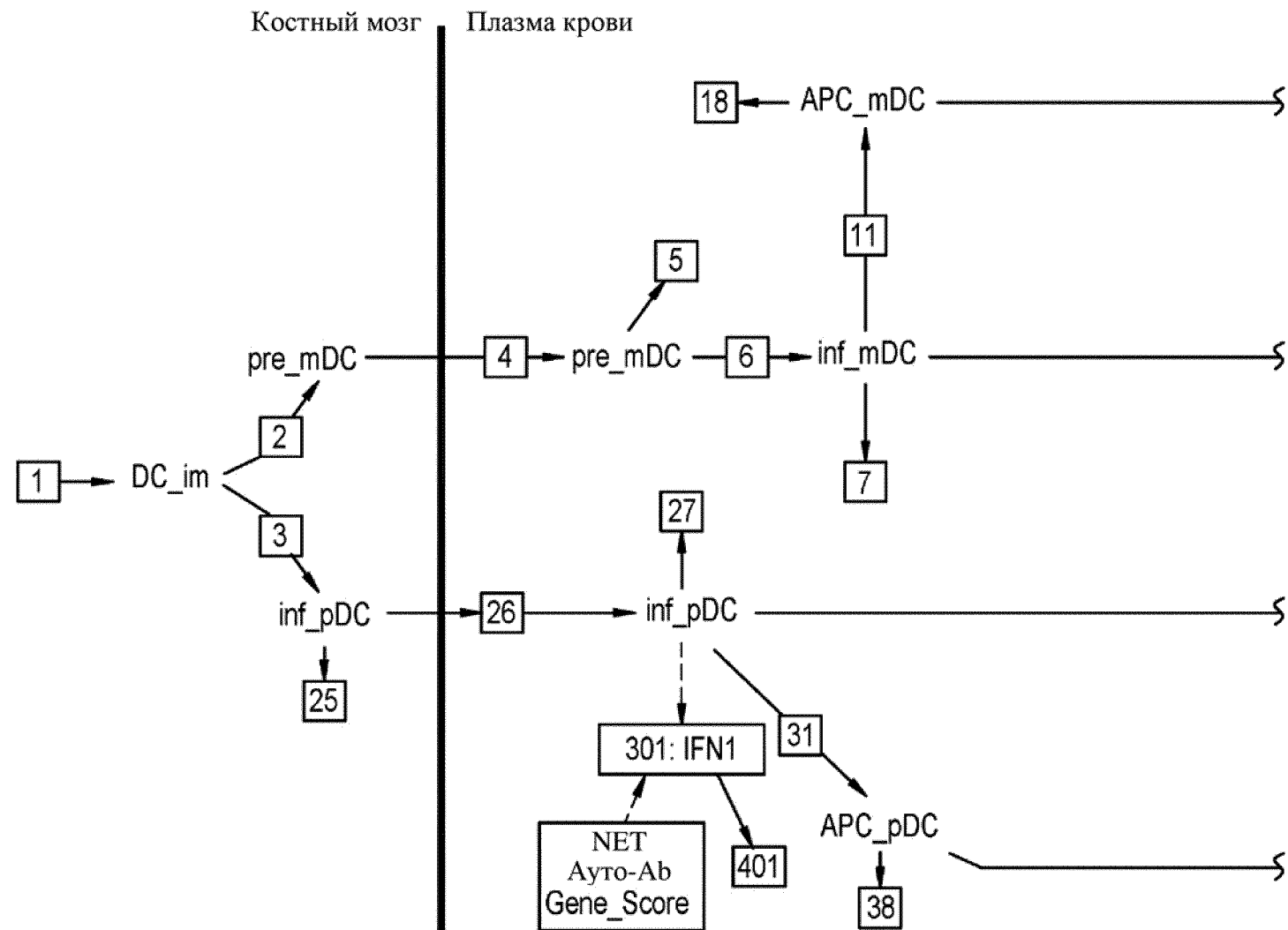
ФИГ. 17



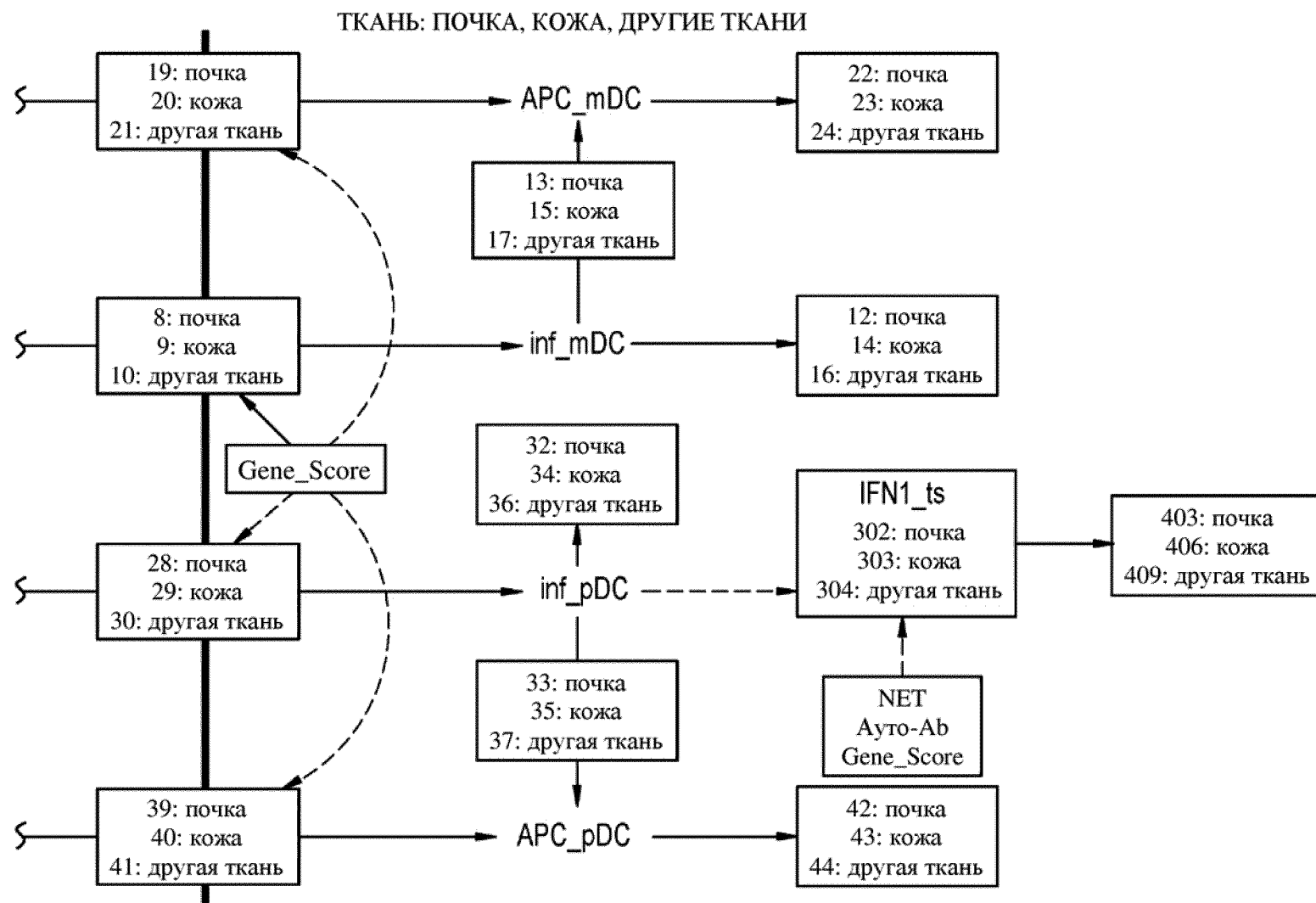
ФИГ. 18



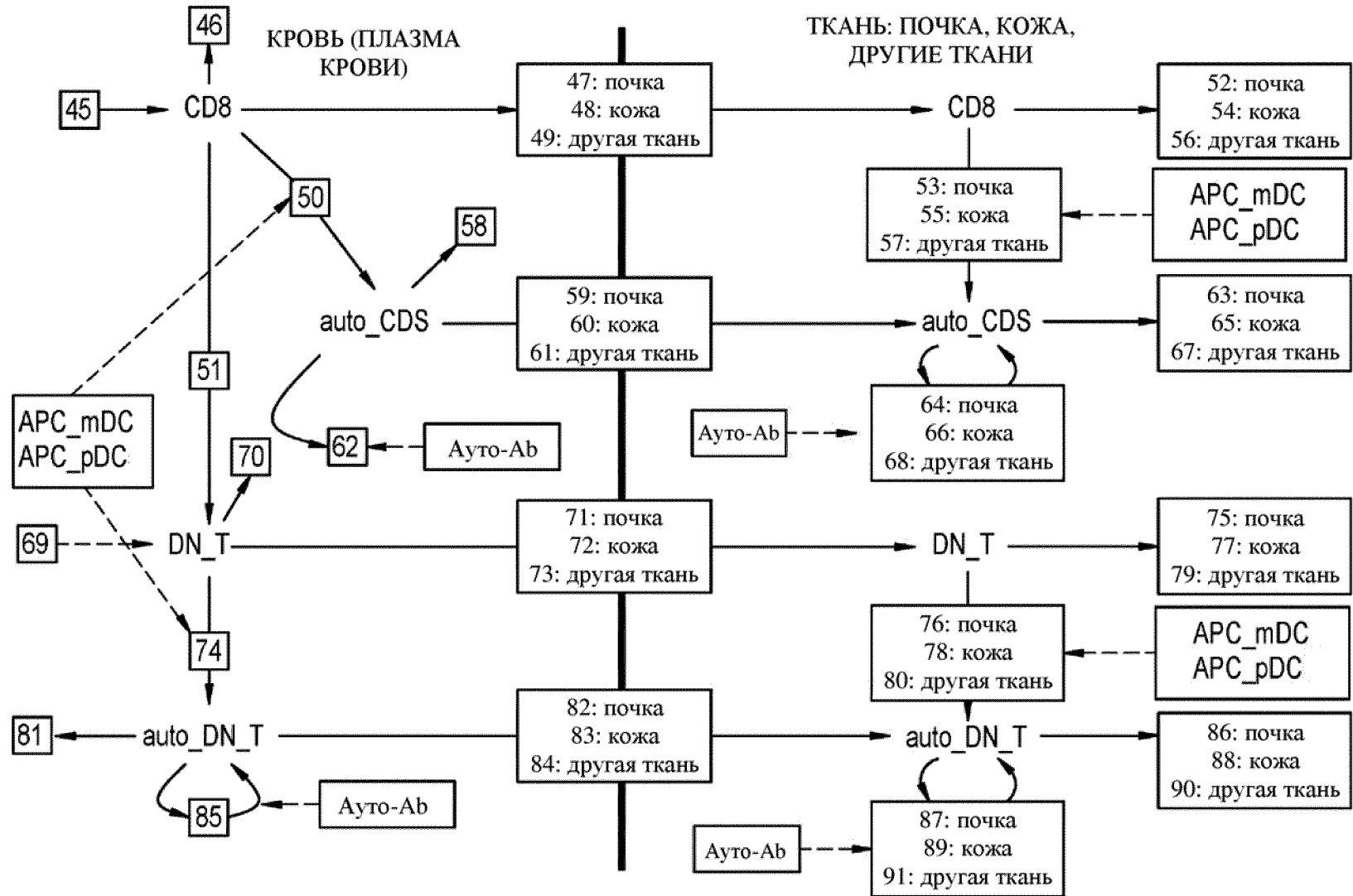
ФИГ. 19А



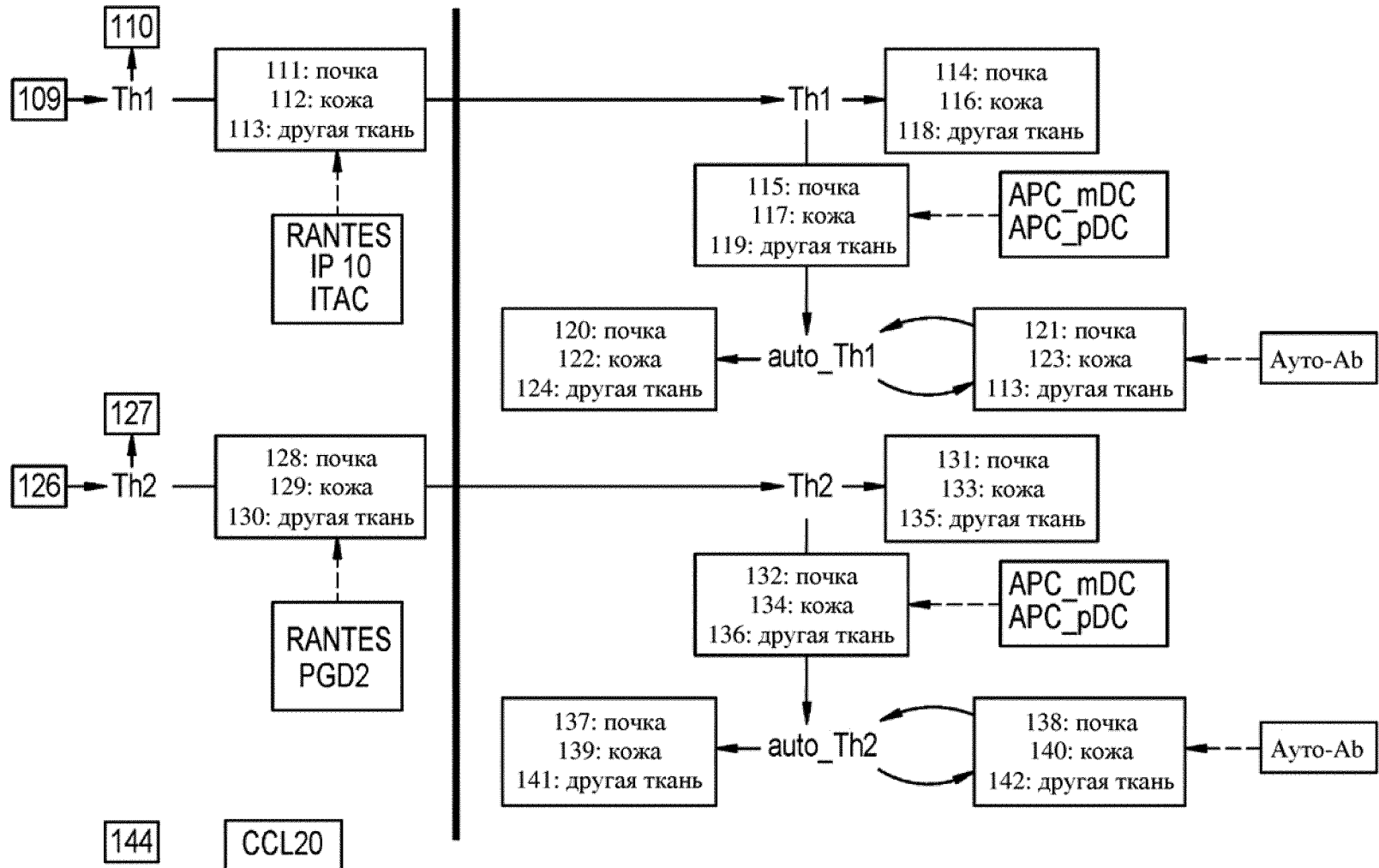
ФИГ. 19В



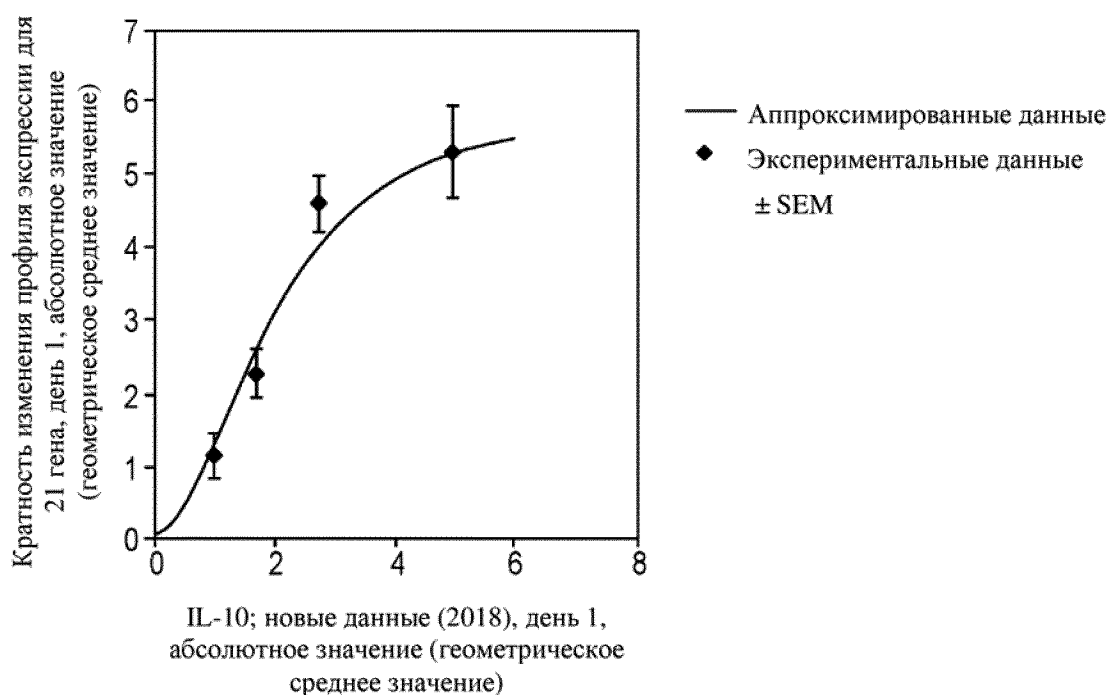
ФИГ. 20



ФИГ. 21

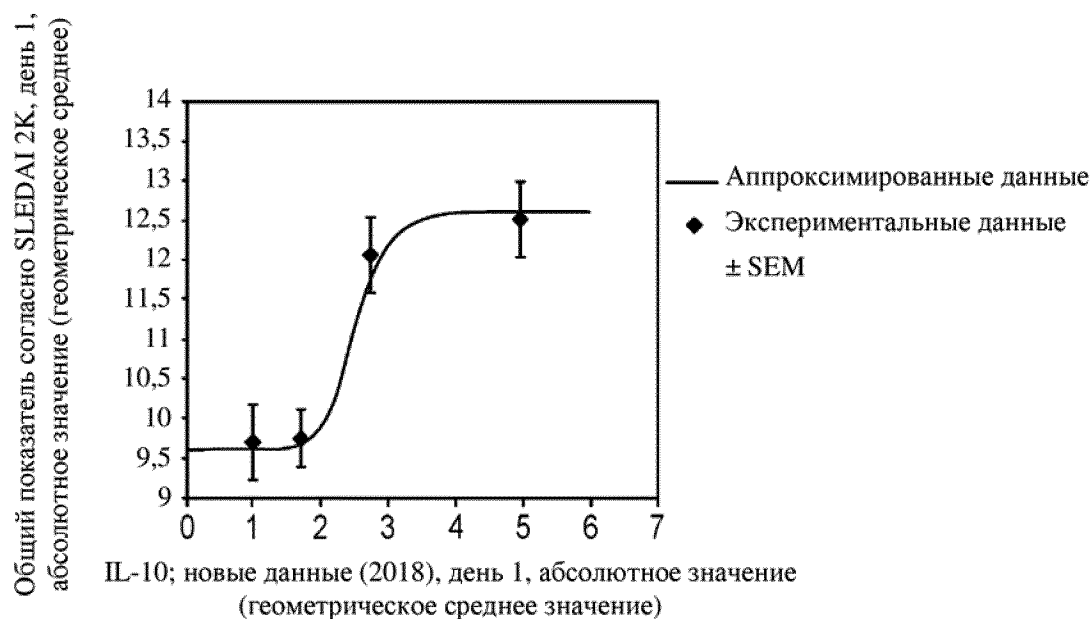


ФИГ. 22



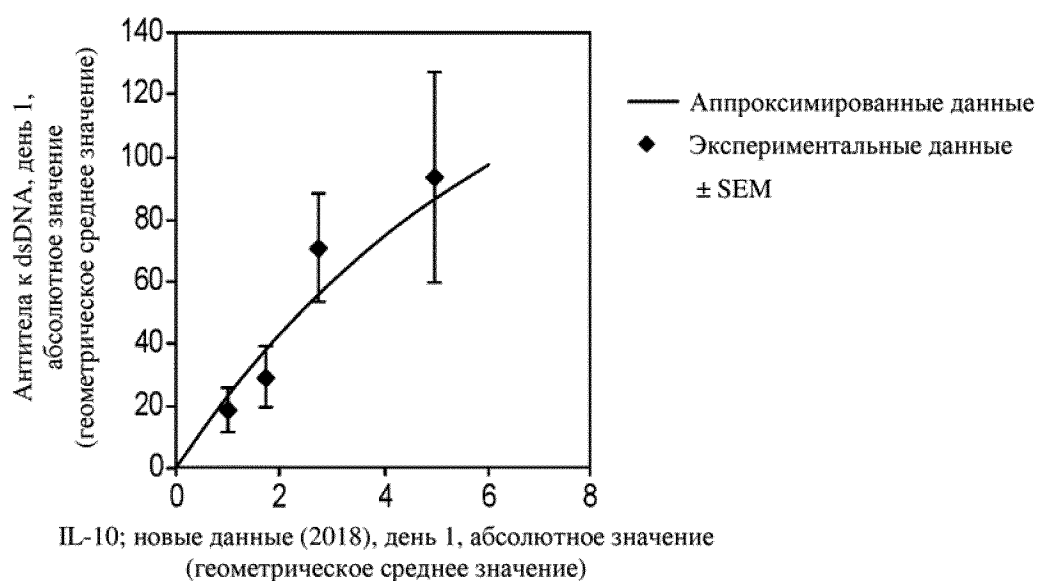
Ось X	IL-10; новые данные (2018), день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Ось Y	Кратность изменения профиля экспрессии для 21 гена, день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Дозы	Доза 0=Y; доза 300=Y; доза 1000=Y				
LLOQ	Точки <= LLOQ включены				
	Условия (авто)	Количество точек	Статистические параметры (P-значения, тест Стьюдента)		
Группа 1	1,38>X	52	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	2,13>X>=1,38	84	P<0,01		
Группа 3	3,53>X>=2,13	67	P <0,001	P < 0,001	
Группа 4	X>=3,53	50	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,05

ФИГ. 23



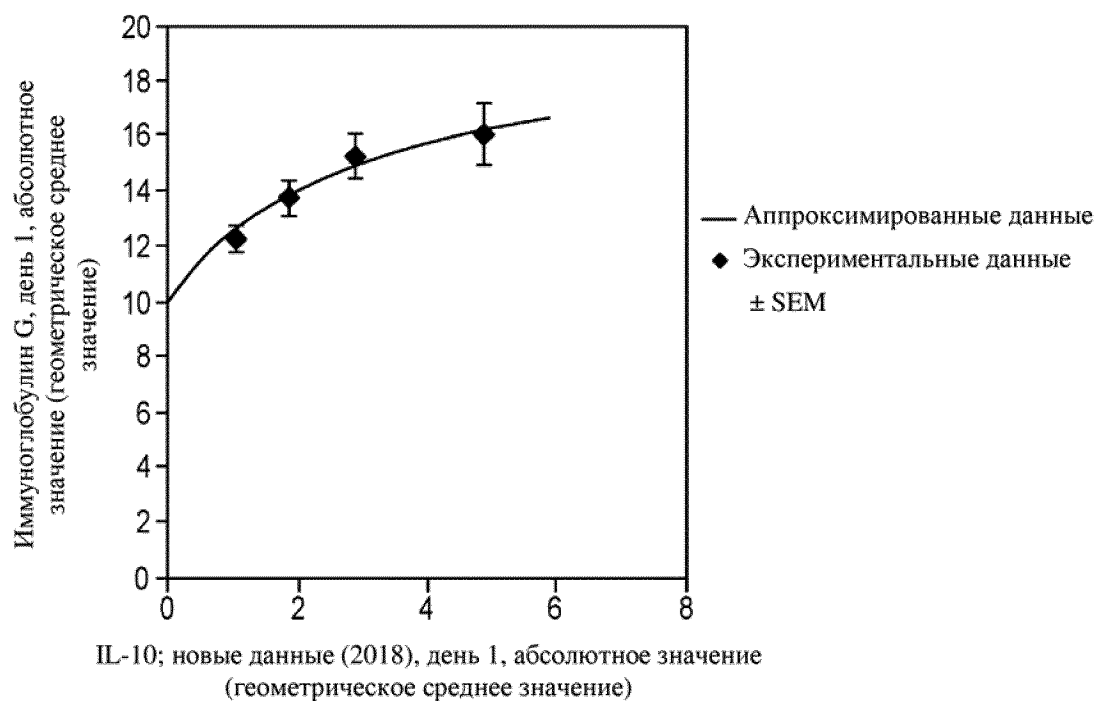
Ось X	П-10; новые данные (2018), день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Ось Y	Общий показатель согласно SLEDAI 2K, день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Дозы	Доза 0=Y; доза 300=Y; доза 1000=Y				
LLOQ	Точки ≤ LLOQ включены				
	Условия (авто)	Количество точек	Статистические параметры (P-значения, тест Стьюдента)		
Группа 1	1,38>X	53	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	2,13>X≥1,38	84	...		
Группа 3	3,53>X≥2,13	67	P<0,01	P<0,001	
Группа 4	X≥3,53	50	P<0,001	P<0,001	...

ФИГ. 24



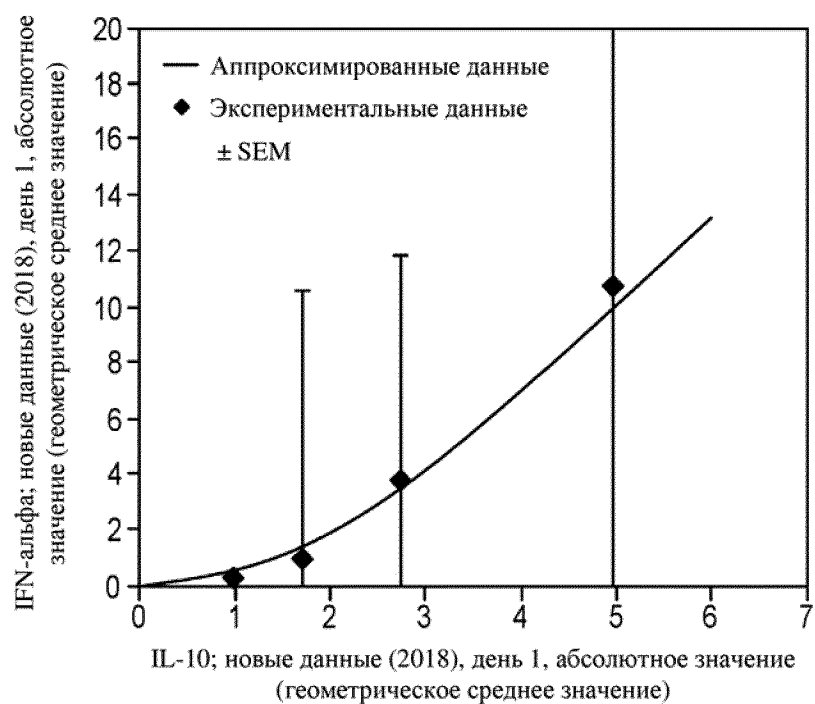
Ось X	IL-10; новые данные (2018), день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Ось Y	Антитела к dsDNA, день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Дозы	Доза 0=Y; доза 300=Y; доза 1000=Y				
LLOQ	Точки <= LLOQ включены				
	Условия (авто)	Количество точек	Статистические параметры (P-значения, тест Стьюдента)		
Группа 1	1,39>X	51	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	2,13>X>=1,39	84	...		
Группа 3	3,53>X>=2,13	66	P<0,001	P<0,001	
Группа 4	X>=3,53	49	P<0,001	P<0,001	...

ФИГ. 25



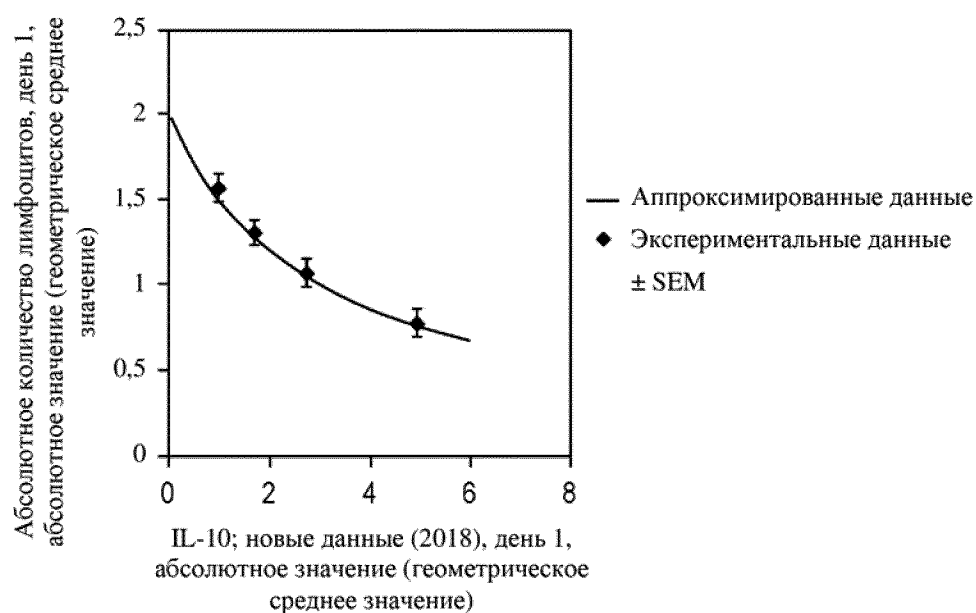
Ось X	IL-10; новые данные (2018), день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Ось Y	Иммуноглобулин G, день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Дозы	Доза 0=Y; доза 300=Y; доза 1000=Y				
LLOQ	Точки <= LLOQ включены				
	Условия (вручную)	Количество точек	Статистические параметры (P-значения, тест Стьюдента)		
Группа 1	1,5>X	64	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	2,5>X>=1,5	92	P<0,05		
Группа 3	3,5>X>=2,5	44	P<0,001	...	
Группа 4	X>=3,5	53	P<0,001	P<0,05	...

ФИГ. 26



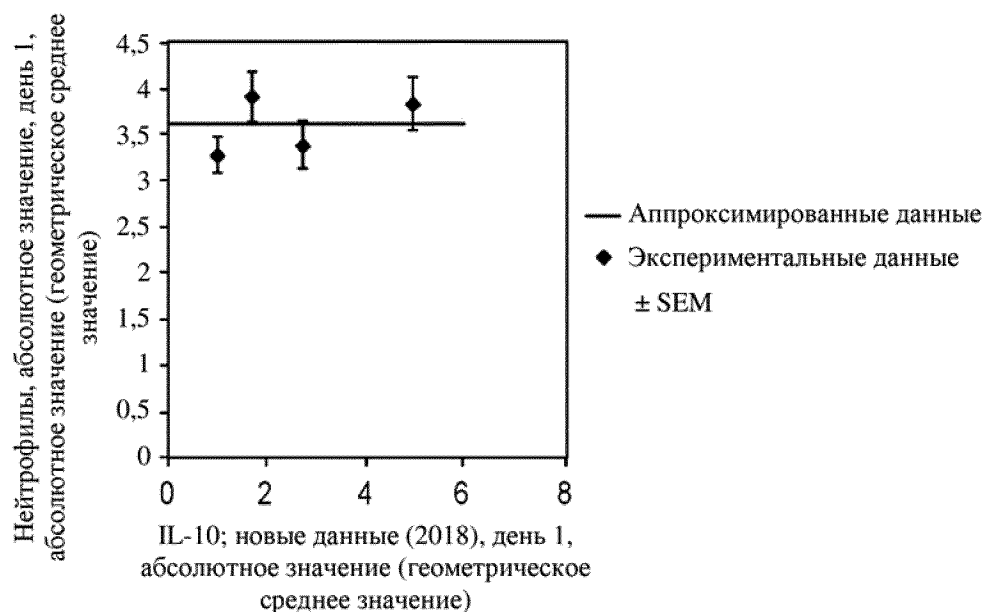
Ось X	IL-10; новые данные (2018), день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Ось Y	IFN-альфа; новые данные (2018), день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Дозы	Доза 0=Y; доза 300=Y; доза 1000=Y				
LLOQ	Точки ≤ LLOQ включены				
	Условия (авто)	Количество точек	Статистические параметры (P-значения, тест Стьюдента)		
Группа 1	1,38>X	53	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	2,13>X>=1,38	84	...		
Группа 3	3,53>X>=2,13	67	P<0,05	...	
Группа 4	X>=3,53	50	P<0,001	P<0,05	P<0,05

ФИГ. 27А



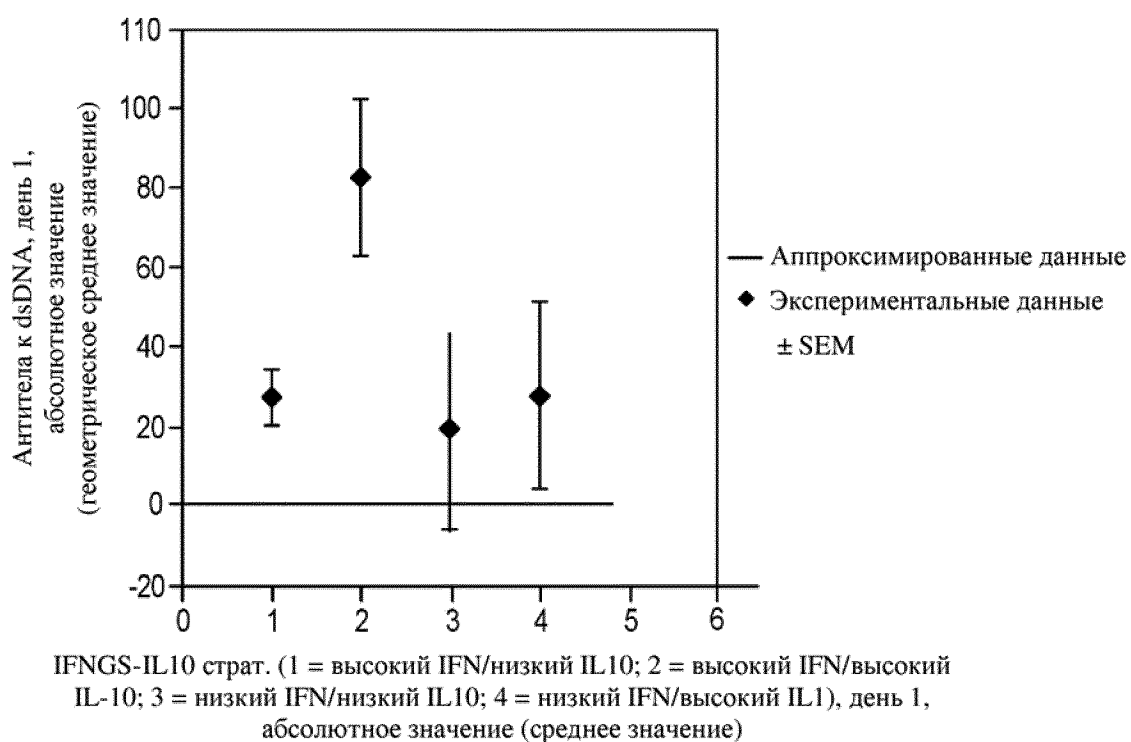
Ось X	IL-10; новые данные (2018), день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Ось Y	Абсолютное количество лимфоцитов, день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Дозы	Доза 0=Y; доза 300=Y; доза 1000=Y				
LLOQ	Точки <= LLOQ включены				
	Условия (авто)	Количество точек	Статистические параметры (P-значения, тест Стьюдента)		
Группа 1	1,38>X	51	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	2,13>X>=1,38	83	...		
Группа 3	3,52>X>=2,13	66	P<0,001	P<0,05	
Группа 4	X>=3,52	49	P<0,001	P<0,001	P<0,001

ФИГ. 27В



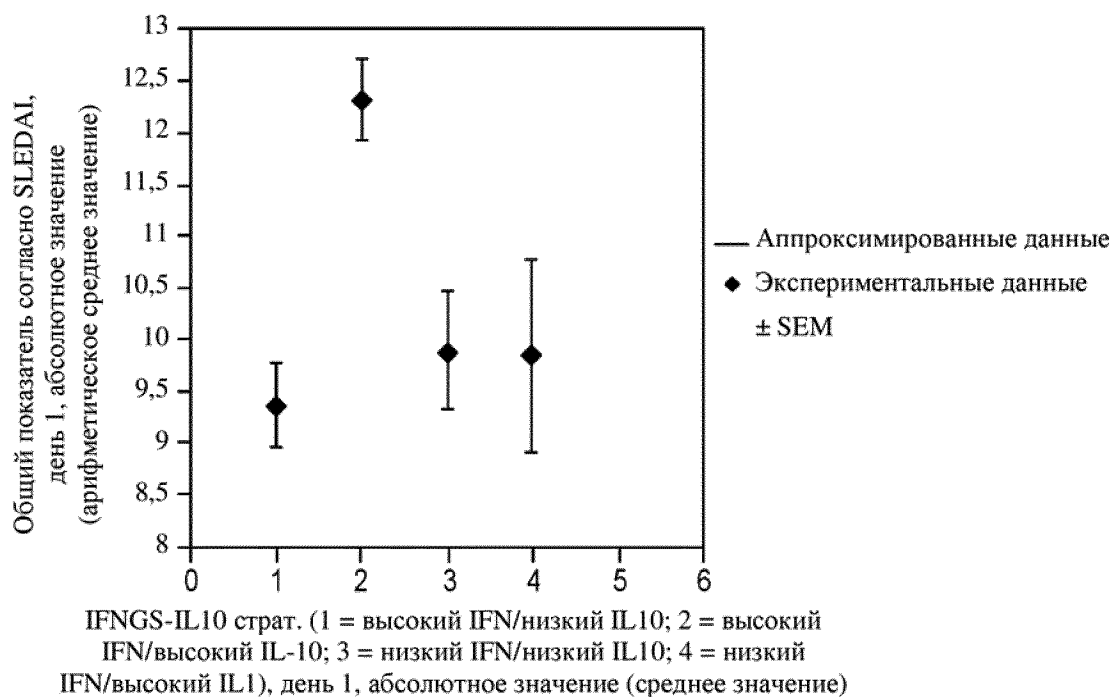
Ось X	IL-10; новые данные (2018), день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Ось Y	Нейтрофилы, абсолютное значение, день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Дозы	Доза 0=Y; доза 300=Y; доза 1000=Y				
LLOQ	Точки <= LLOQ включены				
	Условия (авто)	Количество точек	Статистические параметры (P-значения, тест Стьюдента)		
Группа 1	1,38>X	51	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	2,13>X>=1,38	83	P<0,05		
Группа 3	3,52>X>=2,13	66	...	P<0,05	
Группа 4	X>=3,52	49	...	...	...

ФИГ. 28

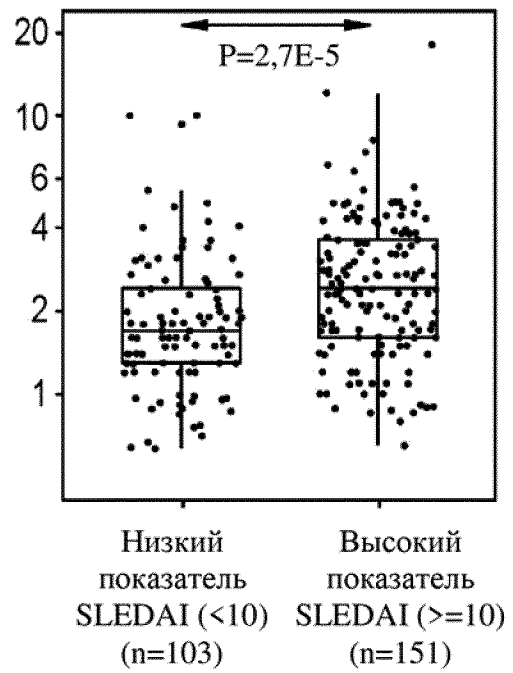
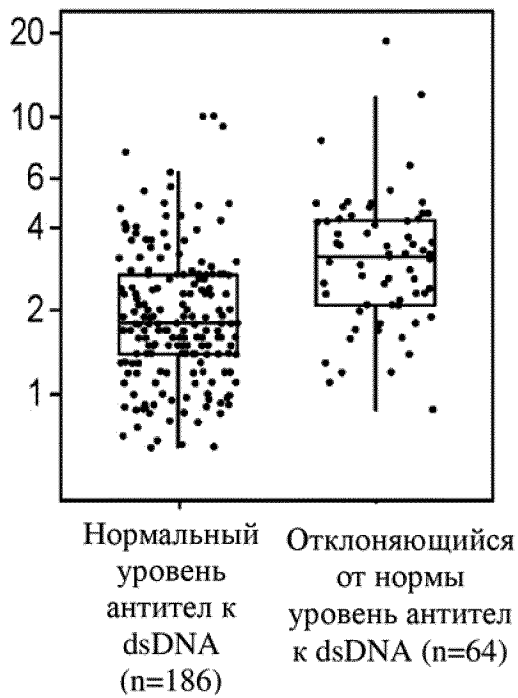
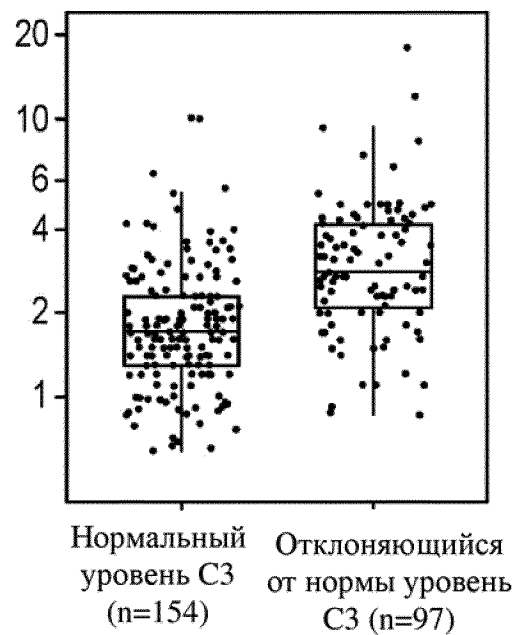


Ось X	IFNGS-IL10 страт. (1 = высокий IFN/низкий IL10; 2 = высокий IFN/высокий IL-10; 3 = низкий IFN/низкий IL10; 4 = низкий IFN/высокий IL1), день 1, абсолютное значение (среднее значение)				
Ось Y	Антитела к dsDNA, день 1, абсолютное значение (геометрическое среднее значение)				
Дозы	Доза 0=Y; доза 300=Y; доза 1000=Y				
LLOQ	Точки <= LLOQ включены				
	Условия (вручную)	Количество точек	Статистические параметры (P-значения, тест Стьюдента)		
Группа 1	1,5>X	71	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	2,5>X>=1,5	119	P<0,001		
Группа 3	3,5>X>=2,5	49	...	P<0,001	
Группа 4	X>=3,5	11	...	...	...

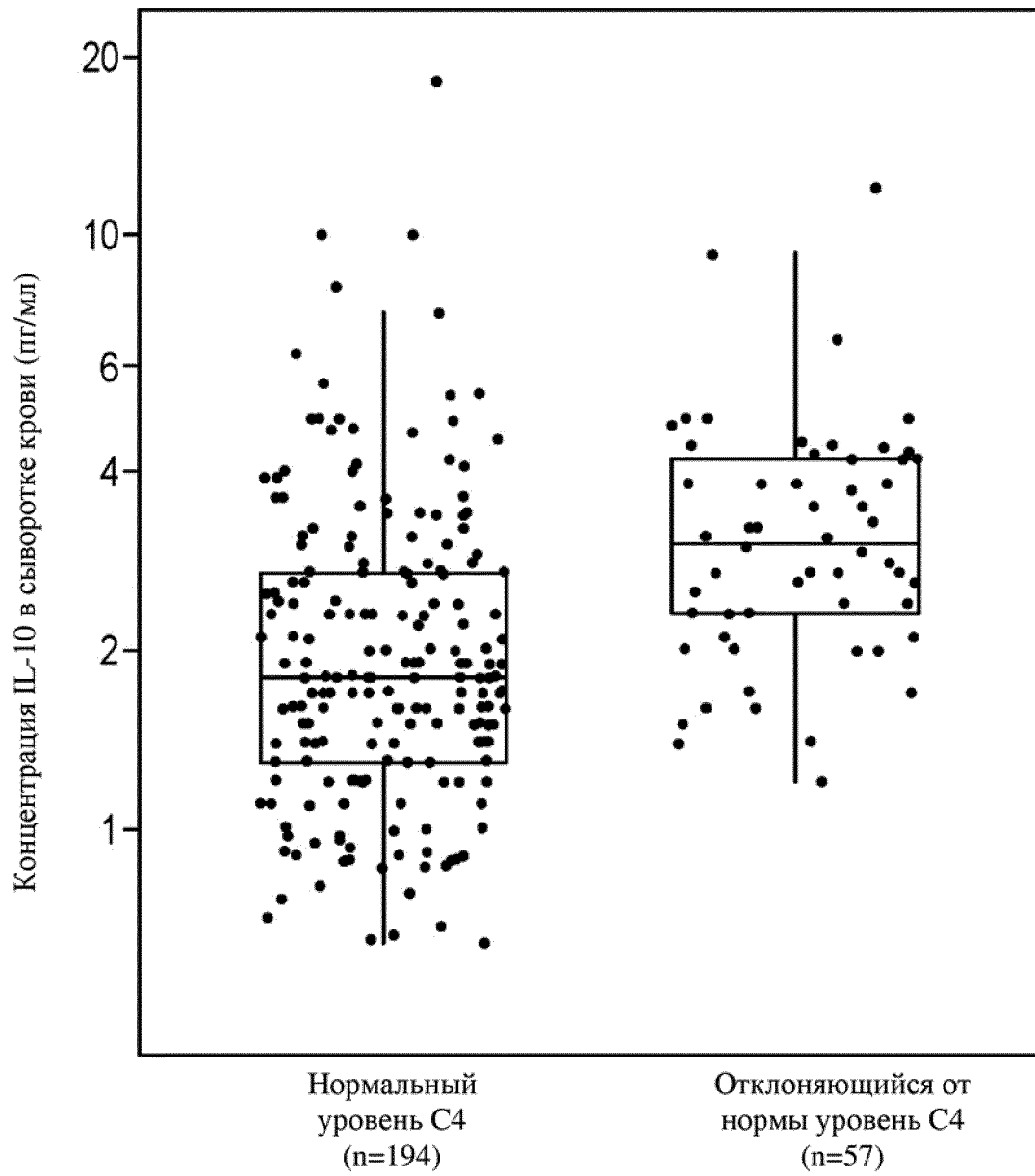
ФИГ. 29



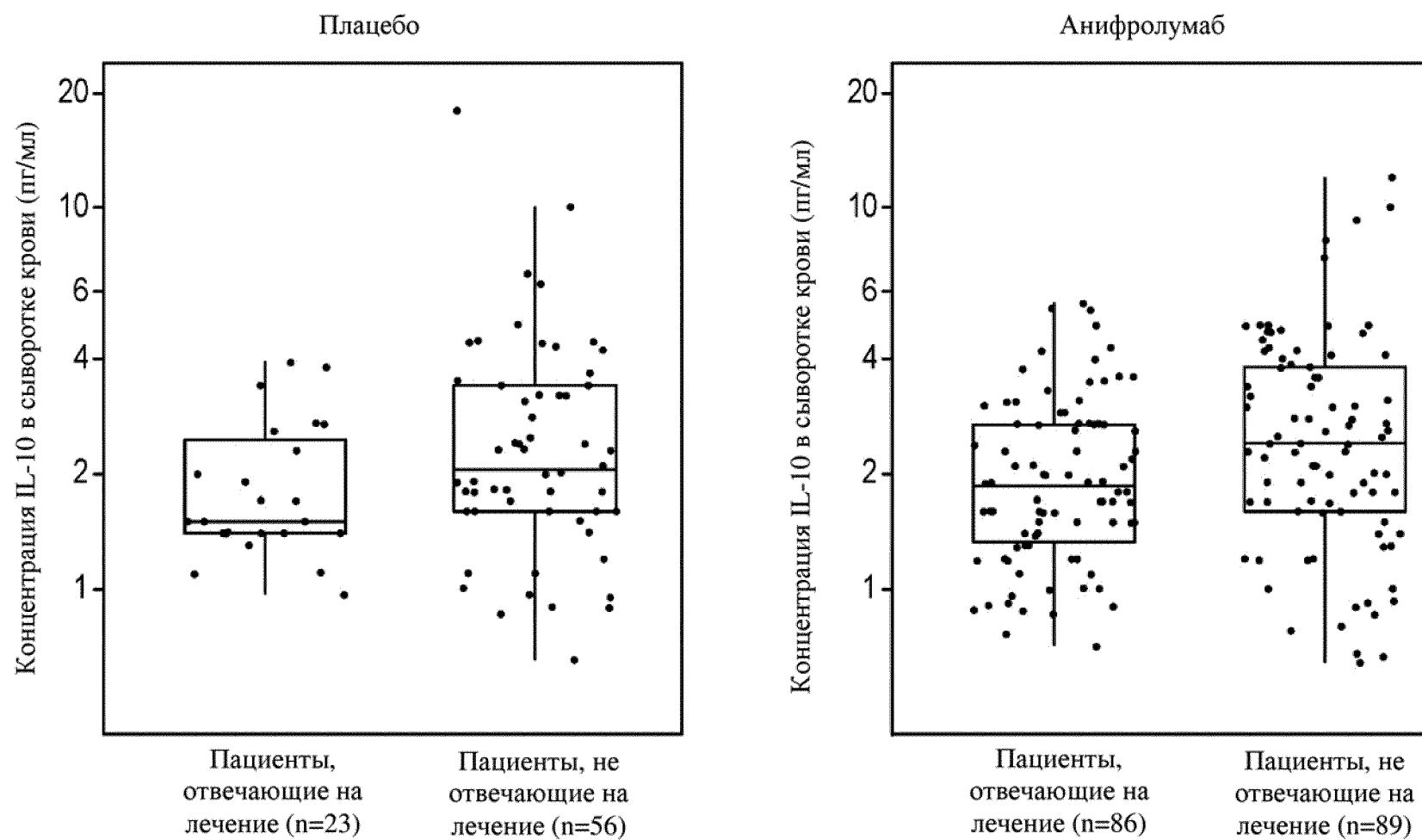
Ось X	IFNGS-IL10 страт. (1 = высокий IFN/низкий IL10; 2 = высокий IFN/высокий IL-10; 3 = низкий IFN/низкий IL10; 4 = низкий IFN/высокий IL1), день 1, абсолютное значение (среднее значение)				
Ось Y	Общий показатель согласно SLEDAI, день 1, абсолютное значение (арифметическое среднее значение)				
Дозы	Доза 0=Y; доза 300=Y; доза 1000=Y				
LLOQ	Точки ≤ LLOQ включены				
	Условия (вручную)	Количество точек	Статистические параметры (P-значения, тест Стьюдента)		
Группа 1	1,5>X	71	Относительно группы 1	Относительно группы 2	Относительно группы 3
Группа 2	2,5>X>=1,5	120	P<0,001		
Группа 3	3,5>X>=2,5	51	...	P<0,001	
Группа 4	X>=3,5	12	...	...	...

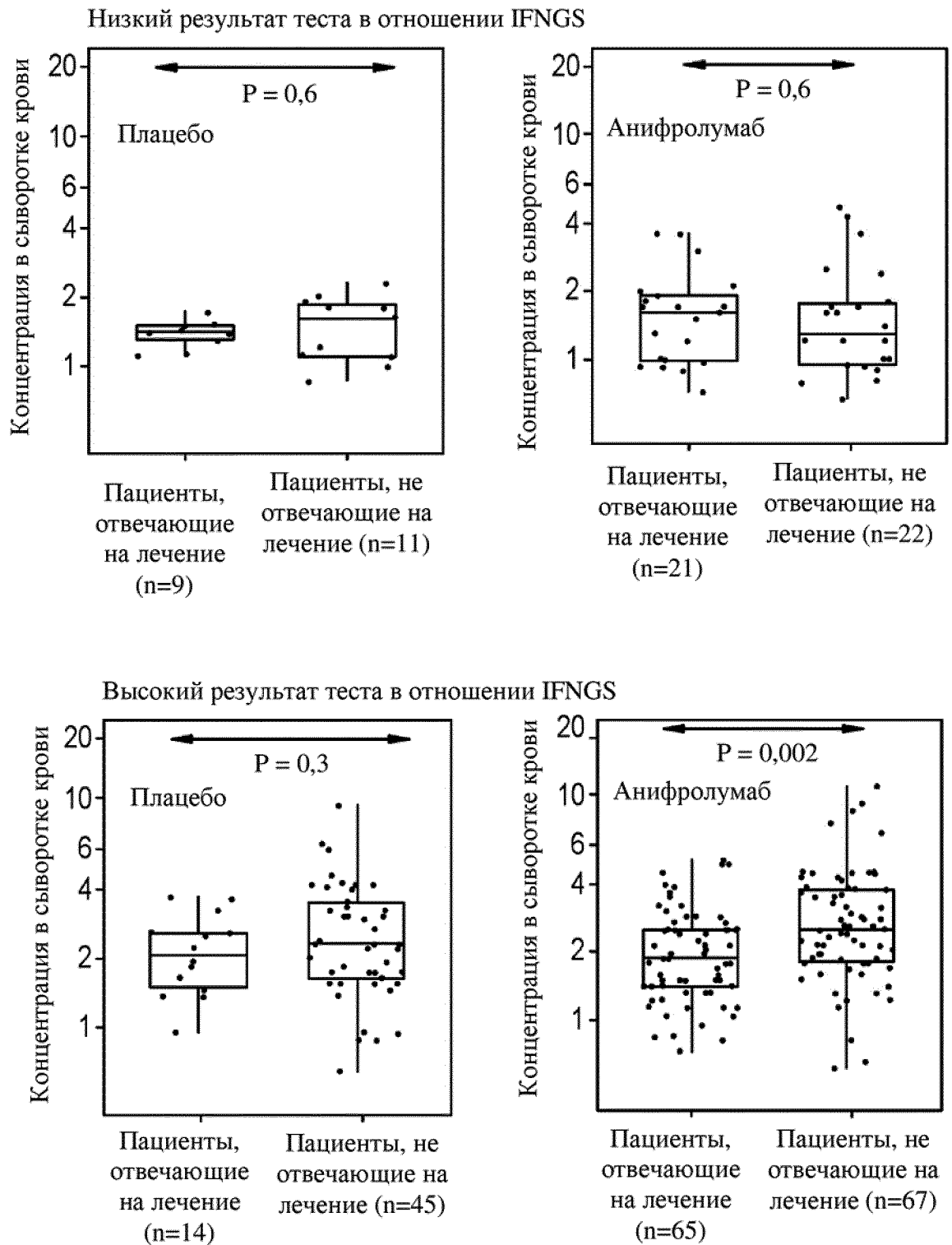
ФИГ. 30А**ФИГ. 30В****ФИГ. 30С****ФИГ. 30D**

ФИГ. 31

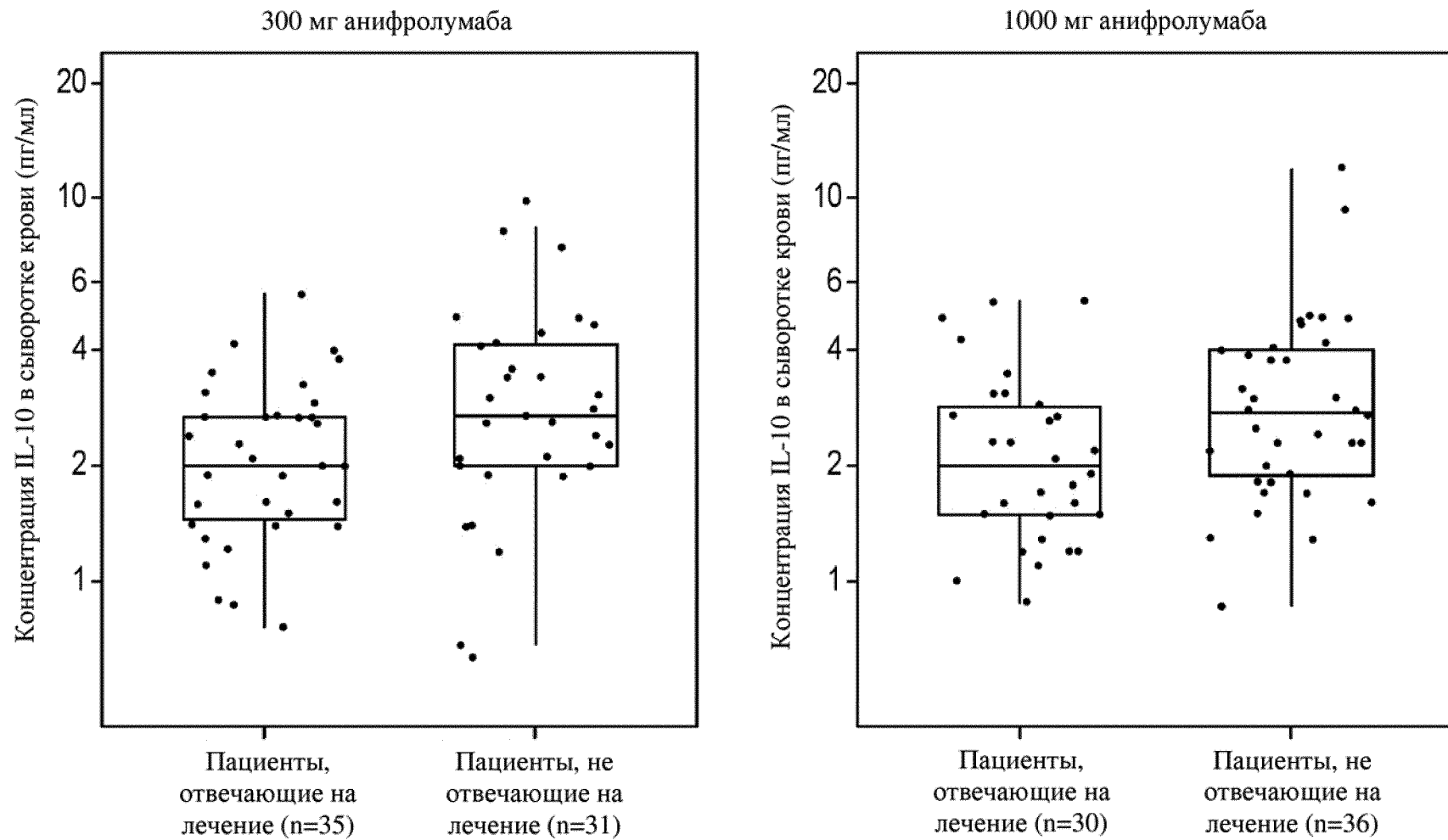


ФИГ. 32



ФИГ. 33

ФИГ. 34



ФИГ. 35А

		Плацебо	300 мг Апi	300 мг относительно плацебо		1000 мг Апi	1000 мг относительно плацебо	
				OR	p		OR	p
Высокий IFNGS в тесте	Низкий IL10	6/23 (26,1%)	16/23 (69,6%)	6,48	0,004	15/25 (60%)	4,25	0,02
	Высокий IL10	8/36 (22,2%)	19/43 (44,2%)	2,77	0,04	15/41 (36,6%)	2	0,2
Низкий IFNGS в тесте		11/26 (42,3%)	12/24 (50%)	1,36	0,6	10/26 (38,5%)	0,85	0,5

ФИГ. 35В

	Высокий IFN и низкий IL10 % пациентов, отвечающих на лечение	Другие % пациентов, отвечающих на лечение	OR
Плацебо	26,1%	30,6%	0,80
Анифролумаб	64,6%	40,5%	2,68
300 мг	69,6%	46,3%	2,65
1000 мг	60%	37,3%	2,52

0,001,0 2,0 4,0 6,0

ФИГ. 35С

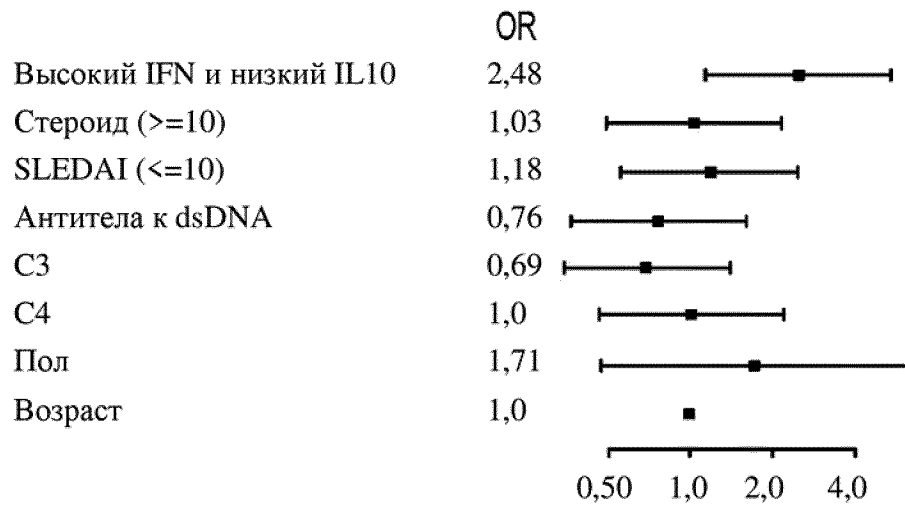
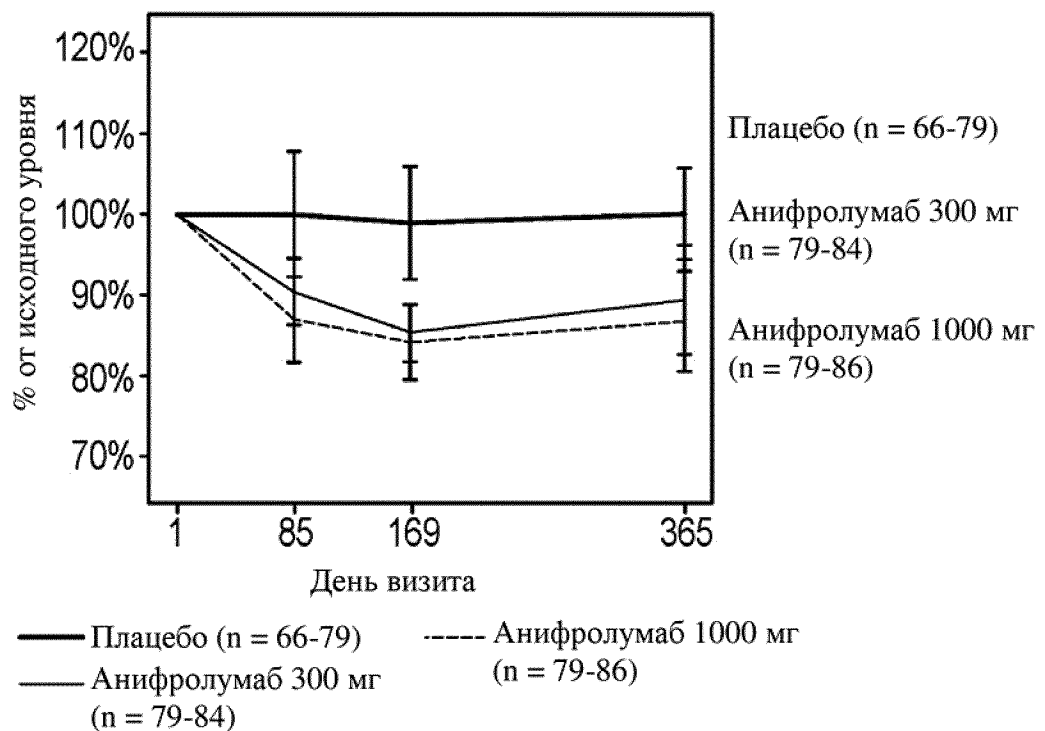
Высокий IFN и низкий IL10	2,42	
Стероид (>=10)	0,52	

0,25 0,50 1,0 2,0 4,0

ФИГ. 35D

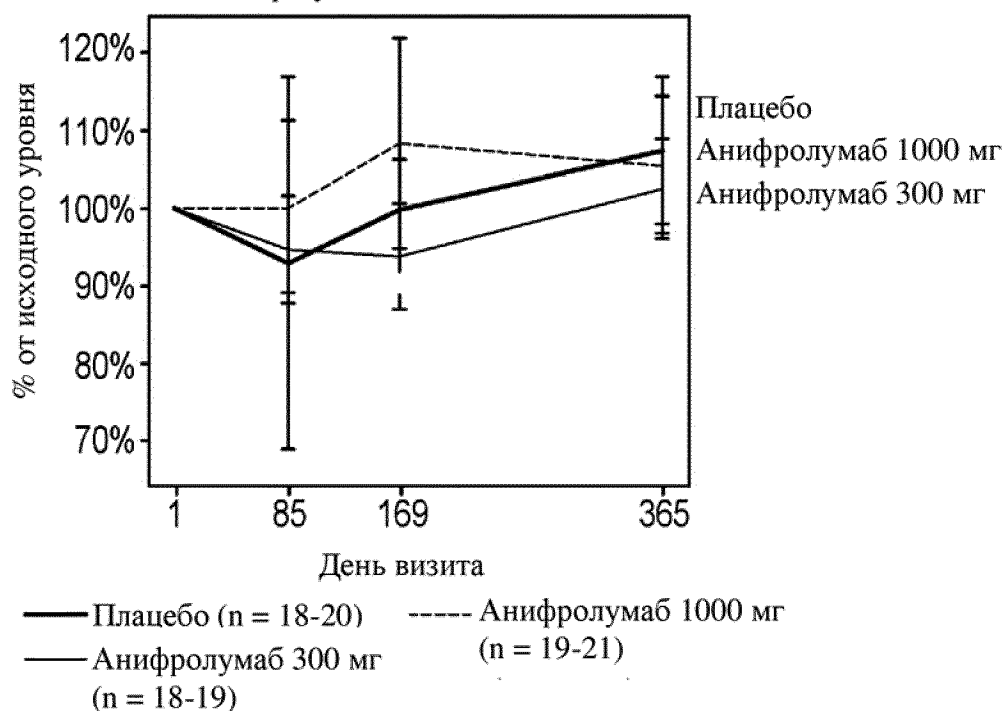
	OR	
Высокий IFN и низкий IL10	2,68	
Стероид (>=10)	0,46	
SLEDAI (>=10)	1,33	
Антитела к dsDNA	1,1	
C3	0,7	
C4	0,97	
Пол	2,41	
Возраст	1,01	

0,25 0,50 1,0 2,0 4,0 8,0

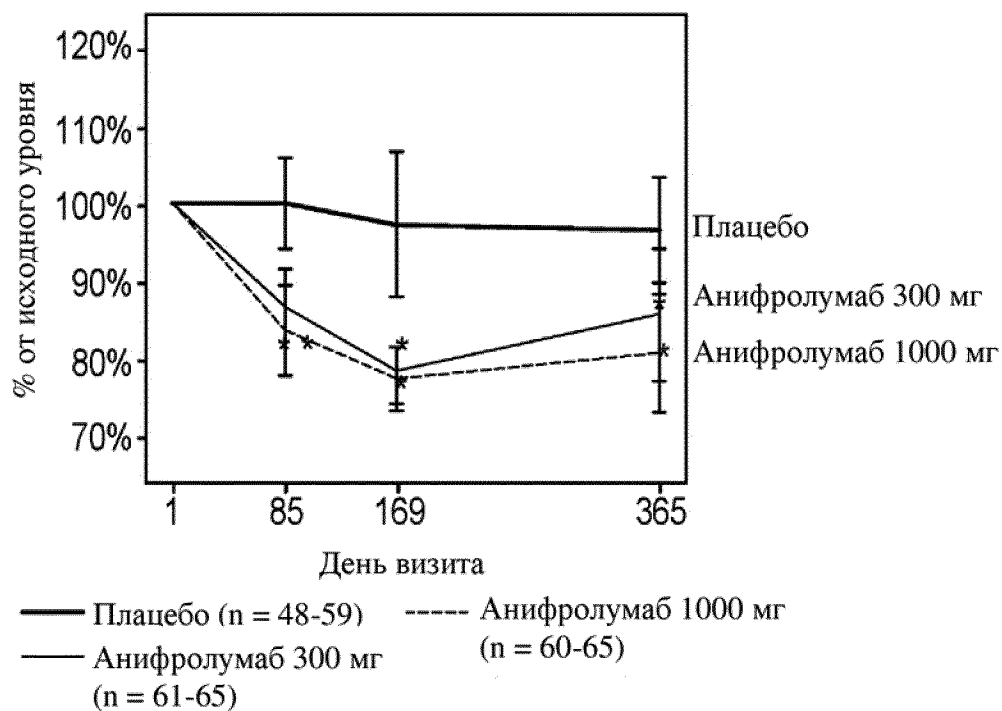
ФИГ. 35Е**ФИГ. 36**

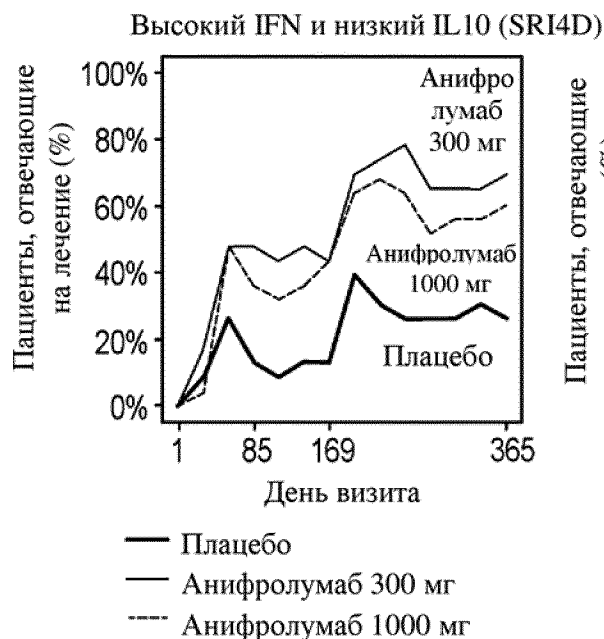
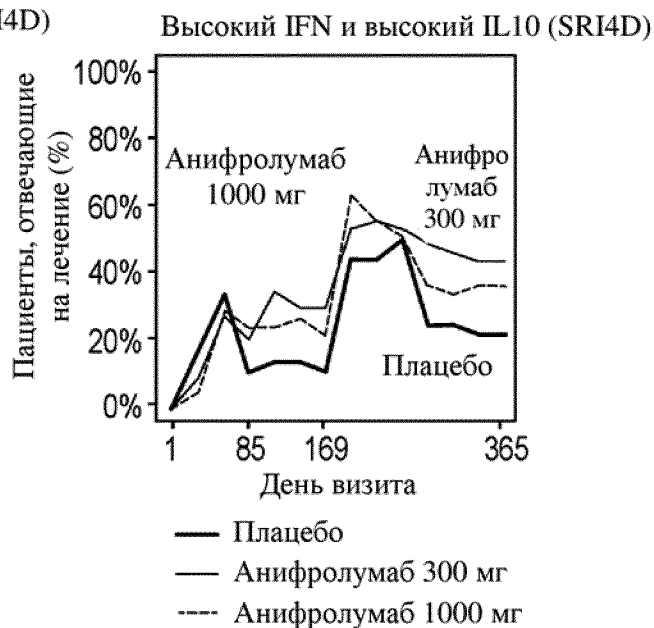
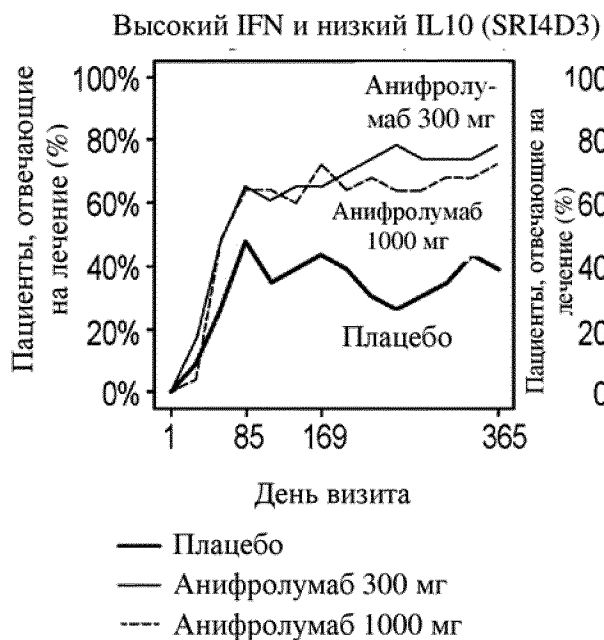
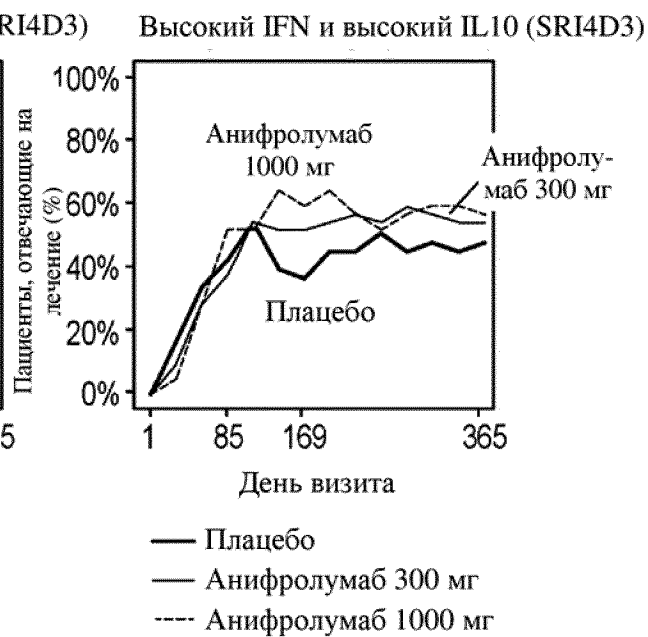
ФИГ. 37А

Низкий результат теста в отношении IFNGS

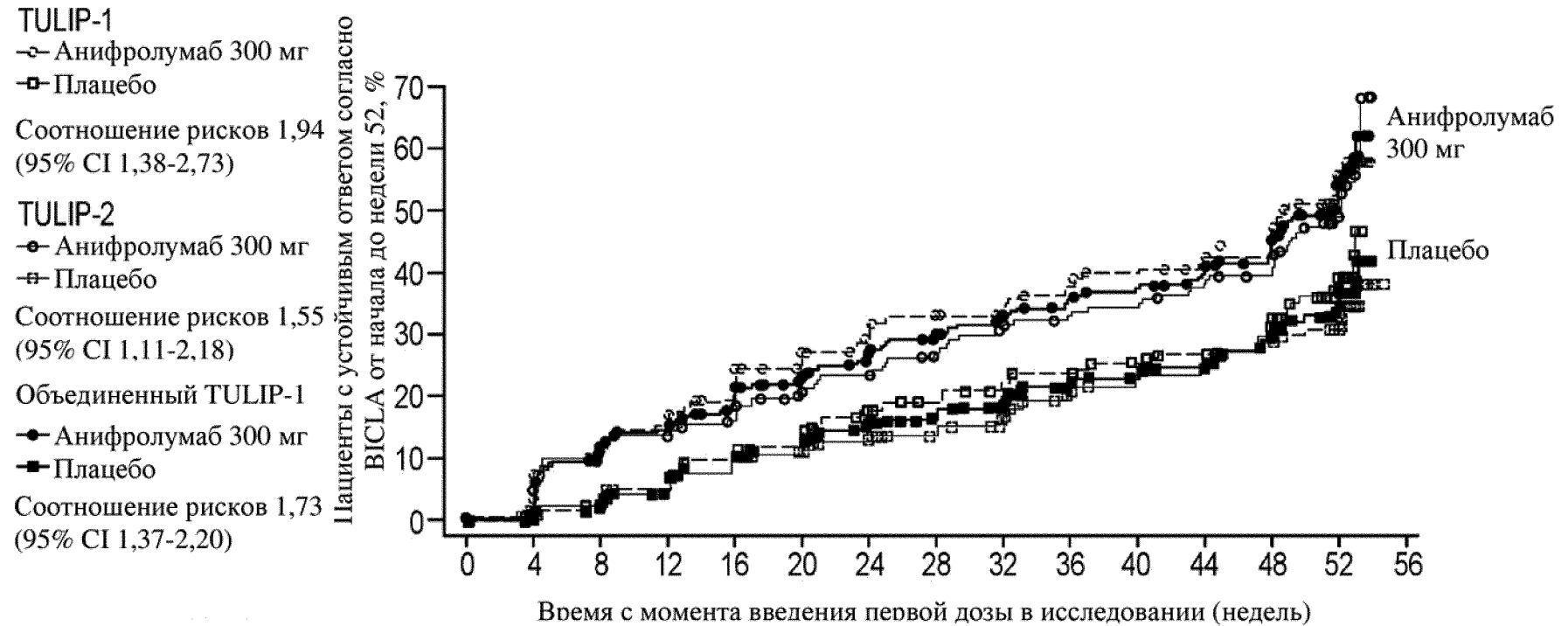
**ФИГ. 37В**

Высокий результат теста в отношении IFNGS



ФИГ. 38А**ФИГ. 38В****ФИГ. 38С****ФИГ. 38D**

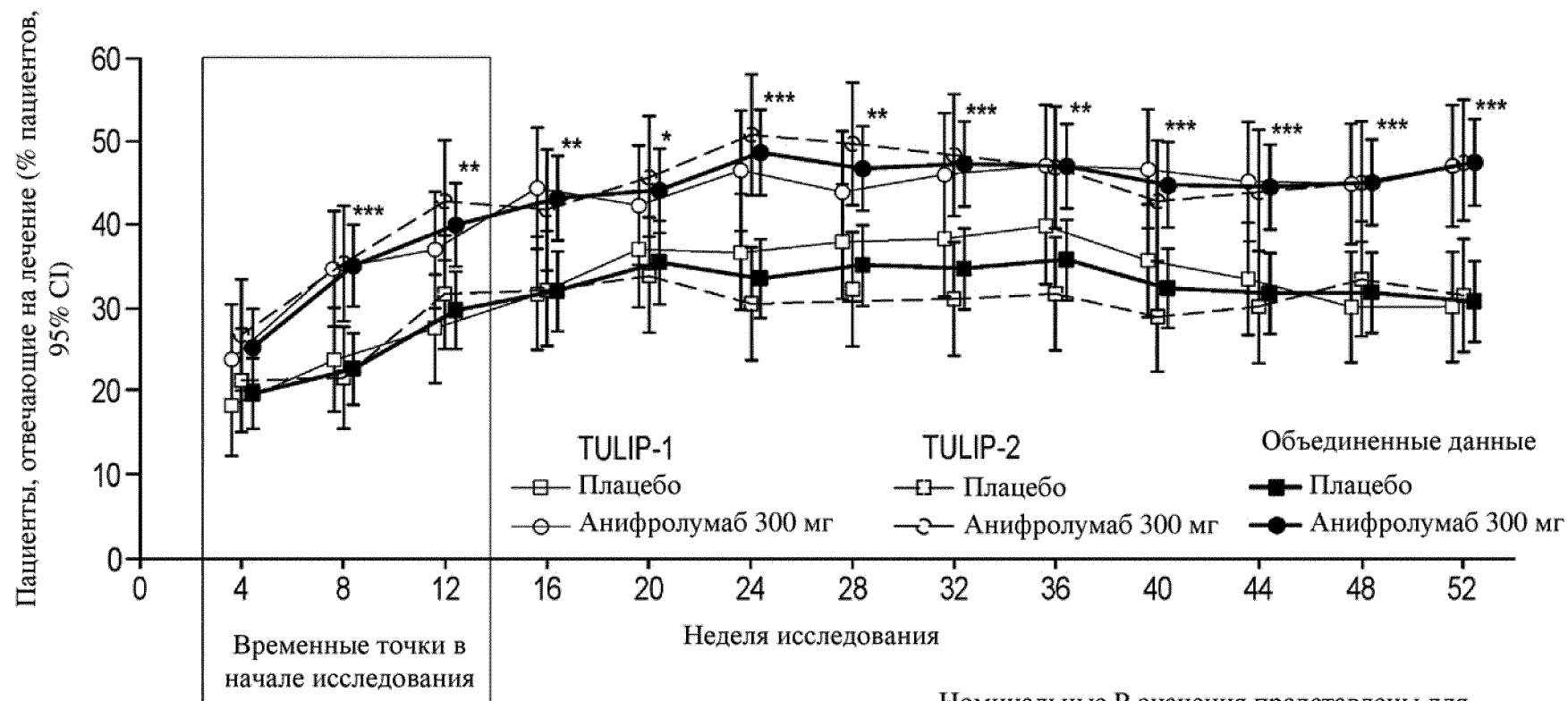
ФИГ. 39



Количество пациентов, подвергающихся риску:

TULIP-1	Анифролумаб 300 мг	180	170	152	141	128	118	108	101	98	90	85	81	74	48	0
	Плацебо	184	179	171	163	153	146	132	126	119	115	109	105	98	79	0
TULIP-2	Анифролумаб 300 мг	180	178	158	150	143	130	124	115	107	101	99	91	85	60	0
	Плацебо	182	175	170	160	146	139	132	124	119	105	99	96	85	56	0
Объединенный TULIP	Анифролумаб 300 мг	360	348	310	291	271	248	232	216	205	191	184	172	159	108	0
	Плацебо	366	354	341	323	299	285	264	250	238	220	208	201	183	135	0

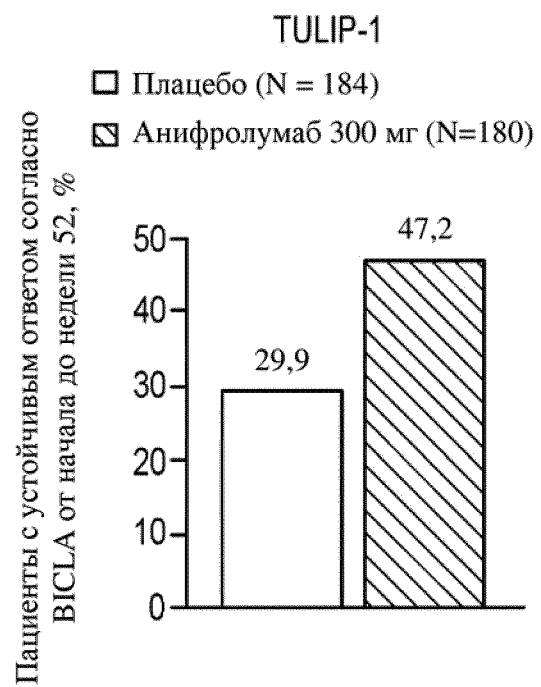
ФИГ. 40



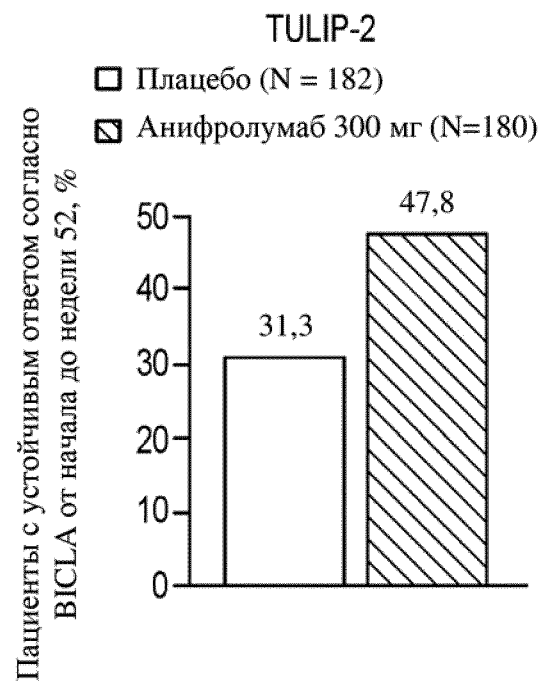
Номинальные Р-значения представлены для объединенных данных

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

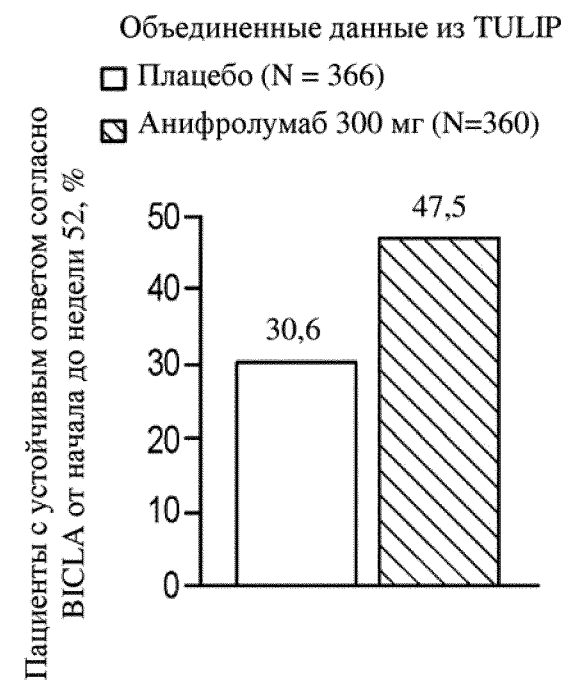
ФИГ. 41А



ФИГ. 41В



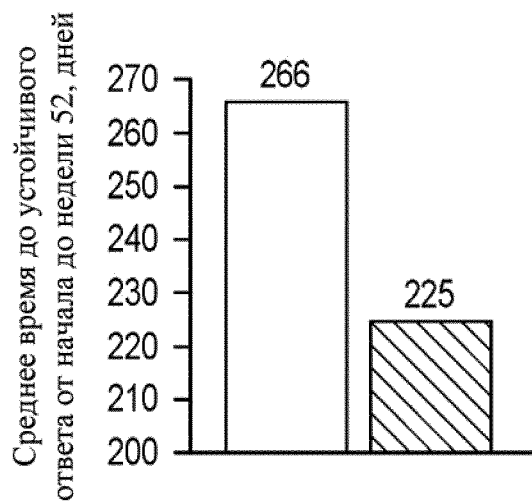
ФИГ. 41С



ФИГ. 41D

TULIP-1

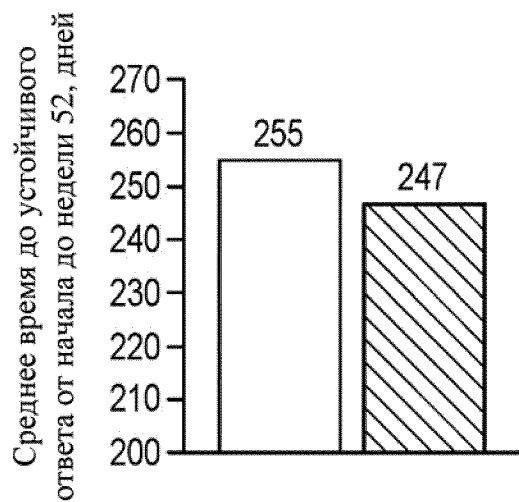
- Плацебо (N = 184)
 ▨ Анифролумаб 300 мг (N=180)



ФИГ. 41E

TULIP-2

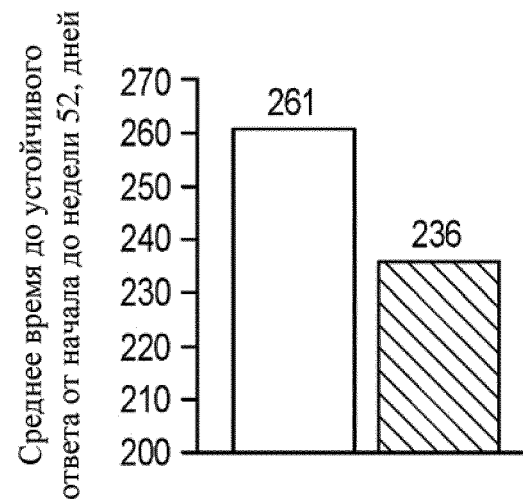
- Плацебо (N = 182)
 ▨ Анифролумаб 300 мг (N=180)



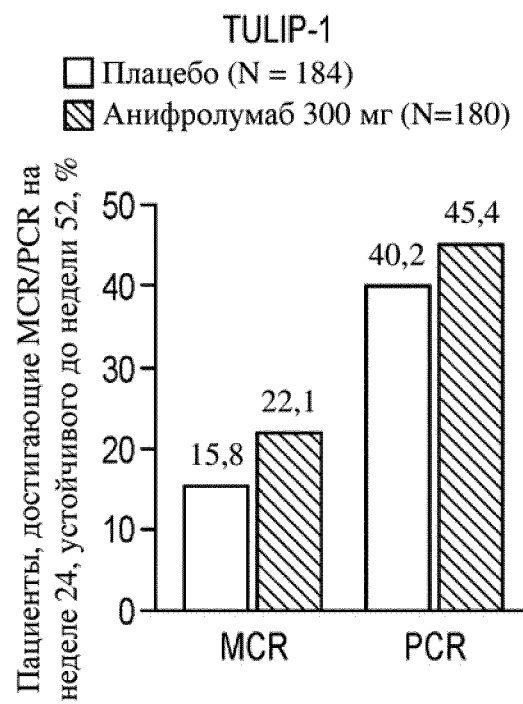
ФИГ. 41F

Объединенный показатель TULIP-1

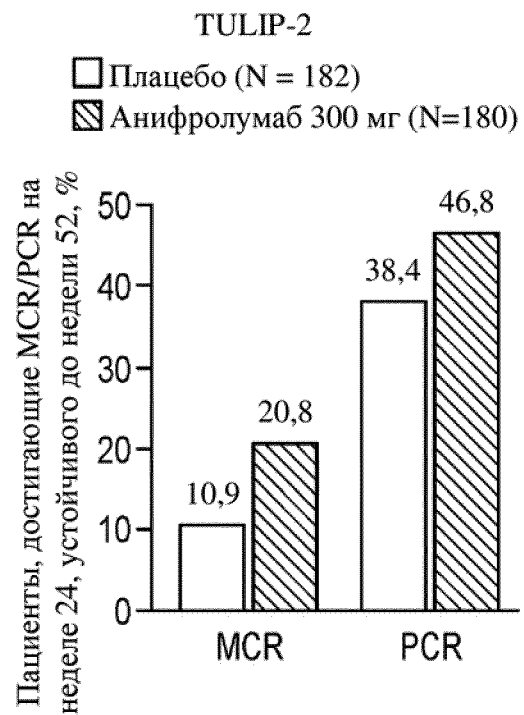
- Плацебо (N = 366)
 ▨ Анифролумаб 300 мг (N=360)



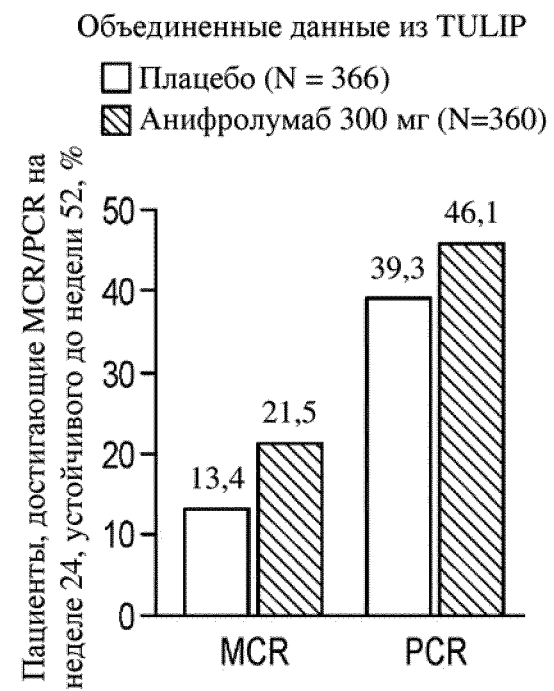
ФИГ. 42А



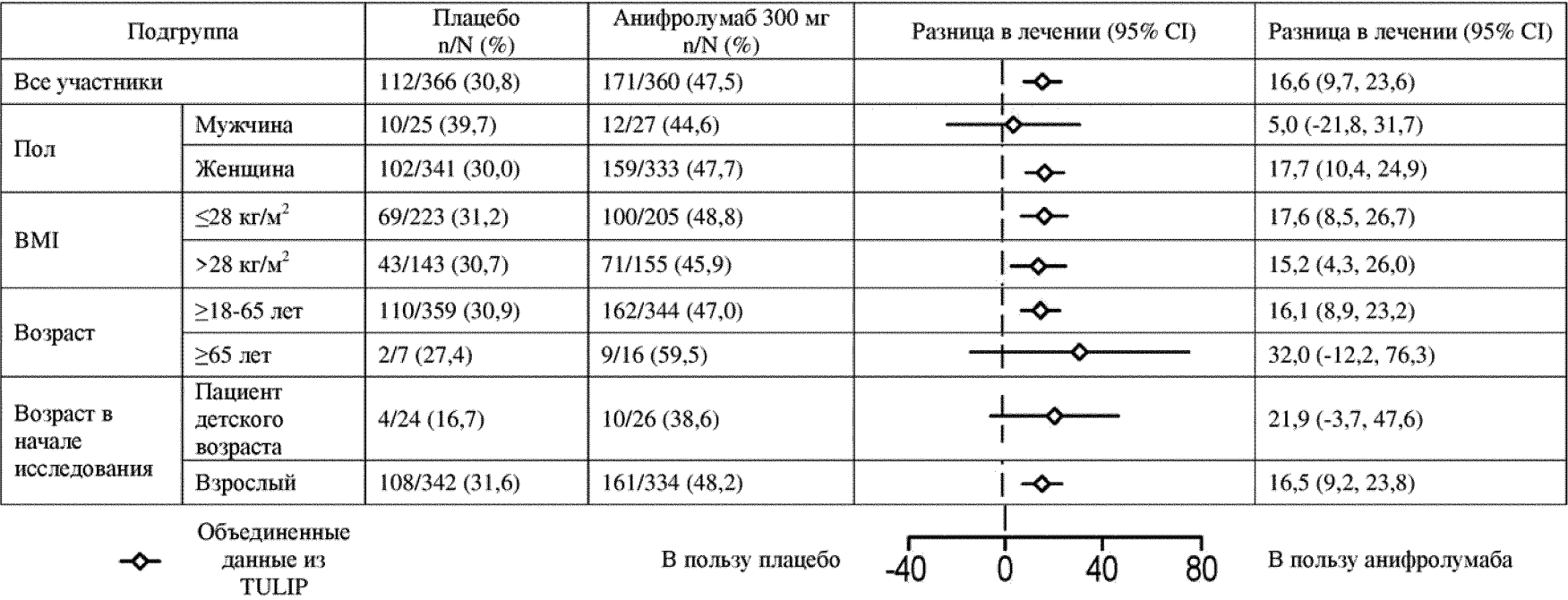
ФИГ. 42В



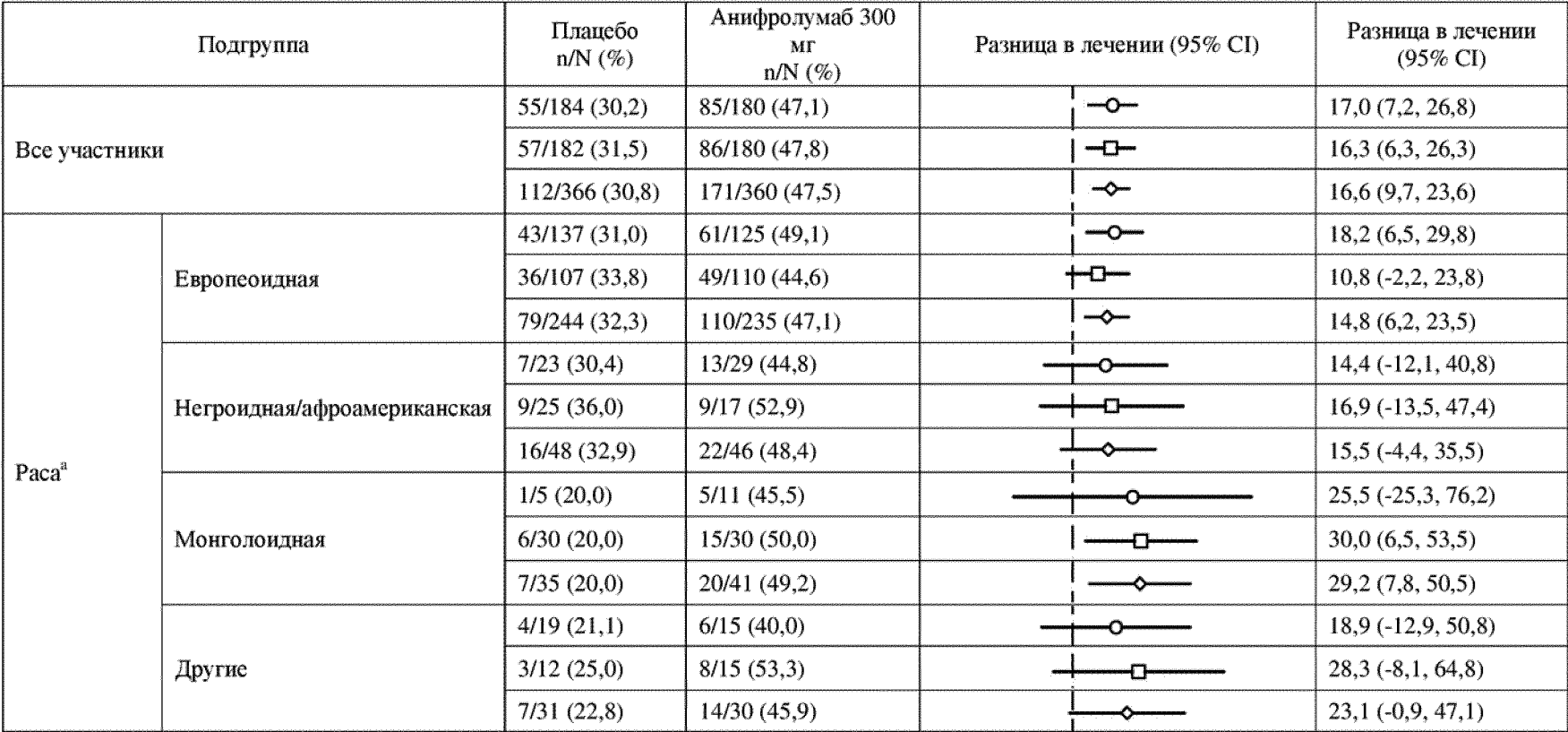
ФИГ. 42С



ФИГ. 43А



ФИГ. 43В



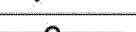
TULIP-1
 TULIP-2
 Объединенные данные из TULIP

В пользу плацебо



В пользу анифролумаба

ФИГ. 43С

Подгруппа		Плацебо n/N (%)	Анифролумаб 300 мг n/N (%)	Разница в лечении (95% CI)	Разница в лечении (95% CI)
Все участники		55/184 (30,2)	85/180 (47,1)		17,0 (7,2, 26,8)
		57/182 (31,5)	86/180 (47,8)		16,3 (6,3, 26,3)
		112/366 (30,8)	171/360 (47,5)		16,6 (9,7, 23,6)
Географический регион ^{a,b}	Азиатско- Тихоокеанский	2/6 (33,3)	5/11 (45,5)		12,1 (-36,9, 61,2)
		6/26 (23,1)	13/27 (48,1)		25,1 (-0,3, 50,5)
		8/32 (25,4)	18/38 (47,5)		22,1 (-0,4, 44,7)
	Европа	26/76 (34,7)	39/64 (60,7)		26,0 (10,1, 42,0)
		19/46 (41,3)	23/51 (45,1)		3,8 (-16,0, 23,5)
		45/122 (37,4)	62/115 (54,3)		16,9 (4,5, 29,3)
	Латинская Америка	9/25 (36,0)	14,24 (58,3)		22,3 (-5,1, 49,8)
		15/32 (46,9)	23,35 (65,7)		18,8 (-4,7, 42,3)
		24/57 (42,3)	37/59 (62,6)		20,3 (2,5, 38,2)
	США/Канада	16/72 (21,6)	25/75 (34,0)		12,4 (-2,1, 26,9)
		17/68 (25,1)	25/64 (38,7)		13,6 (-2,6, 29,8)
		33/140 (23,3)	50/139 (36,2)		13,0 (2,2, 23,8)



TULIP-1

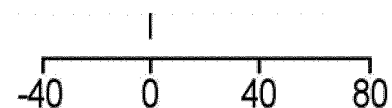


TULIP-2



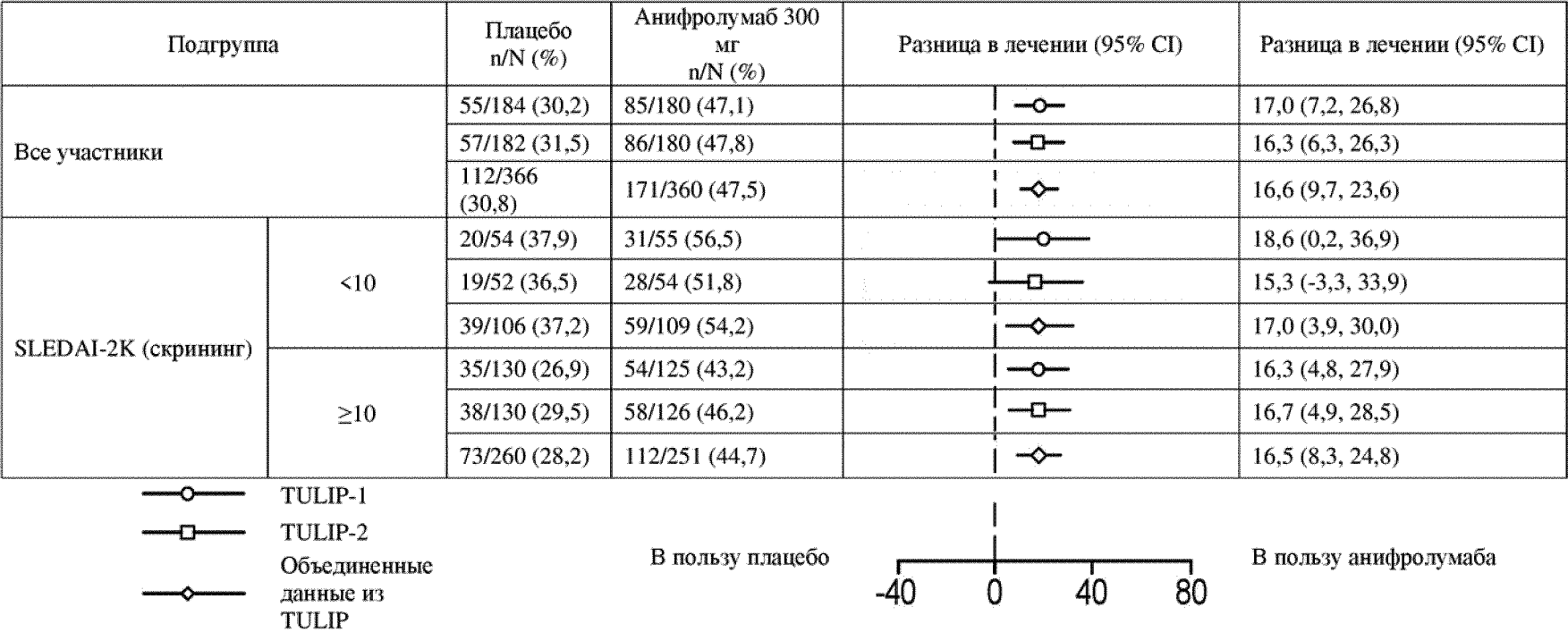
Объединенные
данные из
TULIP

В пользу плацебо

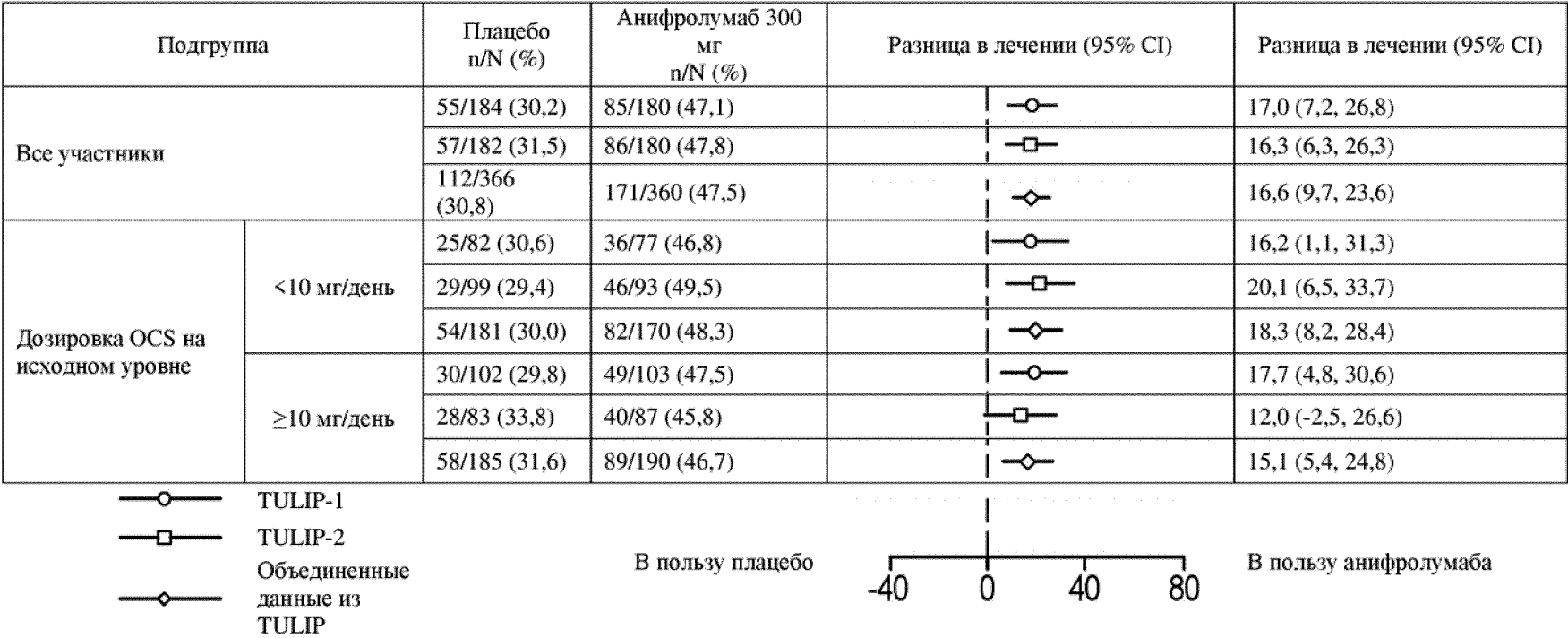


В пользу анифролумаба

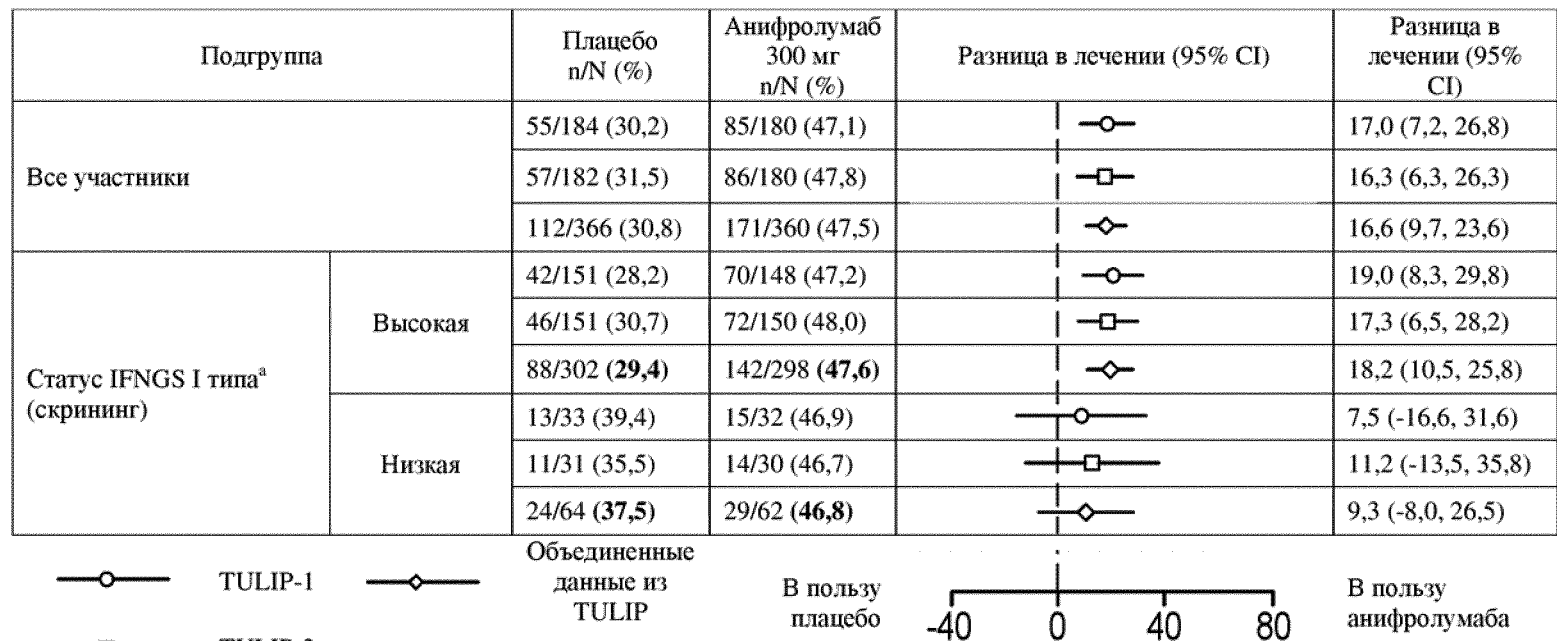
ФИГ. 44



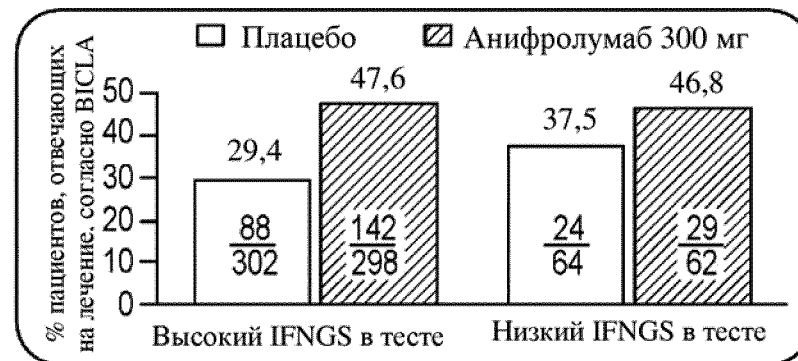
ФИГ. 45



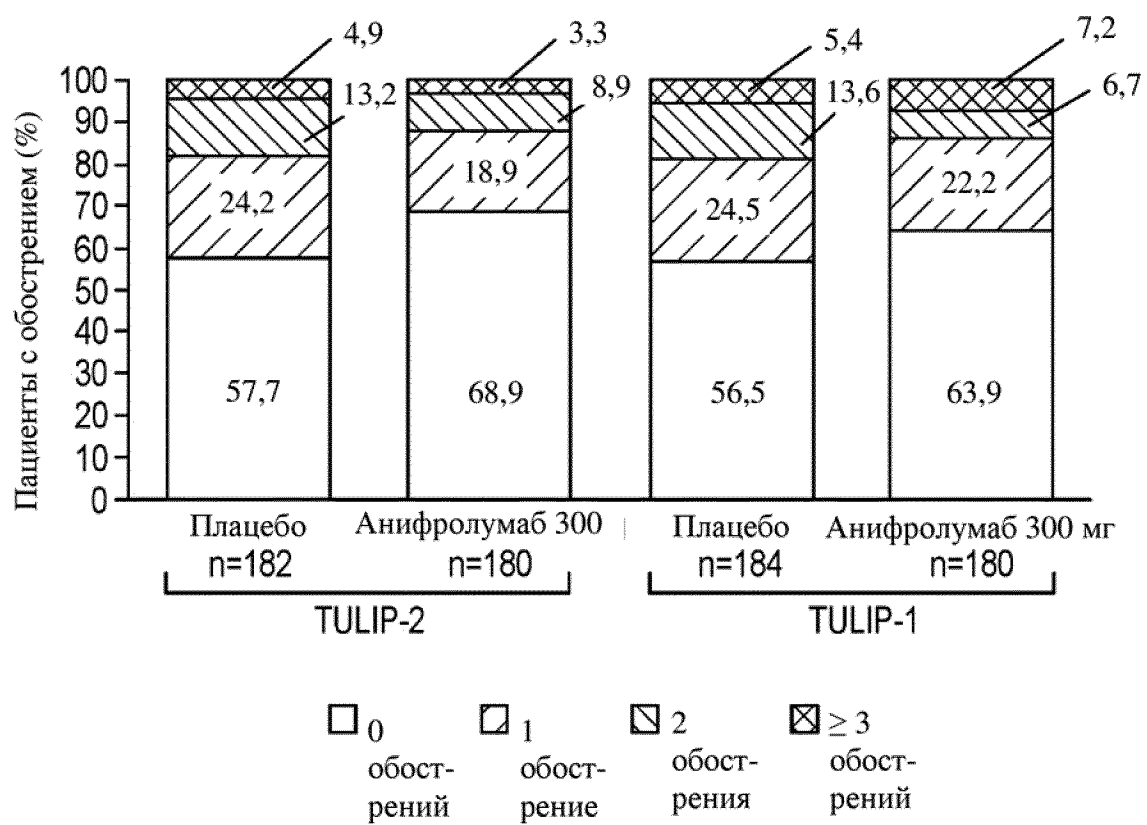
ФИГ. 46А



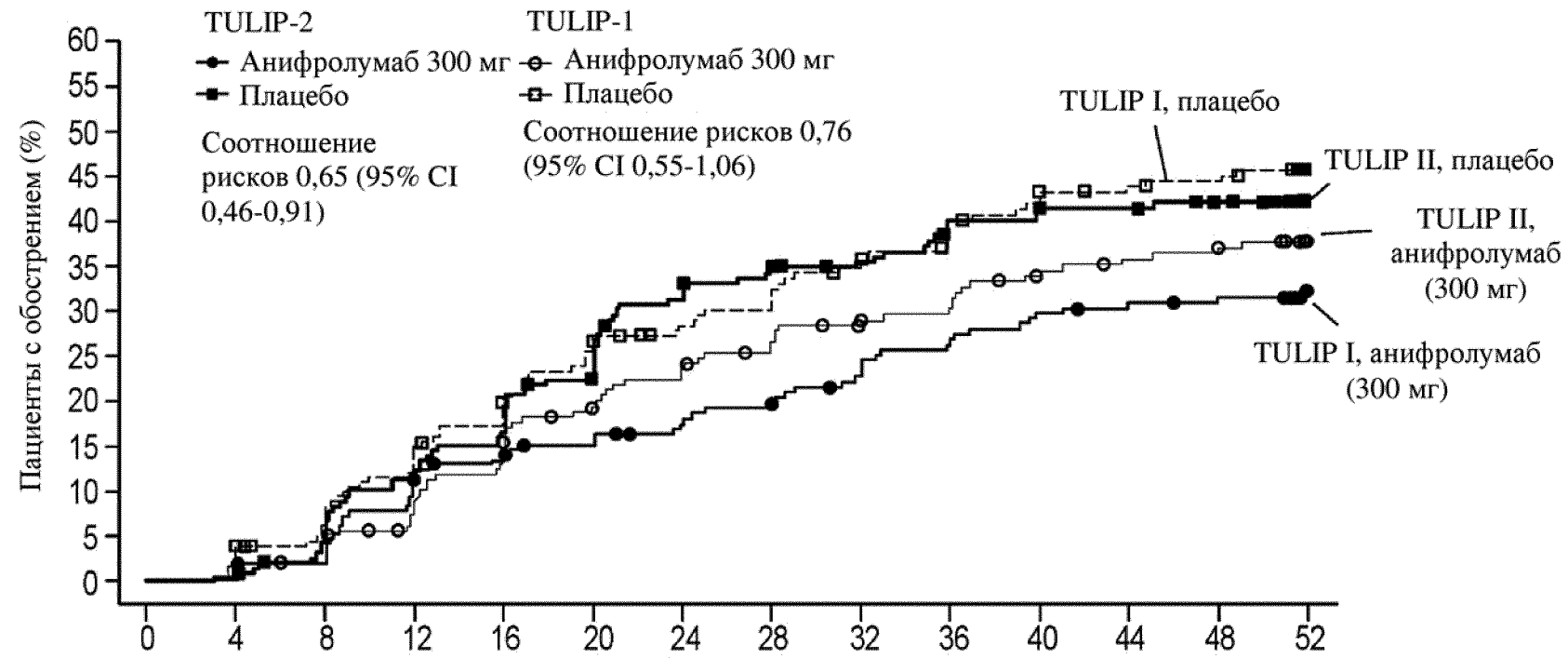
ФИГ. 46В



ФИГ. 47



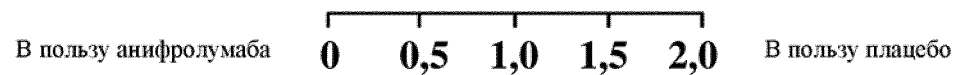
ФИГ. 48



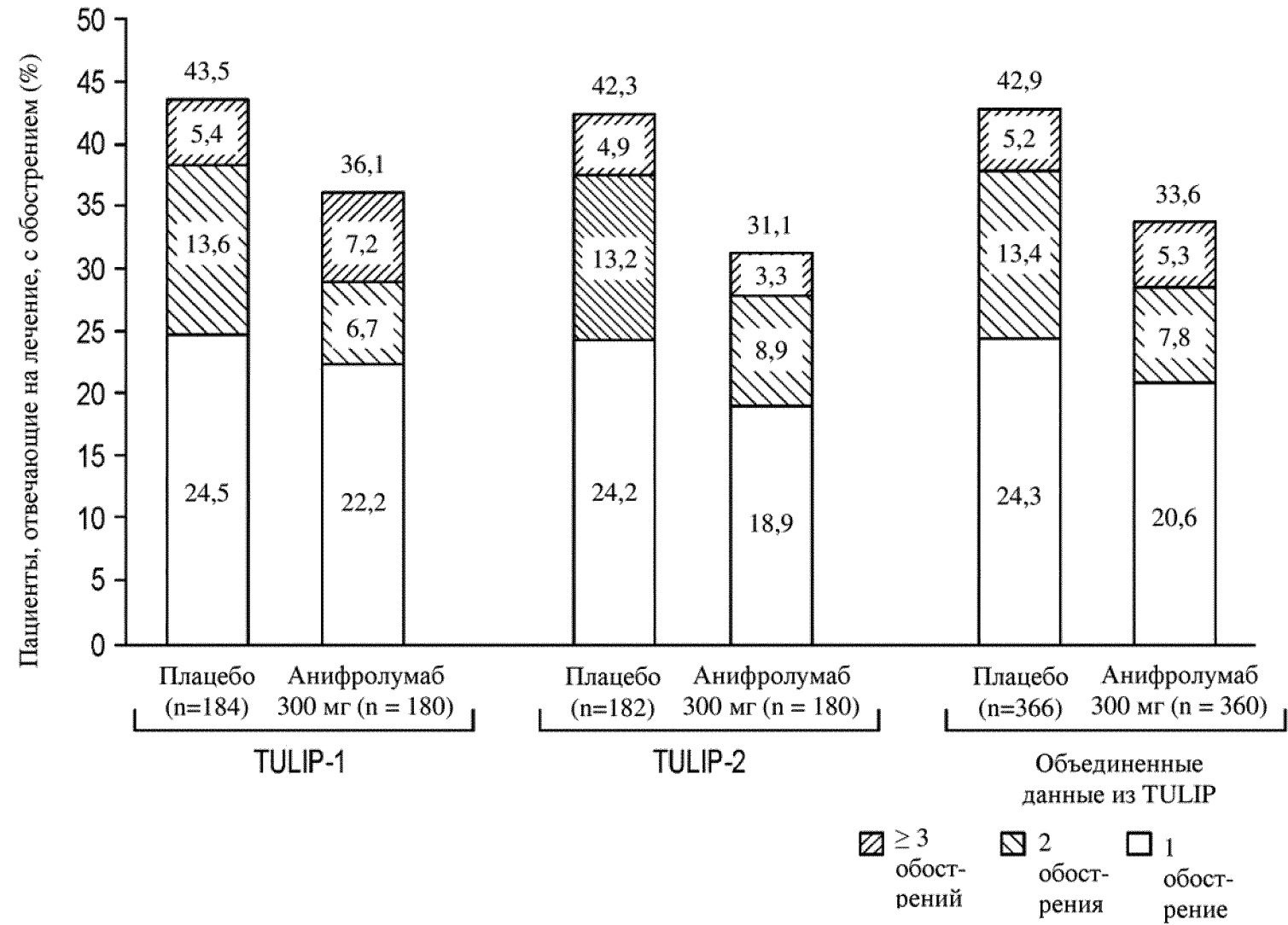
		Время с момента введения первой дозы в исследовании (недель)													
Количество пациентов, подвергающихся риску, в TULIP-2															
Анифролумаб 300 мг	180	179	175	158	153	147	141	138	130	124	118	116	114	103	
Плацебо	182	181	167	159	149	137	120	113	107	98	97	95	91	77	
Количество пациентов, подвергающихся риску, в TULIP-1															
Анифролумаб 300 мг	180	180	171	162	151	139	131	124	117	114	105	101	100	87	
Плацебо	184	181	170	159	149	132	123	120	111	103	96	91	89	70	

ФИГ. 49

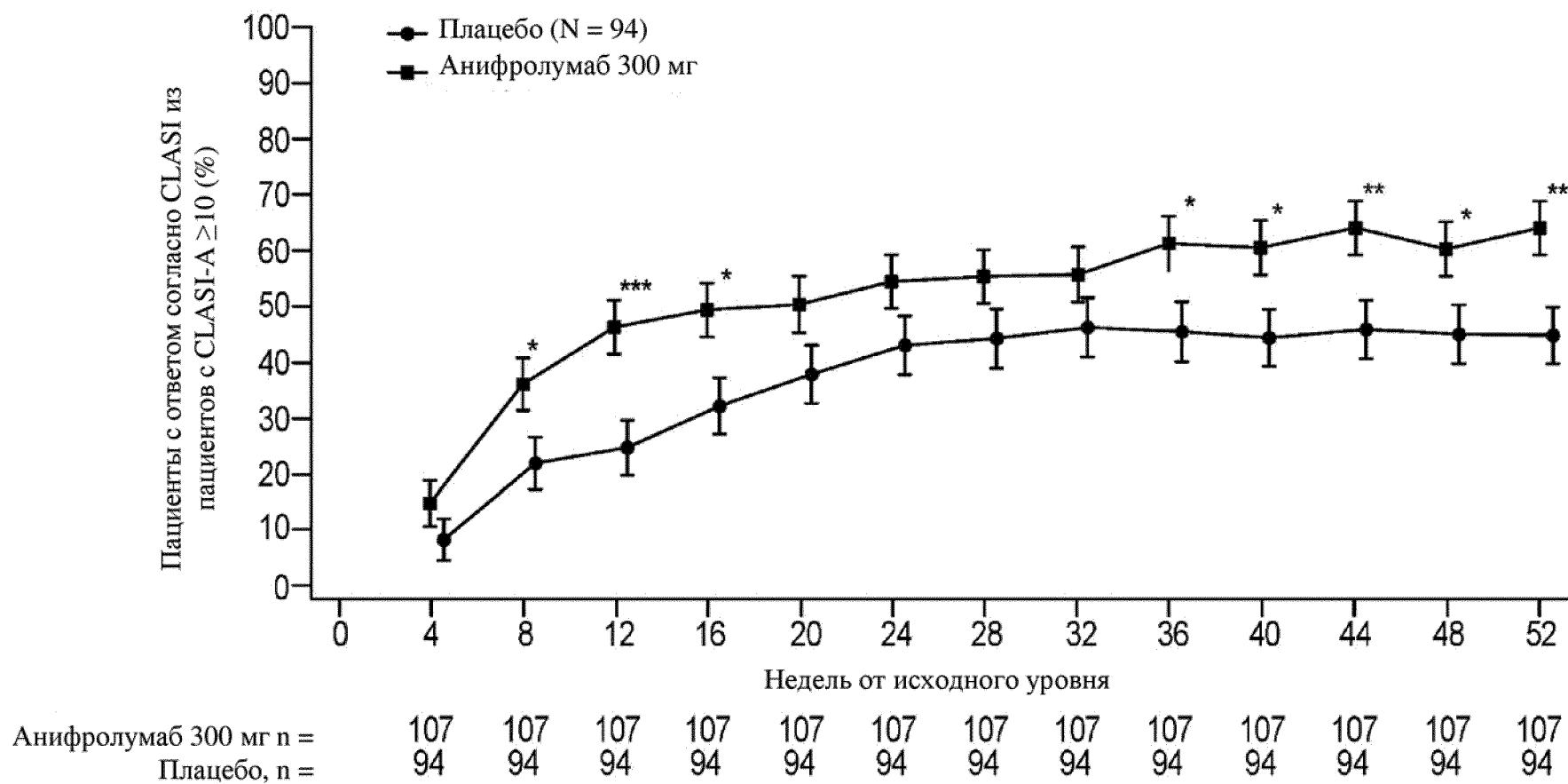
Исследование	Группа лечения	n	Общее количество обострений	Общее время последующего наблюдения (лет)	Годовая частота обострений (95% CI)	Отношение частот относительно плацебо	Отношение частот относительно плацебо (95% CI)	Номинальное Р-значение
TULIP-1	Плацебо	184	133	170,8	0,68 (0,52-0,90)		0,83 (0,61-1,15)	0,270
	Анифролумаб 300 мг	180	109	166,7	0,67 (0,43-0,76)			
TULIP-2	Плацебо	182	122	164,6	0,64 (0,47-0,86)		0,67 (0,48-0,94)	0,020
	Анифролумаб 300 мг	180	86	170,2	0,43 (0,31-0,59)			
Объединенные данные из TULIP	Плацебо	366	255	335,5	0,67 (0,55-0,82)		0,75 (0,60-0,95)	0,017
	300 мг анифролумаба	360	195	336,9	0,51 (0,41-0,62)			



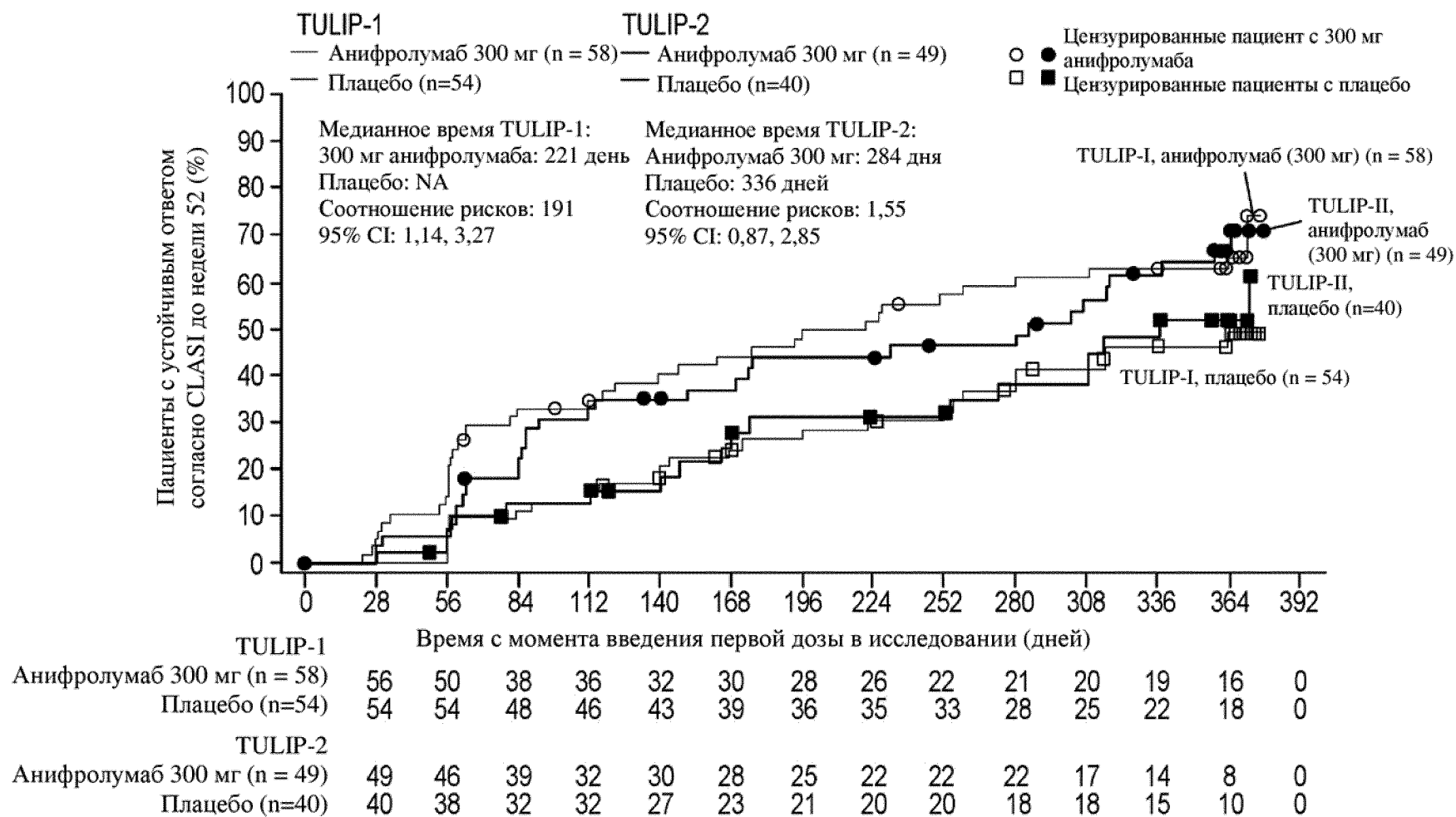
ФИГ. 50



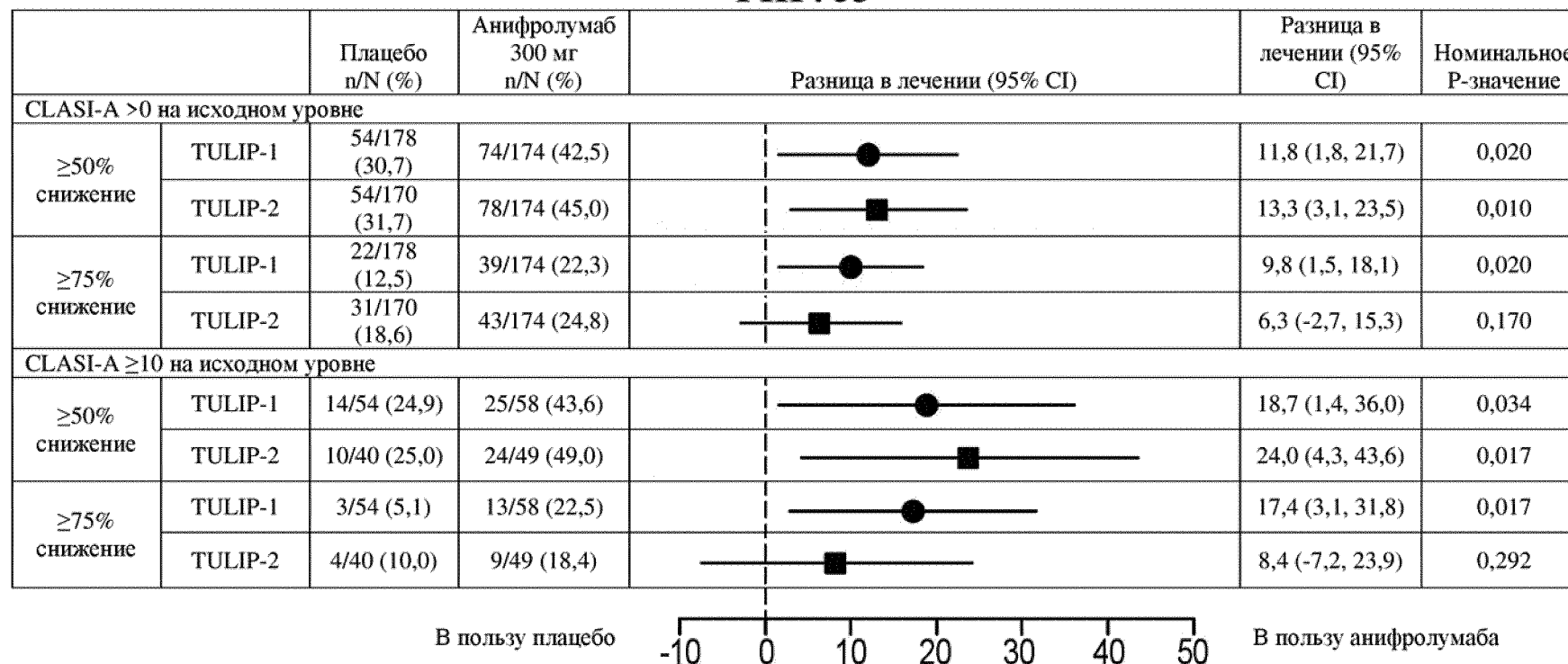
ФИГ. 51



ФИГ. 52



ФИГ. 53



CLASI: индекс распространенности и тяжести заболевания кожной красной волчанки; CLASI-A: показатель активности CLASI.

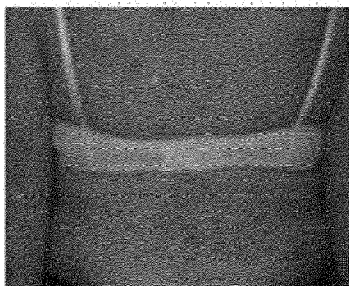
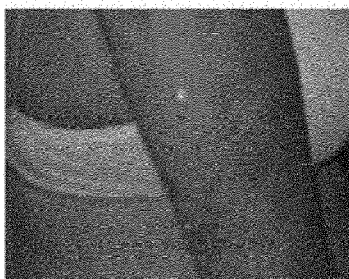
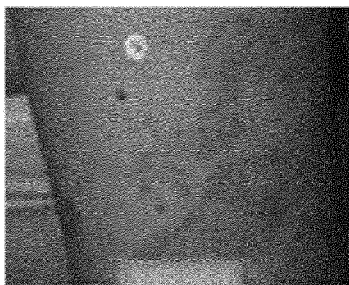
Исходный уровень определяется как последнее измерение перед рандомизацией и введение дозы исследуемого продукта в день 1.

Разница в оценках и связанные с ними значения 95% CI рассчитываются с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля.

Номинальное Р-значение представлено на основе данной модели Кохрана-Мантеля-Хензеля.

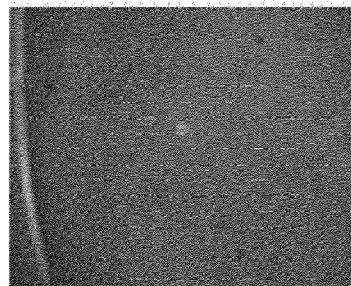
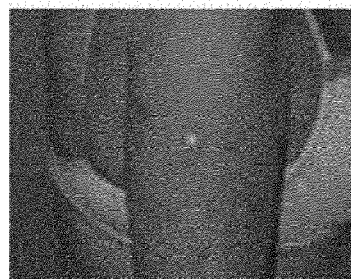
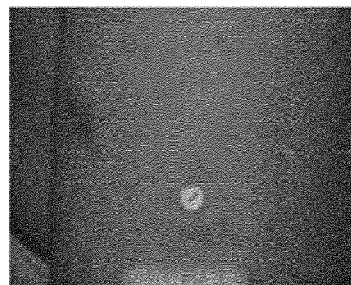
ФИГ. 54

Показатель CLASI-A: 31



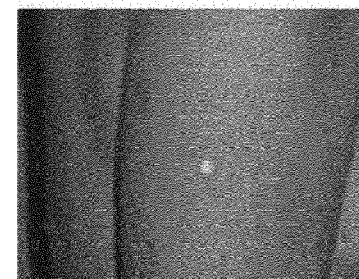
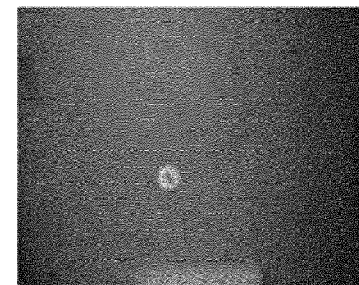
Неделя 0

Показатель CLASI-A: 12



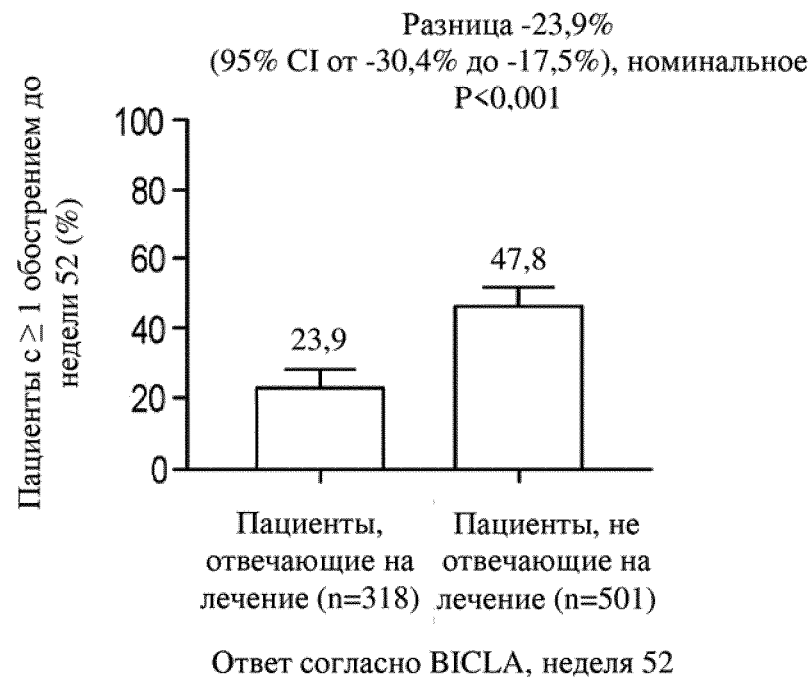
Неделя 12

Показатель CLASI-A: 5



Неделя 52

ФИГ. 55А

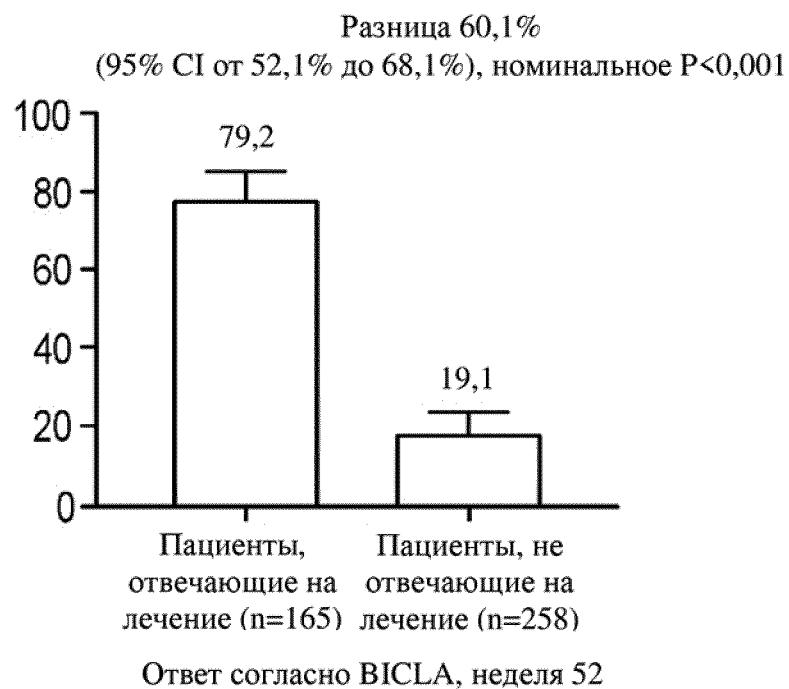


ФИГ. 55В

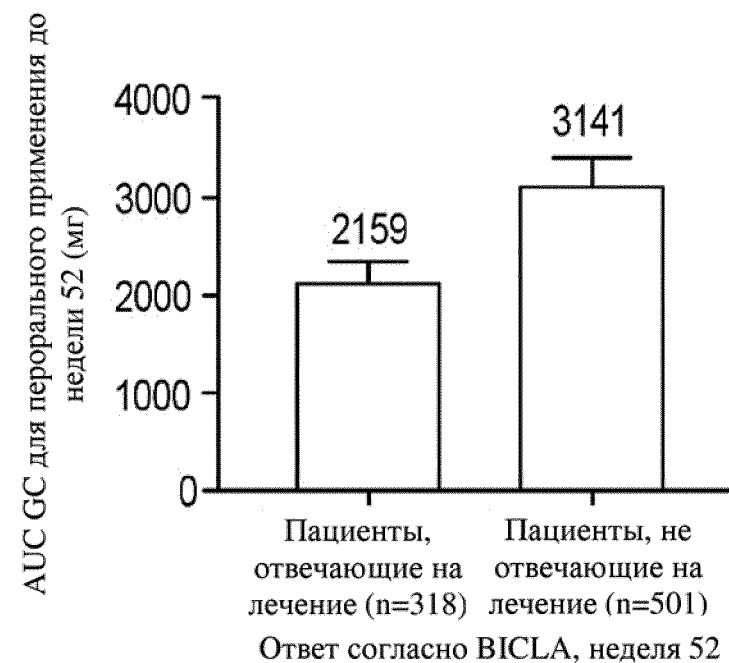


Пациенты с устойчивым снижением дозировки GC для перорального применения на неделе 52 (%)

ФИГ. 55C



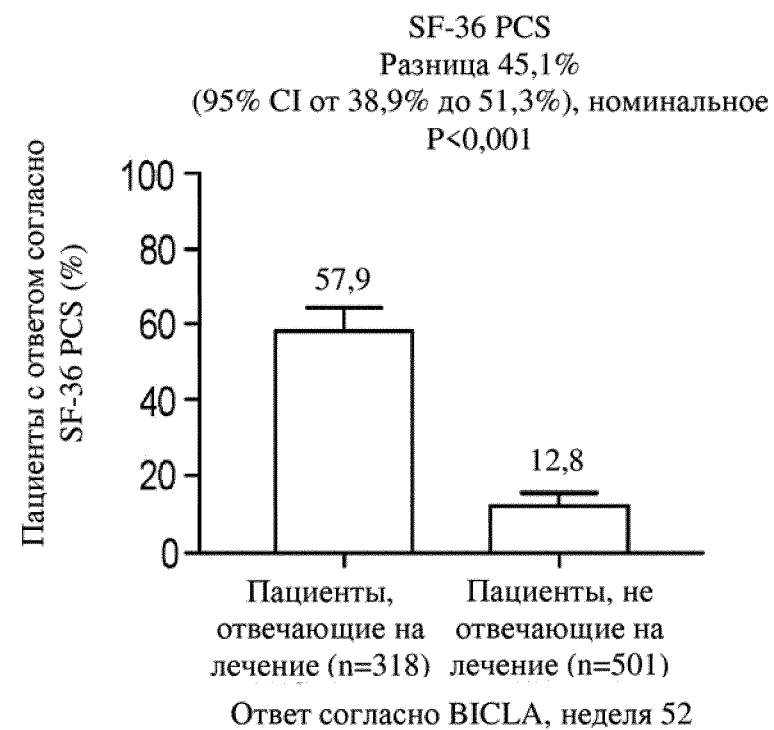
ФИГ. 55D



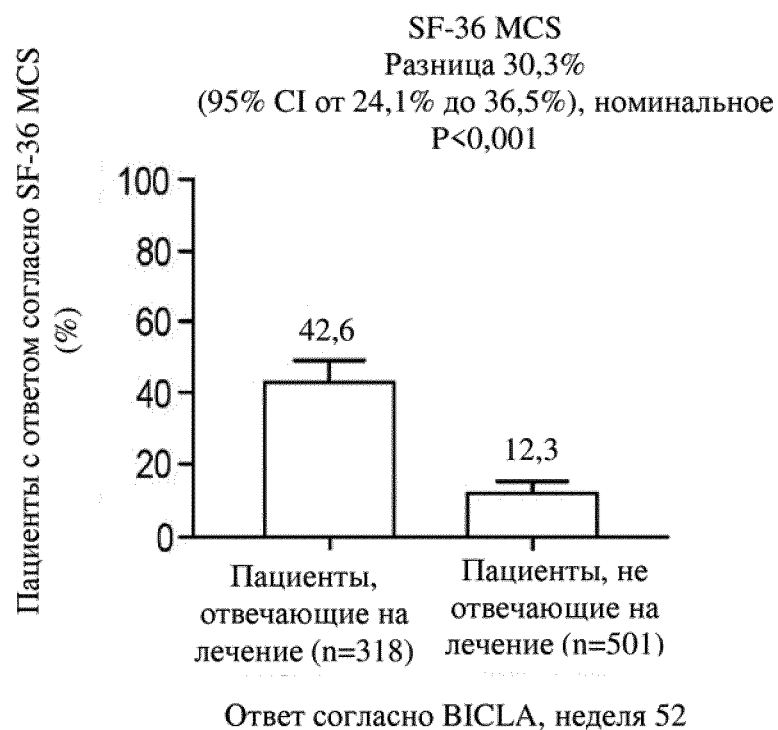
ФИГ. 56А



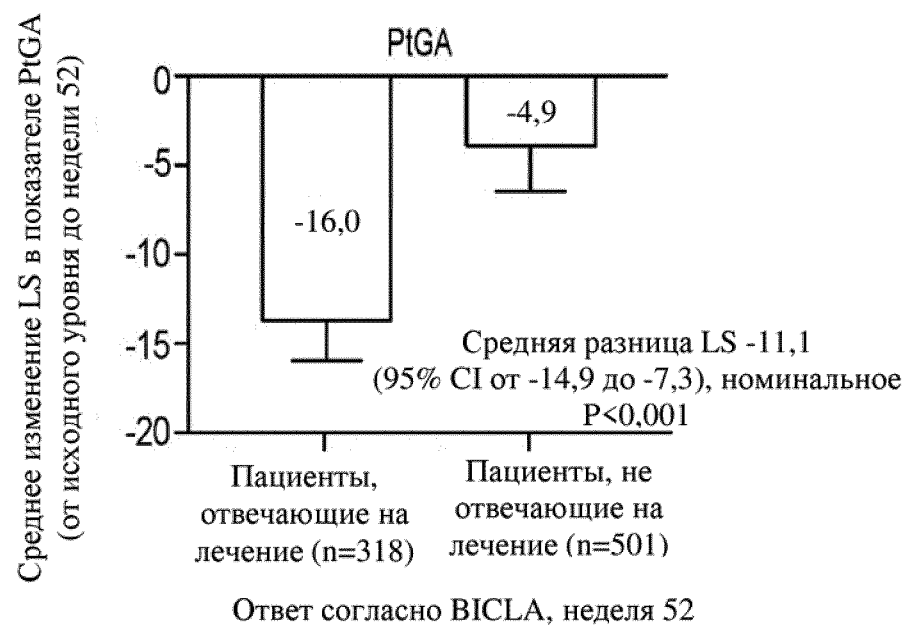
ФИГ. 56В



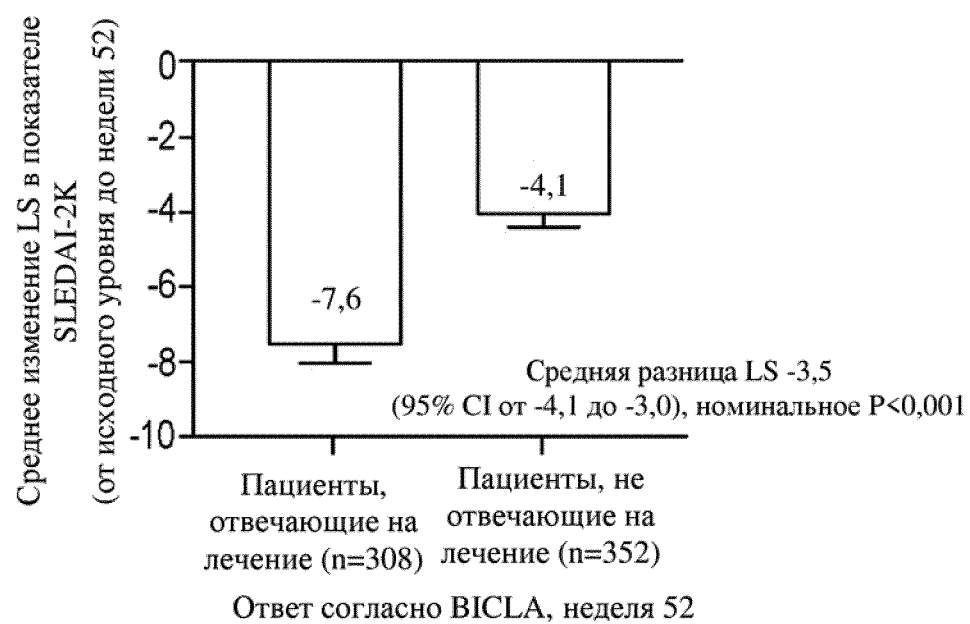
ФИГ. 56С



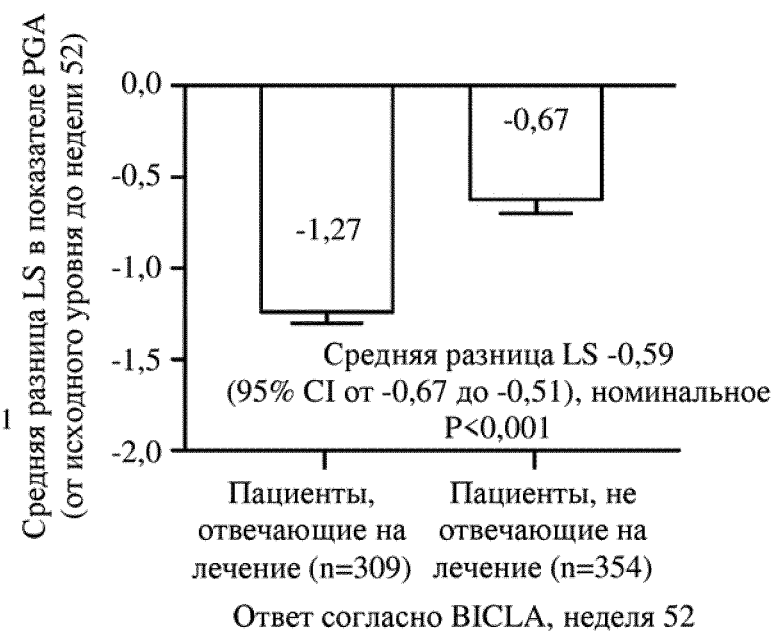
ФИГ. 56D

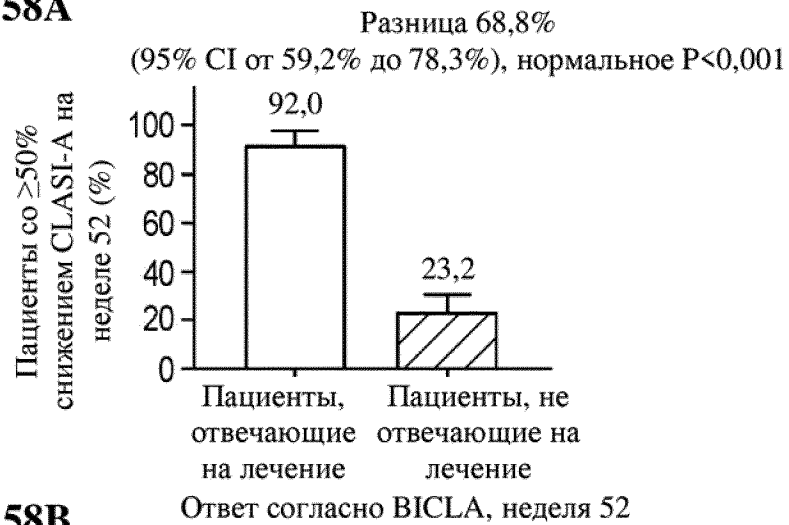
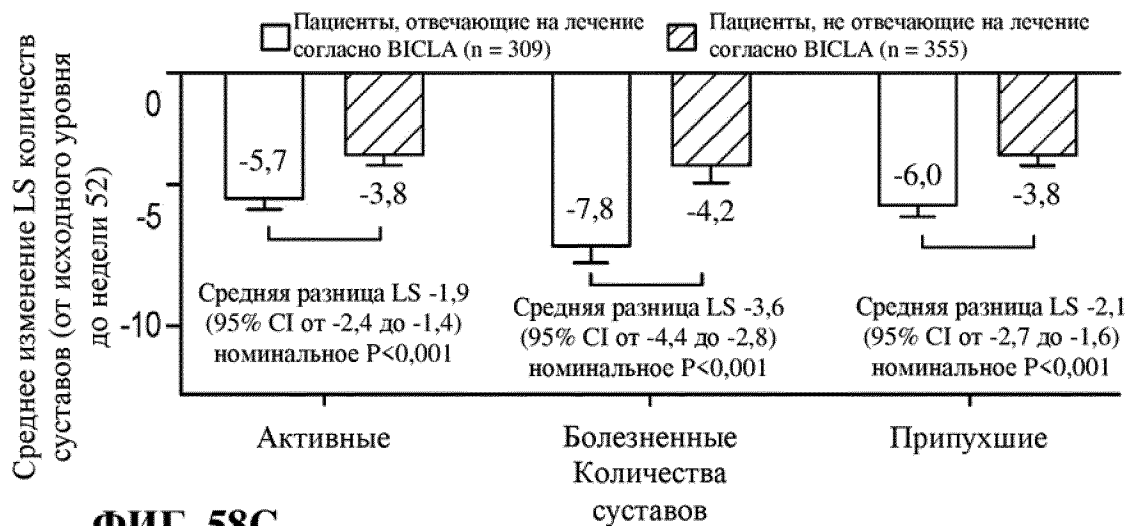
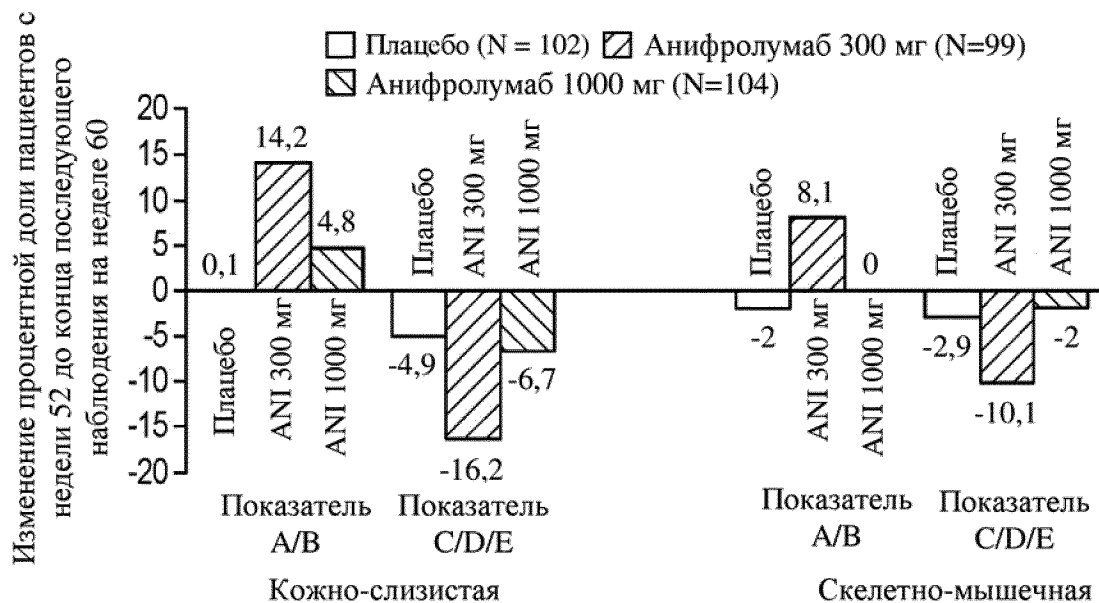


ФИГ. 57А



ФИГ. 57В



ФИГ. 58А**ФИГ. 58В****ФИГ. 58С**

ФИГ. 59А

Измерение активности заболевания		Плацебо (n=66)	Анифролумаб 300 мг (n = 84)	Анифролумаб 1000 мг (n = 73)
Показатель согласно SLEDAI-2K,	Неделя 52, среднее значение	5,9	4,3	3,8
	Неделя 60, среднее значение	5,8	5,0	4,1
	Среднее изменение (SD) ^a	-0,1 (2,4)	0,7 (3,5)	0,3 (2,3)
Показатель согласно BILAG-2004,	Неделя 52, среднее значение	8,3	6,0	5,9
	Неделя 60, среднее значение	9,1	8,5	6,6
	Среднее изменение (SD) ^a	0,8 (3,8)	2,4 (6,7)	0,7 (5,3)
Показатель активности согласно CLASI	Неделя 52, среднее значение	3,5 ^b	1,9	1,8
	Неделя 60, среднее значение	4,0 ^b	2,4	2,2
	Среднее изменение (SD) ^a	0,5 (2,3) ^b	0,4 (1,9)	0,4 (2,0)
Показатель согласно MDGA	Неделя 52, среднее значение	0,73	0,58	0,65
	Неделя 60, среднее значение	0,73	0,75	0,73
	Среднее изменение (SD) ^a	0 (0,31)	0,17 (0,54)	0,08 (0,39)
Количество активных суставов	Неделя 52, среднее значение	2,8 ^b	2,3	1,7
	Неделя 60, среднее значение	3,2 ^b	3,3	2,4
	Среднее изменение (SD) ^a	0,4 (3,9) ^b	1,0 (4,9)	0,7 (3,5)

ФИГ. 59В

	Плацебо (n=67)	Анифролумаб 300 мг (n = 85)	Анифролумаб 1000 мг (n = 75)
Пациенты с >1 обострением, n(%)	2 (3,0)	15 (17,6)	7 (8,2)
Число обострений на пациента, n(%)			
0	65 (97,0)	70 (82,4)	68 (90,7)
1	1 (1,5)	14 (16,5)	7 (9,3)
2	1 (1,5)	1 (1,2)	0 (0)
Годовая частота обострений на пациента, среднее значение (SD)	0,292 (1,771)	1,188 (2,687)	0,585 (1,841)

SD, стандартное отклонение