

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392853 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.16

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.22

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 37/06* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)  
*A61M 5/00* (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ КОЖНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

(31) 63/178,750

(32) 2021.04.23

(33) US

(86) PCT/EP2022/060669

(87) WO 2022/223770 2022.10.27

(71) Заявитель:  
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Изобретатель:

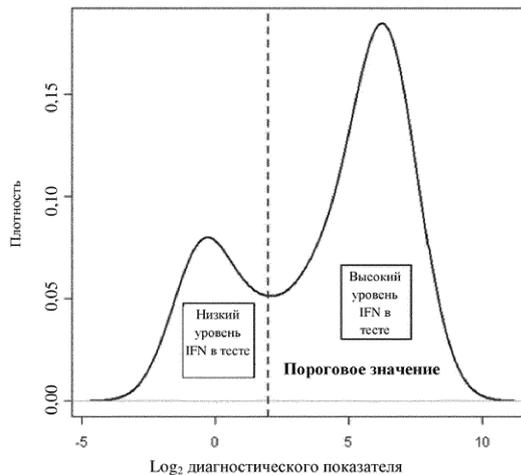
Стрейчер Кэти (US), Линдхольм  
Катарина (SE), Чиа Уэнь Линь,  
Туммала Раджендра, Роскос Лорин  
(US), Альмквист Йоахим, Рус Томас  
(SE), Меррилл Джоан, Верт Виктория  
(US)

(74) Представитель:

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

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

Распределение показателей транскриптов IFN



A1

202392853

202392853

A1

## Лечение кожной красной волчанки

### 1. ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Кожная красная волчанка (CLE) представляет собой редкое хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание кожи, обусловленное интерфероном 1 типа (IFN), которое может возникать само по себе или как часть более широкого диагноза системной красной волчанки (SLE). Наиболее обычно применяемыми вариантами лечения являются кортикостероиды для местного применения, но приверженность к лечению снижается с течением времени, и при продолжении применения имеют место побочные эффекты<sup>1</sup>.

[0002] При CLE гораздо больше, чем при SLE, вовлечена кожа. CLE может быть частью спектра SLE или представлять собой явление отдельно без системных признаков. В случае представления собой части SLE CLE может претерпевать обострения в отсутствие какого-либо другого системного ухудшения или может быть частью полиорганного обострения<sup>2</sup>.

[0003] Белимумаб представляет собой моноклональное антитело, которое обеспечивает снижение выживаемости В-лимфоцитов путем блокирования связывания растворимого стимулятора В-лимфоцитов человека (BLyS) с его В-клеточными рецепторами. Белимумаб одобрен FDA и EMA для лечения SLE, но не для лечения CLE. В действительности, медицинских препаратов для CLE не было одобрено на протяжении 50 лет, что подчеркивает существенную неудовлетворенную медицинскую необходимость в новых видах лечения со специфическими к заболеванию механизмами действия, которые обеспечивают снижение общей активности заболевания со снижением при этом также обострений и риска долговременного повреждения кожи.

[0004] Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое нацеливается на субъединицу 1 рецептора IFN I типа<sup>3</sup>. В двух рандомизированных контролируемых испытаниях фазы 3 (TULIP-1 и TULIP-2) продемонстрировано, что анифролумаб может обеспечивать терапевтическую пользу среди клинических конечных точек и хорошо переносится пациентами с SLE от умеренной до тяжелой степени. Безопасность и эффективность ингибитора рецептора IFN I типа у пациентов с CLE ранее не предполагались.

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

### 2. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0006]** Настоящее изобретение относится к улучшенному лечению кожной красной волчанки (CLE). Настоящее изобретение, в частности, относится к способу лечения CLE у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1) субъекту, где способ обеспечивает снижение активности заболевания CLE у субъекта. Настоящее изобретение поддерживается, среди прочего, данными, представленными в данном документе впервые, в результате двух многоцентровых многонациональных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний фазы III (NCT02446899 и NCT02962960), демонстрирующими, что ингибитор IFNAR1 (анифролумаб) лечит сыпь у пациентов с CLE от умеренной до тяжелой степени (т. е. характеризующейся показателем согласно CLASI, составляющим 10 или больше) в течение не более 4 недель.

**[0007]** Настоящее изобретение дополнительно относится к единичной дозе анифролумаба, подходящей для применения в способе лечения CLE у субъекта, в частности, посредством подкожного введения.

### **3. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

**ФИГ. 1. Распределение для показателя IFN**

**ФИГ. 2. Последующее наблюдение MUSE**

**[0008]** **ФИГ. 2А:** пациентам необходимо было завершить 12-недельный период последующего наблюдения, и при этом визиты проводили каждые 4 недели ( $\pm 7$  дней) после введения последней исследуемой дозы. **ФИГ. 2В:** нейтрализация IFNGS – изменение коэффициента нейтрализации IFNGS I типа с 21 геном от начала испытания MUSE до конца последующего наблюдения (неделя 60). От недели 52 до недели 60 экспрессия IFNGS повышалась быстрее в группе, получавшей 300 мг анифролумаба, по сравнению с группой, получавшей 1000 мг.

**ФИГ. 3. Эффективность в испытании MUSE**

**[0009]** **Фиг. 3А:** измерения активности заболевания в конечной точке испытания эффективности MUSE (неделя 52) и в конце последующего наблюдения (неделя 60). От недели 52 до конца периода последующего наблюдения (неделя 60) средние общие показатели SLEDAI-2K увеличивались у пациентов, прекративших прием анифролумаба в дозах 300 мг и 1000 мг, но не для группы плацебо. Аналогичная тенденция наблюдалась в средних общих показателях BILAG-2004 у пациентов, прекративших прием анифролумаба в дозе 300 мг, по сравнению с плацебо. Средние показатели CLASI немного увеличивались от недели 52 до недели 60 в группах анифролумаба 300 мг, 1000 мг и группе плацебо. Активность заболевания, измеренная с применением показателя согласно MDGA,

повышалась между недель 52 и недель 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. 3В:** число обострений от конечной точки испытания эффективности MUSE (неделя 52) до конца последующего наблюдения (неделя 60). Больше пациентов, прекративших лечение анифролумабом в дозе 300 или 1000 мг, имели 1 обострение или больше BILAG от недели 52 до недели 60 по сравнению с плацебо.

***ФИГ. 4. Эффективность в категории для оценки органов в отношении кожи и слизистых оболочек***

**[0010]** Изменение в процентных значениях пациентов с показателями BILAG-2004 A/B и C/D/E в категории кожи и слизистых оболочек от конечной точки испытания эффективности MUSE (неделя 52) до конца последующего наблюдения (неделя 60). Кожно-слизистая система (слева) 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. Ухудшение было наиболее частым в категории кожи и слизистых оболочек у пациентов, прекративших прием анифролумаба, со сдвигом в процентных значениях показателей пациентов от BILAG-2004 C/D/E к A/B.

***ФИГ. 5. Исходные демографические данные пациентов, характеристики заболевания и лекарственные препараты для лечения волчанки***

**[0011]** В группах анифролумаба и плацебо у большинства пациентов показатель BILAG A в категориях для оценки органов составлял 1 или больше или отсутствовал для пункта A и составлял 2 или больше для пункта B.

***ФИГ. 6. Исходные показатели в категориях для оценки органов***

**[0012]** Исходные показатели вовлечения органов согласно BILAG-2004 (**ФИГ. 6А**) и SLEDAI-2К (**ФИГ. 6В**) и в категориях для оценки органов согласно BILAG-2004 (**ФИГ. 6С**). P<sub>b</sub> = плацебо; ANI = анифролумаб. Наиболее частыми категориями поражаемых органов на исходном уровне были категория кожи и слизистых оболочек, скелетно-мышечная и иммунологическая категории. Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС)/нейропсихиатрической и почечной области были относительно редкими на исходном уровне как для BILAG-2004, так и для SLEDAI-2К вследствие исключения пациентов с тяжелым активным волчаночным нефритом или тяжелыми активными проявлениями со стороны ЦНС. Вовлечение категории для оценки органов на исходном

уровне, оцененное с помощью BILAG-2004 и SLEDAI-2K, было сходным между группами лечения.

**ФИГ. 7. Пациенты, ответившие на лечение, согласно BILAG-2004 в неделю 52 по категориям для оценки органов в TULIP-1 и TULIP-2**

**[0013]** В неделю 52 у большего числа пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, по сравнению с плацебо были улучшения в показателях согласно BILAG-2004 для категории кожи и слизистых оболочек и скелетно-мышечной категорий. Улучшения также наблюдались в большей части менее часто затрагиваемых категорий.

**ФИГ. 8. Обострения в неделю 52 за счет постоянного снижения дозы OCS у пациентов с исходной дозой OCS, составляющей 10 мг/сутки или больше, в TULIP-1 и TULIP-2**

**[0014]** BILAG, Британская группа по оценке волчанки; OCS, кортикостероид для перорального применения; SLEDAI, индекс активности заболевания SLE. Поддерживаемое снижение дозы OCS определяли как дозу OCS, составляющую 7,5 мг/сутки или меньше, достигаемую к неделе 40 и сохраняющуюся до недели 52. OCS описываются как “преднизон или эквивалент”. OCS, вводимый при необходимости, не учитывается в расчете суточной дозы. Обострения определяли как показатели 1 или больше для новой категории BILAG-2004 А или 2 или больше для новой категории BILAG-2004 В по сравнению с предыдущим визитом. Рандомизация в TULIP-1 и TULIP-2 была стратифицирована по дозе OCS (меньше 10 по сравнению с 10 мг/сутки или больше), показателю SLEDAI-2K (меньше 10 по сравнению с 10 или больше) и профилю экспрессии генов интерферона I типа (высокая по сравнению с низкой).

**ФИГ. 9. Эффективность анифролумаба при сыпи**

**[0015]** **ФИГ. 9А:** пациенты с регрессией нарушений, определяемой согласно SLEDAI-2K. В целом, у большего количества пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, по сравнению с плацебо достигалась полная регрессия сыпи, определяемая согласно SLEDAI-2K. **ФИГ. 9В:** пациенты с уменьшением степени проявления сыпи, определяемым согласно BILAG. Более чувствительное измерение BILAG, для которого было необходимо улучшение, составляющее 1 степень или больше, продемонстрировало преимущество анифролумаба над плацебо в отношении сыпи (различия 15,5%, номинальное значение  $P < 0,001$ ); результаты были сопоставимы в подгруппе с высоким показателем в тесте в отношении IFNGS. **ФИГ. 9С:** пациенты с улучшением показателя mCLASI, составляющим 50% или больше, по сравнению с исходным уровнем до недели 52 (mCLASI больше 0 на исходном уровне). Улучшения на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем до недели 52, определенные с помощью mCLASI, у пациентов с

исходными показателями активности согласно mCLASI, составляющие  $> 0$ , чаще наблюдали при применении анифролумаба по сравнению с плацебо. Данные объединяли из испытаний TULIP-1 и TULIP-2. Регрессию нарушений определяли как: компонент в виде сыпи согласно SLEDAI-2K = 0 (пациенты с компонентом в виде сыпи согласно SLEDAI-2K = 2 на исходном уровне); компонент в виде артрита согласно SLEDAI-2K = 0 (пациенты с компонентом в виде артрита согласно SLEDAI-2k = 4 на исходном уровне); улучшение определяли как: сыпь согласно BILAG, изменение исходного показателя A для кожно-слизистой системы на B, C или D или изменение исходного показателя B на C или D. mCLASI определяли как активные части CLASI, которые описывают кожную эритему, шелушение/гипертрофию и воспаление кожи головы. BILAG, Британская группа по оценке волчанки; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящейся под контролем интерферона; mCLASI, модифицированный индекс распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки; SLEDAI-2K, индекс активности заболевания системной красной волчанки, 2000.

***ФИГ. 10. Вовлечение категории для оценки органов на исходном уровне, оцененное с применением BILAG-2004 и SLEDAI-2K***

[0016] Вовлечение категории для оценки органов на исходном уровне, оцененное с использованием BILAG-2004 (ФИГ. 10А) и SLEDAI-2K (ФИГ. 10В) было сходным среди групп лечения. BILAG-2004: Британская группа по оценке волчанки, 2004; SLEDAI-2K: индекс активности заболевания системной красной волчанки, 2000. Показатели BILAG-2004 варьируются от уровня А (тяжелое/активное заболевание) до Е (отсутствие текущего или предшествующего заболевания). Вовлечение категории для оценки органов согласно BILAG-2004 определяли как показатель А или В. Вовлечение категории для оценки органов согласно SLEDAI-2K определяли как любой показатель оценки системы органов согласно SLEDAI-2K. <sup>a</sup>За исключением лихорадки.

***ФИГ. 11. Показатели в категориях для оценки органов согласно BILAG***

[0017] Показатели в категориях для оценки органов согласно BILAG были сбалансированы между группами лечения. Показатели BILAG-2004 варьируются от уровня А (тяжелое/активное заболевание) до Е (отсутствие текущего или предшествующего заболевания). Вовлечение категории для оценки органов согласно BILAG-2004 определяли как показатель А или В. Вовлечение категории для оценки органов согласно SLEDAI-2K определяли как любой показатель оценки системы органов согласно SLEDAI-2K.

**ФИГ. 12. Тепловые карты индивидуальных показателей в категориях для оценки органов в отношении кожи и слизистых оболочек согласно ВІLAG-2004 у пациента с течением времени**

[0018] Пациенты с вовлечением категории для оценки органов в отношении кожи и слизистых оболочек ВІLAG-2004 на исходном уровне, отсортированные по исходному показателю (А или В) и показателю на неделе 52. Каждый ряд представляет отдельного пациента, а каждая колонка представляет показатель в категории для оценки органов согласно ВІLAG-2004 каждые 4 недели от недели 0 (исходный уровень) до недели 52. Цветами обозначены показатели пациента согласно ВІLAG-2004 от темно-серого (А, тяжелое/активное заболевание) до светло-серого (D, отсутствие текущего заболевания).

**ФИГ. 13. Пациенты, ответившие на лечение, согласно ВІLAG-2004 в неделю 52 по числу сдвигов показателей**

[0019] Сдвиг показателя на 1 значение представляет собой сдвиг от исходного показателя А к показателю В в неделю 52 или от исходного показателя В к показателю С в неделю 52; сдвиг показателя на 2 значения от А к С или от В к D; сдвиг показателя на 3 значения от А к D. Улучшение в отношении показателей в категориях для оценки органов согласно ВІLAG-2004 определяли как стадию ниже от показателя А или В к показателю В, С или D среди пациентов с показателем А или В на исходном уровне. Пациенты, ответившие на лечение согласно ВІLAG, являются пациентами с улучшениями по сравнению с исходным уровнем в неделю 52. \*\*P < 0,01; \*\*\*P < 0,001 (на основании подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля для сравнения частот ответа на лечение согласно ВІLAG-2004 для анифролумаба и плацебо).

**ФИГ. 14. Пациенты, отвечающие на лечение по категории для оценки органов в отношении кожи и слизистых оболочек согласно ВІLAG-2004 с течением времени**

[0020] Улучшения в пользу анифролумаба для категории кожи и слизистых оболочек ВІLAG-2004 наблюдали от недели 4 до недели 32. ВІLAG-2004: Британская группа по оценке волчанки, 2004. Пациента, отвечающего на лечение по категории для оценки органов согласно ВІLAG-2004, определяют по снижению показателя А или В на исходном уровне в неделю 52. Точки являются оценками. Оценки рассчитывают с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации, перечисленными в разделе "Способы". \*P < 0,05; \*\*P < 0,01; \*\*\*P < 0,001 (на основании подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля для сравнения анифролумаба и плацебо).

**ФИГ. 15. Пациенты, отвечающие на лечение по категории для оценки органов в отношении кожи и слизистых оболочек согласно SLEDAI-2K с течением времени**

[0021] Пациента, ответившего на лечение по категории для оценки органов согласно SLEDAI-2K, определяют по снижению показателя в категории для оценки органов в отношении кожи и слизистых оболочек на исходном уровне согласно SLEDAI-2K. Оценки рассчитывают с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации, перечисленными в разделе "Способы". \*P < 0,05; \*\*P < 0,01; \*\*\*P < 0,001 (на основании подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля для сравнения анифролумаба и плацебо).

**ФИГ. 16. Значения частоты ответа для полной регрессии, определенной согласно SLEDAI-2K**

[0022] (ФИГ. 16А), уменьшение степени проявления сыпи, определенное согласно BILAG-2004 (ФИГ. 16А), и улучшение показателя mCLASI, составляющее равное 50% или больше, относительно исходного уровня среди пациентов с показателем mCLASI больше 0 (С) в неделю 52. BILAG-2004, Британская группа по оценке волчанки, 2004; IFNGS, профиль экспрессии гена, находящейся под контролем интерферона; mCLASI, модифицированный индекс распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки; SLEDAI-2K, индекс активности системной красной волчанки, 2000. Данные объединяли из испытаний TULIP-1 и TULIP-2. Регрессия определена как показатель компонента сыпи согласно SLEDAI-2K, составляющий 0, у пациентов с показателем компонента сыпи согласно SLEDAI-2K, составляющим 2 на исходном уровне; улучшение определено как изменение исходного показателя А для кожно-слизистой системы в отношении сыпи согласно BILAG на В, С или D или изменение исходного показателя В на С или D. mCLASI определяли как активные части CLASI, которые описывают кожную эритему, шелушение/гипертрофию и воспаление кожи головы.

**ФИГ. 17. Значения частоты ответа для полной регрессии сыпи, определенной согласно SLEDAI-2K**

[0023] Значения частоты ответа для регрессии сыпи, определенной согласно SLEDAI-2K, от исходного уровня до недели 52 у всех пациентов (ФИГ. 17А), пациентов с высоким показателем IFNGS (ФИГ. 17А) и низким показателем IFNGS (ФИГ. 17А). IFNGS, профиль экспрессии генов, находящейся под контролем интерферона; SLEDAI-2K, индекс активности заболевания системной красной волчанки, 2000. Данные объединяли из испытаний TULIP-1 и TULIP-2. Регрессию определяли как показатель компонента сыпи

согласно SLEDAI-2K, составляющий 0, у пациентов с показателем компонента сыпи согласно SLEDAI-2K, составляющим 2, на исходном уровне.

**ФИГ. 18. Значения частоты ответа для уменьшения степени проявления сыпи, определенного согласно BILAG-2004**

**[0024]** Значения частоты ответа для уменьшения степени проявления сыпи, определенного согласно BILAG-2004, от исходного уровня до недели 52 у всех пациентов (**ФИГ. 18А**), пациентов с высоким показателем IFNGS (**ФИГ. 18А**) и низким показателем IFNGS (**ФИГ. 18А**). BILAG-2004, Британская группа по оценке волчанки, 2004; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящейся под контролем интерферона. Данные объединяли из испытаний TULIP-1 и TULIP-2. Улучшение определяли как изменения исходного показателя А для сыпи согласно BILAG в отношении кожи и слизистых оболочек на В, С или D или изменение исходного показателя В на С или D.

**ФИГ. 19. Значения частоты ответа для улучшения показателя mCLASI, составляющего 50% или больше, от исходного уровня до недели**

**[0025]** Значения частоты ответа для улучшения показателя mCLASI, составляющего 50% или больше, от исходного уровня до недели 52 у всех пациентов (**ФИГ. 19А**), пациентов с высоким показателем FNGS (**ФИГ. 19В**) и с низким показателем IFNGS (**ФИГ. 19С**) с показателем mCLASI больше 0 на исходном уровне

**ФИГ. 20. Процентные значения пациентов, которые достигли снижения, составляющего 50% или больше, согласно CLASI-A по сравнению с исходным уровнем с течением времени, и количество опухших и болезненных суставов на исходном уровне с течением времени**

**[0026]** CLASI ответ определяют как снижение показателя CLASI-A на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем для пациентов со показателем CLASI-A 10 или больше на исходном уровне. Точки являются оценками. Оценки рассчитывают с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации, перечисленными в разделе "Способы". \*P < 0,05; \*\*P < 0,01; \*\*\*P < 0,001 (на основании подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля для сравнения анифролумаба и плацебо).

**ФИГ. 21. Профили зависимости средней концентрации анифролумаба в сыворотке крови от времени**

**[0027]** **ФИГ. 21А:** исследование MI-CP180 у SSc – профили зависимости средней концентрации анифролумаба в сыворотке крови от времени после однократной дозы для введения IV. Данные представлены в виде +/- SD. Средние данные ниже LLOQ не нанесены на график. IV, внутривенный; LLOQ, нижний предел количественного определения; MEDI

546, анифролумаб; n, число пациентов в подгруппе; SSc, системный склероз. **ФИГ. 21В:** исследование 06 у здоровых добровольцев – профили зависимости средней концентрации анифролумаба в сыворотке крови от времени после однократной дозы для введения SC и IV. Образцы с фактическим временем сбора, отклоняющимся от номинального времени сбора на больше 10%, исключали из расчета среднего значения. IV, внутривенный; N, число субъектов; SC, подкожный.

**ФИГ. 22. Исследование 1013 (MUSE), схема исследования и результаты эффективности (20)**

[0028] **ФИГ. 22А:** схема исследования фазы II анифролумаба для введения SC с участием пациентов с SLE. В исследовании 08 (NCT02962960) оценивали эффект двух доз анифролумаба каждые две недели. **ФИГ. 22В:** средняя концентрация анифролумаба в сыворотке крови в течение времени. **ФИГ. 22С:** нейтрализация анифролумаба в отношении профиля экспрессии генов, находящейся под контролем IFN I типа.

**ФИГ. 23. Рассчитанное медианное соотношение AUC (SC/IV)**

[0029] **ФИГ. 23А:** рассчитанное медианное соотношение AUC (SC/IV) на протяжении недель 0-52 для различных доз для введения SC. Рассчитанное медианное соотношение AUC (SC/IV), основанное на расчетной биологической доступности из исследования 06, на протяжении недель 0-52, где доза для подкожного введения составляет 75 мг (знак +), 90 мг (незакрашенные квадраты), 105 мг (круги), 120 мг (треугольники) или 135 мг (закрашенные квадраты). В данном случае дозу для подкожного введения вводят один раз каждые 7 дней (QW); дозу IV вводят один раз каждые 4 недели (Q4W) в дозе, составляющей 300 мг. На основании AUC обе дозы и 90 и 105 мг QW для введения SC, по видимому, сходны с 300 мг IV. **ФИГ. 23В:** рассчитанное медианное соотношение AUC (SC/IV) для доз 90 мг и 105 мг QW для введения SC. Рассчитанное медианное соотношение AUC (SC/IV), основанное на расчетной биологической доступности, являющейся на ~7% ниже, чем биологическая доступность, рассчитанная по данным исследования 06, на протяжении недель 0-52, где доза для подкожного введения представляет собой 90 мг QW для введения SC или 105 мг для введения SC.

**ФИГ. 24. Концентрация анифролумаба с течением времени при разных дозах**

[0030] **ФИГ. 24А:** график, демонстрирующий (рассчитанные) остаточные концентрации анифролумаба в плазме крови пациента, которому вводили (i) 105 мг анифролумаба подкожно один раз каждые 7 дней (прямая линия); (ii) 300 мг анифролумаба внутривенно один раз каждые 4 недели (нижняя пунктирная линия) или (ii) 1000 мг анифролумаба внутривенно один раз каждые 4 недели (верхняя пунктирная линия).

Затемненная область представляет собой область между 5-ым и 95-ым процентилями для дозы 300 мг Q4W для введения IV. **ФИГ. 24В:** остаточная концентрация анифролумаба у субъектов со SLE с высоким показателем IFNGS. Рассчитанные остаточные концентрации анифролумаба в плазме крови у пациентов с высоким показателем IFNGS после введения следующего: (i) 300 мг IV Q4W; (ii) 90 мг SC QW; (iii) 105 мг SC QW; (iv) 135 мг SC QW; (v) 1000 мг IV Q4W. SC = подкожный. Исходя из остаточной концентрации, прогнозировали, что обе дозы, и 90 и 105 мг QW для введения SC, будут характеризоваться более высокими значениями PD-параметра, представляющего собой подавление, чем в случае 300 мг IV.

**ФИГ. 25. Положительное соотношение уровня воздействия и ответа согласно BICLA, наблюдаемое в TULIP 1 и TULIP 2 у пациентов с высоким показателем IFNGS**

[0031] **ФИГ. 25А:** TULIP I, в случае плацебо, 150 мг и 300 мг анифролумаба. **ФИГ. 25В:** TULIP II, в случае плацебо и 300 мг.

**ФИГ. 26. Ответ согласно BICLA в зависимости от дозы**

[0032] **ФИГ. 26А:** кривая зависимости ответа от дозы для вероятности соответствия критериям ответа согласно BICLA (у пациентов с высоким показателем IFNGS) в зависимости от  $C_{ave}$  анифролумаба в течение 52 недель, демонстрирующая прогнозируемое среднее значение (серая линия) и 95% доверительный интервал (CI) (заштрихованная область). Пациенты сгруппированы по дозе (150 мг, n=62; 300 мг, n=242; и 1000 мг). **ФИГ. 26В:** Прогнозируемые PK и эффективность для разных доз для введения SC. Вероятность соответствия BICLA (у пациентов с высоким показателем IFNGS) в случае доз для подкожного введения раз в неделю, начиная со 105 мг и до 150 мг. Предпосылки для получения данных включают отсутствие случаев задержки/прекращения введения дозы.

**ФИГ. 27. Значения  $C_{trough}$  после инъекции в бедро по сравнению с инъекцией в живот**

[0033] **ФИГ. 27А:** 150 мг Q2W для введения SC. **ФИГ. 27В:** 300 мг Q2W для введения SC.

**ФИГ. 28. Прогнозирование воздействия на основании 81-87% биологической доступности и предварительного PK-моделирования.**

[0034] Соотношение средней  $C_{ave}$  анифролумаба, прогнозируемое для доз 90-150 мг QW для введения SC и 300 мг Q4W на основании предварительного моделирования PK и допущений в отношении биологической доступности.

**ФИГ. 29.** *C<sub>ave</sub> анифролумаба в течение 52 недель у пациентов с высоким показателем IFNGS для разных доз для введения SC и IV*

[0035] **ФИГ. 29А:** 105 мг QW для введения SC. **ФИГ. 29В:** 120 мг QW для введения SC. **ФИГ. 29С:** Перекрывание с 1000 мг Q4W для введения IV.

**ФИГ. 30.** *Соотношение медианной C<sub>ave</sub> QW для введения SC к 300 мг Q4W для введения IV*

[0036] **ФИГ. 30А:** допущена биологическая доступность 81%. **ФИГ. 30В:** допущена биологическая доступность 70%.

**ФИГ. 31.** *Средняя концентрация анифролумаба относительно частоты возникновения опоясывающего герпеса*

[0037] Частота возникновения опоясывающего герпеса (%) у пациентов в исследовании 1013, получающих плацебо, 300 мг IV анифролумаба или 1000 мг IV анифролумаба.

**ФИГ. 32.** *Устройство для доставки*

[0038] Анифролумаб вводят с помощью устройства для инъекций [1] [9], такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (**ФИГ. 32А**) или автоинъектор (AI) (**ФИГ. 32В**).

**ФИГ. 33.** *Автоинъектор*

[0039] Автоинъектор для введения анифролумаба или его функционального варианта в разобранном виде (**ФИГ. 33А**), собранный (**ФИГ. 33В**) и заполненный лекарственным веществом (**ФИГ. 33С**).

**ФИГ. 34.** *Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями*

[0040] Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (APFS) для анифролумаба или его функционального варианта. Первичная трубка показана в собранной форме (**ФИГ. 34А**) и в разобранном виде (**ФИГ. 34В**). APFS с его дополнительными компонентами показан в собранной форме (**ФИГ. 34С**) и в разобранном виде **ФИГ. 34D**).

**ФИГ. 35.** *Упаковка для устройства для доставки*

## 4. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### 4.1. Способ лечения кожной красной волчанки (CLE)

[0041] Настоящее изобретение относится к способу лечения кожной красной волчанки (CLE) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1) субъекту, где способ обеспечивает снижение активности заболевания CLE у субъекта.

**[0042]** Снижение активности заболевания CLE у субъекта может предусматривать снижение степени проявления сыпи у пациента по сравнению с состоянием до лечения. Снижение активности заболевания CLE у субъекта может предусматривать разрешение в отношении сыпи у пациента. Снижение активности заболевания CLE может предусматривать уменьшение степени проявления сыпи на 50% или больше по сравнению с состоянием до лечения. Снижение активности заболевания CLE может предусматривать уменьшение степени проявления сыпи на 50% или больше по сравнению с состоянием до лечения, оцененное с помощью mCLASI. Перед лечением субъект может характеризоваться показателем согласно CLASI или mCLASI, составляющим 6 или больше или 10 или больше перед лечением. Снижение активности CLE может быть достигнуто к неделе 4 лечения. Ингибитор IFNAR1 может снижать стимулируемую интерфероном экспрессию генов в коже.

#### **4.2. Ингибитор IFNAR1**

**[0043]** “Ингибитор рецептора интерферона I типа” относится к молекуле, которая является антагонистической в отношении рецептора лигандов, относящихся к интерферонам I типа, таких как интерферон- $\alpha$  и интерферон- $\beta$ . Такие ингибиторы после введения пациенту предпочтительно обеспечивают снижение экспрессии по меньшей мере 1 (предпочтительно по меньшей мере 4) гена, являющегося фармакодинамическим (PD) маркером, выбранного из группы, состоящей из IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, HERC5, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPST1, IFIT3, LY6E, OAS2, PLSCR1, SIGLEC1, USP18, RTP4 и DNAPTP6. По меньшей мере 4 подходящих гена могут представлять собой IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2. “Рецептор интерферона I типа” предпочтительно представляет собой рецептор интерферона- $\alpha/\beta$  (IFNAR). IFNAR1 представляет собой субъединицу IFNAR. IFNAR1 и IFNAR используют в данном документе взаимозаменяемо.

**[0044]** Например, ингибитор рецептора интерферона I типа может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который ингибирует активность IFN I типа (за счет ингибирования рецептора). Примером подходящего антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (который ингибирует активность IFN I типа) является антагонист рецептора интерферона- $\alpha/\beta$  (IFNAR). Ингибитор рецептора интерферона I типа может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который ингибирует активность IFN I типа. Дополнительно или в качестве альтернативы, ингибитор рецептора интерферона I типа может представлять собой низкомолекулярный ингибитор рецептора интерферона I типа (например, для фармакологического ингибирования активности рецептора интерферона I типа).

**[0045]** Ингибитор IFNAR1 может представлять собой человеческое моноклональное антитело, специфичное к IFNAR1. Ингибитор IFNAR1 может представлять собой модифицированное человеческое моноклональное антитело класса IgG1, специфичное к IFNAR1.

**[0046]** Антитело может содержать определяющую комплементарность область 1 переменной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 2 переменной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 3 переменной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 1 переменной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 2 переменной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7. Антитело может содержать определяющую комплементарность область 3 переменной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

**[0047]** Антитело может содержать переменную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1. Антитело может содержать переменную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. Антитело может содержать константную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9. Антитело может содержать константную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. Антитело может содержать в Fc-области аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно индексу EU, как изложено у Kabat, и где указанное антитело проявляет сниженную аффинность в отношении по меньшей мере одного Fc-лиганда по сравнению с немодифицированным антителом. Антитело может содержать человеческую тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11. Антитело может содержать человеческую легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

**[0048]** Антитело может содержать: (а) определяющую комплементарность область 1 переменной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную

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

**[0049]** Антитело может содержать (a) человеческую тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11; и (b) человеческую легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

**[0050]** Ингибитор IFNAR1 может представлять собой анифролумаб или его функциональный вариант.

#### **4.3. Дозы и способы введения**

**[0051]** Способ может предусматривать введение субъекту дозы для внутривенного введения анифролумаба или его функционального варианта. Доза для внутривенного введения может составлять 300 мг или больше анифролумаба или его функционального варианта. Доза для внутривенного введения может составлять 1000 мг или меньше. Доза для внутривенного введения может составлять приблизительно 300 мг, приблизительно 900 мг или приблизительно 1000 мг. Дозу для внутривенного введения можно вводить каждые четыре недели (Q4W).

**[0052]** Способ может предусматривать введение дозы для подкожного введения анифролумаба или его функционального варианта. Доза для подкожного введения может составлять от более 105 мг до менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Доза для подкожного введения может составлять 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Доза для подкожного введения может составлять приблизительно 120 мг. Дозу для подкожного введения можно вводить за одну стадию введения. Дозу для подкожного введения можно вводить с интервалами 6-8 дней. Дозу для подкожного введения можно вводить один раз в неделю. Доза для подкожного введения может иметь объем от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл. Доза для подкожного введения может иметь объем приблизительно 0,8 мл.

**[0053]** У субъекта может иметься CLE от умеренной до тяжелой степени перед лечением. У субъекта может иметься CLE легкой степени. CLE от умеренной до тяжелой степени может быть определена как показатель согласно CLASI, составляющий 10 или больше.

**[0054]** Субъект может являться пациентом с высоким показателем в тесте для определения профиля стимулируемой интерфероном I типа экспрессии генов (IFNGS) перед лечением. Способ может включать идентификацию субъекта как пациента с высоким показателем в тесте в отношении IFNGS перед лечением.

**[0055]** Множество пациентов с CLE получают кортикостероиды (глюкокортикоиды, кортикостероиды для перорального применения, OCS). Однако кортикостероиды ассоциированы с повреждением органов. Анифролумаб позволяет постепенно снижать дозу кортикостероидов (глюкокортикоидов) у пациентов с CLE (уменьшение потребности в стероидах). Способ лечения или способ может включать введение кортикостероида субъекту, где необязательно кортикостероид представляет собой кортикостероид для перорального применения. Способ может включать постепенное снижение дозы кортикостероидов, вводимых субъекту (уменьшение потребности в стероидах). Способ может включать введение первой дозы кортикостероида и последующее введение второй дозы кортикостероида, где вторая доза кортикостероида ниже, чем первая доза кортикостероида. Вторая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную приблизительно 7,5 мг преднизона, или меньшую дозу. Вторая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную 5 мг преднизона, или меньшую дозу. Способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в сутки. Первая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную приблизительно 10 мг преднизона. Способ может предусматривать постепенное снижение дозы кортикостероида, вводимого пациенту, от 10 мг или больше в сутки до менее 10 мг в сутки. Способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в сутки. Способ может позволять введение сниженной дозы кортикостероидов, которая является устойчивой в течение недель. Вторую дозу кортикостероида можно вводить в течение по меньшей мере 24 недель. Вторую дозу кортикостероида можно вводить в течение по меньшей мере 28 недель.

**[0056]** Способ может включать лечение субъекта с уменьшением потребности в стероидах, при этом дозу стероида, вводимого субъекту, постепенно снижают от исходной дозы до уменьшения потребности до дозы после уменьшения потребности. Доза после уменьшения потребности может составлять 7,5 мг/сутки или меньше преднизона или дозу,

эквивалентную этой дозе преднизона. Доза до уменьшения потребности может составлять 20 мг/сутки преднизона или дозу, эквивалентную преднизону. Стероид может предусматривать глюкокортикоид. Стероид может предусматривать пероральный глюкокортикоид. Стероид может быть выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, мометазона, флутиказона, флуоцинолона ацетонида, флуоцинолона, флурандренолона ацетонида, циклесонида, будесонида, беклометазона, дефлазакорта, флунизолида, беклометазона дипропионата, бетаметазона, бетаметазона валерата, метилпреднизолон, дексаметазона, преднизолон, кортизол, триамцинолон, клобетазол, клобетазол пропионата, клобетазол бутирата, кортизон, кортикостерон, клокортолон, дигидроксикортизон, алклометазон, амцинонид, дифлукортолон валерата, флукортолон, флупредниден, флуандренолон, флуорометолон, гальцинонид, галобетазол, дезонид, дифлоразон, флурандренолид, флуоцинонид, предникарбат, дезоксиметазон, флупреднизолон, преднизон, азеластина, дексаметазон 21-фосфата, флудрокортизон, флуметазон, флуоцинонид, галопредон, гидрокортизон 17-валерата, гидрокортизон 17-бутирата, гидрокортизон 21-ацетата, преднизолон, преднизолон 21-фосфата, клобетазол пропионата, триамцинолон ацетонида или их смеси. Стероид может представлять собой преднизон.

**[0057]** Настоящее изобретение также относится к единичной дозе для применения в способах по настоящему изобретению, где единичная доза содержит от более 105 мг до 150 мг или меньше ингибитора IFNAR (например, анифролумаба или его функционального варианта). Единичная доза может содержать от 105 до 149 мг ингибитора IFNAR.

**[0058]** Единичная доза может содержать 135 мг или меньше (т. е. 135 мг или менее) ингибитора IFNAR (например, анифролумаба или его функционального варианта). Единичная доза может содержать от 105 мг до 135 мг ингибитора IFNAR. Единичная доза может содержать приблизительно 120 мг ингибитора IFNAR (например, анифролумаба или его функционального варианта). Единичная доза может содержать 120 мг ингибитора IFNAR (например, анифролумаба или его функционального варианта). Единичная доза по сути может состоять из от более чем 105 мг до менее чем 150 мг ингибитора IFNAR (например, анифролумаба или его функционального варианта). Единичная доза по сути может состоять из 135 мг или меньше ингибитора IFNAR (например, анифролумаба или его функционального варианта). Единичная доза по сути может состоять из приблизительно 120 мг ингибитора IFNAR (например, анифролумаба или его функционального варианта). Концентрация ингибитора IFNAR (например, анифролумаба или его функционального

варианта) в единичной дозе может составлять приблизительно 150 мг/мл. Объем единичной дозы может составлять менее 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл. Концентрация единичной дозы может составлять приблизительно 0,8 мг/мл. Объем единичной дозы может составлять 0,8 мл. Единичная доза может содержать состав из от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза может содержать состав из 150-200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 25-150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза содержит состав из 25 мМ гистидин-НСL, 130 мМ трегалозы и 0,05% вес/об. полисорбата 80. Состав может характеризоваться рН, составляющим приблизительно 5,9.

**[0059]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения CLE у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы анифролумаба или его функционального варианта, где введение дозы каждую неделю обеспечивает концентрацию в плазме крови у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая превышает концентрацию в плазме крови, обеспечиваемую внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Дозу можно вводить за одну стадию введения. Доза, вводимая субъекту, может составлять менее 150 мг (т. е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять более 105 мг (т. е. более чем 105 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять 135 мг или меньше (т. е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

**[0060]** Введение дозы или единичной дозы может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у пациента, составляющую 10 мкг или больше (т. е. 10 мкг или более) анифролумаба или его функционального варианта на мл плазмы крови (т. е. концентрацию в плазме крови,

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

**[0061]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения CLE у субъекта, при этом способ включает подкожное введение дозы анифролумаба или его функционального варианта, где доза составляет от 105 мг до 149 мг.

**[0062]** Доза или единичная доза может составлять 105 мг, 106 мг, 107 мг, 108 мг, 109 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 116 мг, 117 мг, 118 мг, 119 мг, 120 мг, 121 мг, 122 мг, 123 мг, 124 мг или 125 мг, 126 мг, 127 мг, 128 мг, 129 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 141 мг, 142 мг, 143 мг, 144 мг, 145 мг, 146 мг, 147 мг, 148 мг или 149 мг.

#### **4.4. Субъект**

**[0063]** Субъект может представлять собой субъекта-человека. Субъект может представлять собой взрослого. Субъект может представлять собой пациента с повышенным профилем экспрессии генов, находящейся под контролем IFN I типа. Субъект может

являться пациентом с высоким показателем в тесте для определения профиля стимулируемой интерфероном I типа экспрессии генов (IFNGS) перед введением дозы или единичной дозы. Субъект может характеризоваться повышенным уровнем экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови. Способ может включать идентификацию субъекта как пациента с высоким показателем в тесте в отношении IFNGS перед лечением посредством введения дозы или единичной дозы. Способ может включать измерение экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови субъекта. Способ может включать измерение уровня экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови субъекта посредством RT-PCR.

**[0064]** Доза или единичная доза может обеспечивать терапевтический эффект у субъекта, который по меньшей мере эквивалентен терапевтическому эффекту, обеспечиваемому введением дозы для внутривенного введения, составляющей 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, вводимой один раз каждые (Q4W). Доза или единичная доза может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, которая превышает остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта, обеспечиваемую введением дозы для внутривенного введения, составляющей 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, один раз каждые 4 недели (Q4W). Анифролумаб или его функциональный вариант могут содержаться в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 mM лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 mM лизин-HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 mM дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 mM гистидина/гистидин-HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 mM лизин-HCl, 130 mM дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 mM гистидина/гистидин-HCl.

**[0065]** Способы по настоящему изобретению могут включать введение дозы или единичной дозы с интервалами 6-8 дней. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю (QW). Доза или единичная доза может предусматривать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта, где способ включает введение дозы за одну стадию введения один раз в неделю (QW). Другими словами, способ включает введение 120 мг QW

анифролумаба или его функционального варианта. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 4 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 8 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 12 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 16 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 20 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 24 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 28 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 32 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель. Доза или единичная доза может иметь объем, который обеспечивает ее подходящую доставку за одну стадию подкожного введения. Доза или единичная доза может иметь объем от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем менее чем 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем приблизительно 0,8 мл.

#### **4.5. Фармацевтическая композиция**

**[0066]** Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения CLE у субъекта, при этом способ включает подкожное введение фармацевтической композиции субъекту, где фармацевтическая композиция содержит дозу анифролумаба или его функционального варианта, где доза составляет от более 105 мг до менее 150 мг. Доза анифролумаба, его функционального варианта может представлять собой единичную дозу (единичную лекарственную форму, фармацевтическую единичную лекарственную форму, фармацевтическую единичную дозу). Функциональные варианты анифролумаба предусматривают антигенсвязывающие фрагменты анифролумаба и производные анифролумаба, представляющие собой антитело и иммуноглобулин.

**[0067]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения CLE у субъекта, при этом способ включает подкожное введение фармацевтической композиции субъекту, где фармацевтическая композиция содержит дозу анифролумаба или его функционального варианта, где введение фармацевтической композиции каждую неделю обеспечивает концентрацию в плазме крови у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме крови,

обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Введение дозы каждую неделю может обеспечивать концентрацию в плазме крови у субъекта, которая приблизительно эквивалентна концентрации в плазме крови, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. Доза может составлять менее 150 мг (т. е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять более 105 мг (т. е. более чем 105 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять 135 мг или меньше (т. е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

**[0068]** Фармацевтическую композицию можно вводить с интервалами, составляющим 6-8 дней. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю (QW). Фармацевтическую композицию можно вводить за одну стадию введения. Доза может предусматривать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта, и способ лечения может включать введение дозы за одну стадию введения один раз в неделю (QW). Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 4 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 8 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 12 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 16 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 20 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 24 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 28 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере приблизительно 32 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель. Фармацевтическая композиция может иметь объем, который обеспечивает ее подходящую доставку за одну стадию подкожного введения. Фармацевтическая композиция может иметь объем от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл. Фармацевтическая композиция может иметь объем менее 1 мл. Фармацевтическая композиция может иметь объем приблизительно 0,8 мл.

**[0069]** Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у пациента, составляющую 10 мкг или больше (т. е. 10 мкг или более) анифролумаба или его функционального варианта на мл плазмы крови (т. е. концентрацию в плазме крови, составляющую 10 мкг/мл или больше). Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую приблизительно 10-100 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую приблизительно 20-80 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме крови у субъекта, составляющую приблизительно 30-70 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 20 мкг/мл или больше (т. е. 20 мкг/мл или более). Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 30 мкг/мл или больше (т. е. 30 мкг/мл или более). Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую 40 мкг/мл или больше (т. е. 40 мкг/мл или более). Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую приблизительно 20-100 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую приблизительно 30-80 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, составляющую приблизительно 40-70 мкг/мл.

**[0070]** Фармацевтическая композиция может обеспечивать терапевтический эффект у субъекта, который по меньшей мере эквивалентен терапевтическому эффекту, обеспечиваемому введением дозы для внутривенного введения, составляющей 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, вводимой один раз каждые (Q4W). Фармацевтическая композиция может обеспечивать остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, которая превышает остаточную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта, обеспечиваемую введением дозы для внутривенного введения, составляющей 300 мг

анифролумаба или его функционального варианта, один раз каждые 4 недели (Q4W). Анифролумаб или его функциональный вариант могут содержаться в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизин-НСl, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидин-НСl.

**[0071]** Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизин-НСl, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидин-НСl.

#### **4.6. Устройство**

**[0072]** Изобретение также относится к устройству для инъекций, содержащему единичную дозу по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию для применения для любого по настоящему изобретению.

**[0073]** Фармацевтический препарат в устройстве для инъекций может предусматривать от более 105 мг (т. е. более чем 105 мг) до менее 150 мг (т. е. менее чем

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

**[0074]** Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 50 мМ лизин-НСI. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСI. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НСI. Фармацевтическая композиция в устройстве для инъекций может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизин-НСI, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидин-НСI.

**[0075]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к устройству для инъекций, содержащему единичную дозу. Единичная доза может предусматривать от более 105 мг (т. е. по меньшей мере 105 мг) до менее 150 мг (т. е. менее чем 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать 135 мг или меньше (т. е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций может предусматривать 120 мг

анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций по сути может состоять из от более чем 105 мг до менее чем 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций по сути может состоять из 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в устройстве для инъекций по сути может состоять из приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Концентрация анифролумаба или его функционального варианта в единичной дозе в устройстве для инъекций может составлять 150 мг/мл. Объем единичной дозы в устройстве для инъекций может составлять менее 1 мл. Единичная доза в устройстве для инъекций может иметь объем от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл. Концентрация единичной дозы может составлять приблизительно 0,8 мл. Объем единичной дозы может составлять 0,8 мл. Единичная доза в устройстве для инъекций может предусматривать состав из от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза в устройстве для инъекций может содержать состав из 150-200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 25-150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза содержит состав из 25 мМ гистидин-HCL, 130 мМ трегалозы и 0,05% вес/об. полисорбата 80. Состав может характеризоваться рН, составляющим приблизительно 5,9.

[0076] Устройство для инъекций может представлять собой предварительно заполненный шприц (PFS). Устройство для инъекций может представлять собой предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (AFPS). Устройство для инъекций может представлять собой автоинъектор (AI).

#### **4.7. Набор**

[0077] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему единичную дозу по настоящему изобретению и инструкции по применению, где инструкции по применению предусматривают инструкции по подкожному введению единичной дозы субъекту.

[0078] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию для применения по настоящему изобретению, где инструкции по применению предусматривают инструкции по подкожному введению фармацевтической композиции субъекту.

[0079] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему устройство для инъекций по любому из вариантов по настоящему изобретению и

инструкции по применению, где инструкции по применению предусматривают инструкции по применению устройства для инъекций для подкожного введения единичной дозы или фармацевтической композиции субъекту.

**[0080]** Набор по настоящему изобретению может содержать упаковку, где упаковка приспособлена для хранения устройства для инъекций и инструкций по применению. Инструкции по применению могут прилагаться к устройству для инъекций. Инструкция по применению может предусматривать инструкции для введения от более 105 мг до менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Инструкция по применению может предусматривать инструкции для введения 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта. Инструкция по применению может предусматривать инструкции для введения 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Инструкция по применению может предусматривать инструкции для введения 120 мг анифролумаба или его функционального варианта каждые 4 недели. В инструкциях по применению субъект может быть определен как имеющий заболевание, опосредованное IFN I типа. В инструкциях по применению субъект может быть определен как имеющий CLE. В инструкциях по применению субъект может быть определен как имеющий CLE от умеренной до тяжелой степени. Инструкции по применению могут представлять собой письменные инструкции.

**[0081]** В инструкциях по применению может быть указано, что устройство для инъекций, единичная доза и/или фармацевтическая композиция предназначены для применения в лечении CLE. Инструкции по применению предусматривают инструкции для введения 120 мг анифролумаба или его функционального варианта каждую неделю.

#### **4.8. Составы**

**[0082]** Анифролумаб или его функциональный вариант могут содержаться в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидин-НСl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта,

50 мМ лизин-НСl, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидин-НСl.

**[0083]** Стабильные составы, подходящие для введения субъектам и содержащие анифролумаб, подробно описаны в патенте США 10125195 В1, который включен в данный документ во всей своей полноте.

## 5. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

### 5.1. Анифролумаб

**[0084]** Анифролумаб (MEDI-546, anifro, ANI) представляет собой моноклональное антитело (mAb), являющееся иммуноглобулином G1 каппа (IgG1к) человека, направленное против субъединицы 1 рецептора интерферона I типа (IFNAR1). Анифролумаб обеспечивает снижение уровня передачи сигнала IFNAR и подавление экспрессии индуцируемых IFN генов. Раскрытие, относящееся к анифролумабу, можно найти в патенте США № 7662381 и патенте США № 9988459, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Информация о последовательности анифролумаба представлена в **Таблица 5-1. Последовательности.**

**Таблица 5-1. Последовательности**

Описание	SEQ ID	Последовательность
VH анифролумаба	1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT <u>NYWIA</u> WVRQMPGK GLESMG <u>IYPGDS</u> DIRYSPSFQGVVTISADKSITAYLQWSSLK ASDTAMY <sup>Y</sup> CAR <u>HDIEGFDY</u> WGRGTLTVSS
VL анифролумаба	2	EIVLTQSPGTL <sup>S</sup> LSPGERATLSC <u>RASQSVSSFFA</u> WYQQKPGQA PRLLIY <u>GASSRAT</u> GIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC <u>QQYDSSAIT</u> FGQGTRLEIK
HCDR1	3	NYWIA
HCDR2	4	IYPGDSDIRYSPSFQG
HCDR3	5	HDIEGFDY
LCDR1	6	RASQSVSSFFA
LCDR2	7	GASSRAT
LCDR3	8	QQYDSSAIT
Константная область легкой цепи	9	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN <sup>N</sup> FYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSK <sup>D</sup> STYSL <sup>S</sup> STL <sup>T</sup> LSKADY <sup>E</sup> KH KVYACEVTHQGLSSPVT <sup>K</sup> SFNRGEC

Константная область тяжелой цепи	10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Тяжелая цепь	11	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGK GLESMGIIYPGDSDIRYSPSFQGGQVTISADKSITTAAYLQWSSLKA SD TAMYYCARHD IEGFDYWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Легкая цепь	12	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNMF YPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**[0085]** Анифролумаб представляет собой иммуноглобулин, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3 соответственно под SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5 (или их функциональный вариант) и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 соответственно под SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 (или их функциональный вариант). Анифролумаб представляет собой иммуноглобулин, содержащий VH под SEQ ID NO: 1 и VL под SEQ ID NO: 2.

**[0086]** Константная область анифролумаба была модифицирована таким образом, что анифролумаб проявляет пониженную аффинность в отношении по меньшей мере одного Fc-лиганда по сравнению с немодифицированным антителом. Анифролумаб представляет собой модифицированное моноклональное антитело класса IgG, специфическое в отношении IFNAR1, содержащее в Fc-области аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно индексу EU, как изложено у Kabat (1991, публикация NIH 91-3242, Национальная служба технической информации, Спрингфилд, штат Вирджиния, США). Анифролумаб представляет собой модифицированное моноклональное антитело класса IgG, специфическое в отношении IFNAR1, содержащее в Fc-области аминокислотную замену L234F, L235E и/или P331S, пронумерованную согласно индексу EU, как изложено у Kabat (1991, публикация NIH 91-3242, Национальная служба технической информации, Спрингфилд, штат Вирджиния, США). Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее константную область легкой цепи под SEQ ID NO: 9. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее константную область тяжелой цепи под SEQ ID NO: 10. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее константную область легкой цепи под SEQ ID NO: 9 и константную область тяжелой цепи под SEQ ID NO: 10. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь под SEQ ID NO: 11. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее легкую цепь под SEQ ID NO: 12. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь под SEQ ID NO: 11 и легкую цепь под SEQ ID NO: 12.

**[0087]** Функциональные варианты анифролумаба представляют собой варианты последовательности, которые выполняют ту же функцию, что и анифролумаб. Функциональные варианты анифролумаба представляют собой варианты, которые связываются с той же мишенью, что и анифролумаб, и обладают той же эффекторной функцией, что и анифролумаб. Функциональные варианты анифролумаба предусматривают антигенсвязывающие фрагменты анифролумаба и производные анифролумаба, представляющие собой антитело и иммуноглобулин. Функциональные варианты включают биоаналоги и взаимозаменяемые продукты. Термины биоаналог и взаимозаменяемый продукт определены FDA и EMA. Термин “биоаналог” относится к биологическому продукту, который является в высокой степени аналогичным одобренному (например, одобренному FDA) биологическому продукту (эталонный продукт, например анифролумаб) с точки зрения структуры и не имеет клинически значимых отличий от эталонного продукта с точки зрения фармакокинетических параметров, безопасности и эффективности. Наличие клинически значимых различий у биоаналога можно оценить в

фармакокинетических (воздействие) и фармакодинамических (ответ) исследованиях на человеке, а также посредством оценивания клинической иммуногенности. Взаимозаменяемый продукт представляет собой биоаналог, который, как ожидается, позволит получить тот же клинический результат, что и эталонный продукт, у любого конкретного пациента.

**[0088]** Например, вариант эталонного (анифролумаб) антитела может содержать: CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 3; CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 4; CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 5; CDR1 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 6; CDR2 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 7, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 2 аминокислотных различий по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 8; где вариантное антитело связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR) и предпочтительно с такой же аффинностью.

**[0089]** Вариант эталонного (анифролумаб) антитела может содержать CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 3; CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 4; CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 5; CDR1 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 6; CDR2 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 7, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся наличием не более чем 1 аминокислотного различия по сравнению с последовательностью под SEQ ID NO: 8; где вариантное антитело связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR), необязательно с такой же аффинностью.

**[0090]** Вариантное антитело может характеризоваться наличием в общей сложности не более чем 5, 4 или 3 аминокислотных различий в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более

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

**[0091]** Вариантное антитело может характеризоваться наличием в общей сложности не более чем 5, 4 или 3 аминокислотных различий в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотных различия на каркасную область. Необязательно, вариантное антитело характеризуется наличием в общей сложности не более чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотных различий в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 2 аминокислотных различий на каркасную область. Необязательно, вариантное антитело характеризуется наличием в общей сложности не более чем 2 (необязательно не более чем 1) аминокислотных различий в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным (анифролумаб) антителом при условии, что имеется не более 1 аминокислотного различия на каркасную область.

**[0092]** Вариантное антитело может содержать вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, которые описаны в данном документе, где тяжелая цепь характеризуется наличием не более чем 14 аминокислотных различий (не более чем 2 аминокислотных различий в каждой CDR и не более чем 2 аминокислотных различий в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью тяжелой цепи в данном документе, и легкая цепь характеризуется наличием не более чем 14 аминокислотных различий (не более чем 2 аминокислотных различий в каждой CDR и не более чем 2 аминокислотных различий в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью легкой цепи в данном документе; где вариантное антитело связывается с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело (например, IFNAR), и предпочтительно с такой же аффинностью.

**[0093]** Варианты тяжелых или легких цепей могут называться “функциональными эквивалентами” эталонных тяжелых или легких цепей. Вариантное антитело может содержать переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, описанные в данном документе, где тяжелая цепь характеризуется наличием не более чем 7 аминокислотных различий (не более чем 1 аминокислотного различия в каждой CDR и не более чем 1 аминокислотного различия в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью тяжелой цепи в данном документе, и легкая цепь характеризуется наличием не более чем 7 аминокислотных различий (не более чем 1 аминокислотного различия в каждой CDR и не более чем 1 аминокислотного различия в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью легкой цепи в данном документе; где вариант антитела связывается с тем же антигеном-мишенью, что и эталонное (анифролумаб) антитело (например, IFNAR) и предпочтительно с такой же аффинностью.

**[0094]** Функциональные варианты анифролумаба предусматривают антитела, описанные в WO 2018/023976 A1, включенном в данный документ посредством ссылки (Таблица 5-2).

**Таблица 5-2. Последовательности антитела к IFNAR**

Описание	SEQ ID	Последовательность
H15D10 (VH)	13	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTNYWVAW VRQMPGKGLLESMGIIPGDS DTRYSPSFQGHVTISAD KSISTAY
L8C3 (VL)	14	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQNVGNLWYQ QKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQMEHAPPTFGQGTKVEIKR
L16C11 (VL)	15	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVIGYYLAWYQ QKPGQAPRLLIYSVSTLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYYRFPITFGQGTKVEIK
H19B7 (VH)	16	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTNYWMAW VRQMPGKGLLESMGIIPSDSDTRYSPSFQGHVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHDVEGYDYWGQ GTLVTVSS

**[0095]** Функциональные варианты предусматривают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 13. Функциональные варианты предусматривают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH под SEQ

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

**[0096]** 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.

**[0097]** Функциональные варианты анифролумаба и антител к IFNAR предусматривают антитело QX006N, описанное в CN 11327807, включенном в данный документ посредством ссылки. Функциональные варианты анифролумаба предусматривают антитела, описанные в WO 2018/023976 A1, включенном в данный документ посредством ссылки (**Таблица 3**).

**Таблица 3. Последовательности антитела QX006N**

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

**[0098]** Ингибиторы IFNAR могут представлять собой моноклональное антитело, содержащее аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 17. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 18.

**[0099]** QX006N представляет собой иммуноглобулин, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3 соответственно под SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 и SEQ ID NO: 21 (или их функциональный вариант) и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 соответственно под SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 23 (или их функциональный вариант). QX006N представляет собой иммуноглобулин, содержащий аминокислотную последовательность VH под SEQ ID NO: 17, аминокислотную последовательность VL под SEQ ID NO: 18.

## 5.2. Кожная красная волчанка

**[0100]** Кожная красная волчанка (CLE) представляет собой редкое хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание кожи, обусловленное интерфероном 1 типа

(IFN), которое может возникать само по себе или как часть более широкого диагноза системной красной волчанки (SLE). Существует 3 подтипа CLE: острая CLE, подострая CLE и хроническая CLE. Хроническая CLE представляет собой наиболее разнообразную категорию и дополнительно подразделяется на дискоидную CLE, ознобленную LE, LE-панникулит и опухолевидную волчанку (также называемую промежуточной CLE и иногда классифицируемую как отдельный подтип). Обычные триггерные факторы, которые усугубляют CLE, представляют собой воздействие УФ, курение и некоторые лекарственные препараты. Инфекции и гормоны также могут вызывать симптомы CLE. В настоящее время отсутствуют виды терапии, сертифицированные конкретно для лечения CLE, что подчеркивает существенную неудовлетворенную медицинскую необходимость в новых видах лечения со специфическими к заболеванию механизмами действия, которые обеспечивают снижение общей активности заболевания со снижением при этом также обострений и риска долговременного повреждения кожи. Наиболее обычно применяемыми вариантами лечения являются кортикостероиды для местного применения, но приверженность к лечению снижается с течением времени, и при продолжении применения имеют место побочные эффекты<sup>1,6</sup>. Другие виды лечения ‘вне инструкции’ включают системное лечение с помощью противомалярийных средств (гидроксихлорохин), стероидов, метотрексата, азатиоприна, микофенолата натрия, микофенолата мофетила, дапсона, талидомида и леналидомида и местного/наружного лечения с помощью триамцинолона (внутриочаговые инъекции), ингибиторов кальциневрина, RСальбутамола, ретиноидов, R333, клиндамицина и ингибиторов киназы Janus<sup>1</sup>. Профилактические виды лечения включают УФ-защиту, прекращение курения, устранение фотосенсибилизирующих лекарственных средств и дополнительный прием витамина D<sup>1</sup>.

### 5.3. Стероиды

[0101] Кортикостероиды для перорального применения (OCS, глюкокортикоиды) включают преднизон, кортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон и триамцинолон. Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения показаны в Таблица 5-4.

**Таблица 5-4. Примеры эквивалентных доз преднизона для перорального применения**

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

#### 5.4. Лекарственные формы

[0102] Единичная доза (также называемая единичной лекарственной формой, фармацевтической единичной дозой или фармацевтической единичной лекарственной формой) представляет собой дозу, образованную из одной единицы дозы. Единичная доза (единичная лекарственная форма) является подходящей для введения субъекту за одну стадию введения. Единичная доза (единичная лекарственная форма) может быть упакована в контейнере с одной дозой, например предварительно заполненном шприце для однократного применения или автоинъекторе. Единичные дозы обеспечивают преимущество в том, что их можно заказывать, упаковывать, манипулировать и вводить в виде единиц с однократной дозой, содержащих предварительно определенное количество лекарственного средства. Единичные дозы обеспечивают снижение ошибок при введении и уменьшение количества отходов.

#### 5.5. PK/PD

[0103] Уровни в плазме крови, получаемые с помощью введения SC и введения IV, можно сравнивать на основе кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени (AUC), которая отражает уровень воздействия антитела на организм после введения дозы лекарственного средства. Например, в ходе клинического исследования профиль зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови пациента от времени может быть построен в виде графика путем измерения концентрации в плазме крови в нескольких моментах времени. При применении подхода моделирования *in silico* для любой заданной дозы можно прогнозировать концентрацию лекарственного средства в плазме крови в определенный момент времени. Затем путем интегрирования кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени можно рассчитать AUC (площадь под кривой). Подходящая методика описана в Tummala et. al.<sup>4</sup>, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В

примерах, описанных в данном документе, PK-параметры рассчитывали с применением некомпартментного анализа с помощью Phoenix WinNonlin V/6.2 (Certara, Inc., Принстон, штат Нью-Джерси, США), и они включали площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в сыворотке крови от времени (AUC), клиренс (CL, CL/F), максимальную концентрацию в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) и время до достижения максимальной концентрации в сыворотке крови ( $t_{max}$ ). Все данные анализировали с помощью системы SAS V.9.2 (SAS Institute, Inc., Кэри, штат Северная Каролина, США).

**[0104]** Удобно, что можно рассчитать соотношение AUC, получаемой с применением введения SC, и AUC, получаемой с применением введения IV ( $AUC_{SC} / AUC_{IV}$ ), обеспечивая численное сравнение биологической доступности, обеспечиваемой путями введения дозы. Ссылка на “соотношение AUC” в данном документе означает соотношение  $AUC_{SC} / AUC_{IV}$ . Для обеспечения статистической надежности соотношение AUC предпочтительно представляет собой среднее, медианное значение или моду (например, среднее значение), рассчитанное на основе нескольких повторяемых экспериментов (или компьютерных моделирований). Данный подход продемонстрирован со ссылкой на примеры. Среднее, медианное значение или мода (например, среднее значение) могут быть получены путем объединения данных, полученных от нескольких пациентов (или нескольких компьютерных моделирований). Таким образом, соотношение AUC может отражать среднее, медианное значение или моду (например, среднее значение) AUC у нескольких пациентов.

## 5.6. Фармакокинетический глоссарий

**[0105]** **Площадь под кривой (AUC):** площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени, которая служит в качестве меры воздействия лекарственного средства.

**[0106]**  $C_{ave}$ : средняя концентрация в равновесном состоянии.

**[0107]**  $C_{max}$ : максимальная (или пиковая) концентрация лекарственного средства в плазме крови.

**[0108]**  $C_{min}$ : минимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови.

**[0109]**  $C_{trough}$ : концентрация лекарственного средства в плазме крови в равновесном состоянии непосредственно перед введением следующей дозы. Остаточная концентрация в плазме крови (концентрация, измеренная в конце интервала между введениями доз в равновесном состоянии [полученная непосредственно перед следующим введением]).

**[0110] LLOQ:** нижний предел количественного определения, наименьшее количество аналита в образце, которое может быть количественно определено с подходящей точностью и правильностью.

**[0111] Линейные фармакокинетические параметры:** если концентрация лекарственного средства в крови или плазме крови повышается пропорционально с повышением дозы и скорость выведения пропорциональна концентрации, считается, что лекарственное средство проявляет линейные фармакокинетические свойства. Клиренс и объем распределения таких лекарственных средств являются дозозависимыми.

**[0112] Нелинейные фармакокинетические параметры:** в отличие от линейных фармакокинетических параметров, концентрация лекарственного средства в крови или плазме крови не повышается пропорционально повышению дозы. Клиренс и объем распределения в данном случае могут варьировать в зависимости от вводимой дозы. Нелинейность может быть связана с любым компонентом процессов абсорбции, распределения и/или выведения.

#### **5.7. Устройство для доставки**

**[0113]** Наряду с обеспечением подкожного введения антитела, возможность самостоятельно проводить введение (например, в случае домашнего применения) может быть дополнительно увеличена с помощью подкожного введения посредством предварительно заполненного шприца с дополнительными принадлежностями (APFS), автоинъектора (AI) или их комбинации. Было обнаружено, что такие устройства хорошо переносятся и надежны для введения доз антитела для подкожного введения и обеспечивают дополнительные возможности для оптимизации ухода за пациентами. Действительно, такие устройства могут снижать нагрузку на пациентов, связанную с частыми визитами в клинику. Пример подходящего устройства APFS описан в Ferguson *et al.*<sup>5</sup>, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[0114]** Доза, установленная авторами настоящего изобретения, обеспечивает дополнительные преимущества в контексте введения посредством APFS, поскольку устройство APFS обычно обеспечивает введение максимального объема 1 мл. Доза в диапазоне от более 105 мг до менее 155 мг может быть легко обеспечена с помощью объема ~0,8 мл, с тем чтобы доза(-ы) по настоящему изобретению однозначно подходили для введения APFS и AI. Для сравнения, вследствие вязкости анифролумаба большие дозы (в частности, дозы более 150 мг) необходимо было бы вводить в объеме более 1 мл, что требует по меньшей мере двух инъекций SC, что не удобно для пациента и требовало бы нескольких предварительно заполненных устройств.

[0115] Устройство для доставки может представлять собой одноразовую, расходную систему, разработанную для обеспечения ручного SC введения дозы.

## 5.8. Конечные точки

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

[0001] BILAG-2004 представляет собой трансляционный индекс с оценкой 9 систем органов (общая, кожно-слизистая, нейропсихиатрическая, скелетно-мышечная, кардиореспираторная, желудочно-кишечная, офтальмологическая, почечная и гематологическая), который позволяет фиксировать изменение степени тяжести клинических проявлений. Его структура предусматривает ранговые шкалы и не предусматривает глобального показателя; вместо этого данный индекс позволяет получить визуальное представление об активности заболевания в различных системах органов посредством сравнения последних 4 недель с 4 неделями, непосредственно 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 очень активное заболевание, при котором требуются иммуносупрессивные лекарственные средства и/или доза преднизона больше 20 мг/сутки или эквивалент;
- степень В представляет умеренную активность заболевания, при которой требуется более низкая доза кортикостероидов, стероидов для местного применения, иммуносупрессантов, противомаларийных средств или NSAID;
- степень С означает легкое стабильное заболевание;
- степень D подразумевает, что заболевание не активно, но система ранее была поражена;
- степень Е означает отсутствие активности заболевания в настоящий момент или ранее.

[0002] Хотя BILAG-2004 был разработан на основе принципа включения всех пациентов, начавших участие в исследовании, лечение не оказывает влияния на индекс оценки. На оценку влияет только наличие активных проявлений.

[0116] Улучшение, определенное согласно BILAG в категории органов кожи и слизистых оболочек или скелетно-мышечной категории органов, представляло собой таковое в уменьшение степени проявления сыпи или артрита соответственно.

### **5.8.2. BICLA (комплексная оценка волчанки на основе BILAG)**

**[0003]** BICLA представляет собой комплексный индекс, который первоначально был получен на основе экспертного консенсуса в отношении индексов активности заболевания. Ответ согласно BICLA определяют как (1) по меньшей мере одна градация улучшения 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).

**[0004]** В частности, согласно BICLA субъект является пациентом, отвечающим на лечение, если выполняются следующие критерии:

- a) 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, которое определяется по 1 новому пункту А согласно BILAG-2004 или более чем 1 новому пункту В согласно BILAG-2004;
- b) отсутствие ухудшения согласно SLEDAI-2K по сравнению с исходным уровнем, как определено по повышению SLEDAI-2K относительно исходного уровня на более чем 0 баллов;
- c) отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности такого заболевания, как волчанка, у субъектов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS;
- d) отсутствие досрочного прекращения приема исследуемого продукта или применения лекарственных препаратов для ограниченного применения вне разрешенного протоколом порога до оценки.

### **5.8.3. CLASI (индекс распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки, а также активности воспалительного заболевания)**

**[0117]** Индекс распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки (CLASI) был разработан в 2005 г. как средство для специфического отслеживания кожной активности и повреждения у пациентов с CLE<sup>7</sup>. CLASI представляет собой простой односторонний инструмент, посредством которого отдельно измеряют активность

кожного заболевания и повреждения в каждой части тела<sup>8</sup>. В CLASI имеется суммарный показатель кожной активности (CLASI-A) и суммарный показатель повреждения (CLASI-D). Этот индекс характеризуется высокой межэкспертной и внутриэкспертной надежностью и является чувствительным к изменениям при использовании у взрослых с CLE и SLE. Показатель активности согласно CLASI коррелирует с тяжестью заболевания: легкое, умеренное и тяжелое заболевание соответствовало показателю активности согласно CLASI в диапазонах 0-9 (чувствительность 93%, специфичность 78%), 10-20 и 21-70 (чувствительность 80%, специфичность 95%), соответственно (Таблица 5-5).

**Таблица 5-5. Тяжесть заболевания CLE на основе оценки активности согласно CLASI**

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

**[0118]** Посредством индекса распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки (CLASI) количественно оценивают активность заболевания и повреждение при кожной красной волчанке. С его помощью можно различать различные уровни ответа на лечение, например, с его помощью можно выявлять конкретное процентное значение снижения показателя активности по сравнению с исходным уровнем или его можно представить в виде среднего/медианного показателя. В частности, CLASI является утвержденным индексом, используемым для оценки очагов поражения кожи при волчанке, и он состоит из 2 отдельных показателей: первый обобщает воспалительную активность заболевания; второй представляет собой измерение повреждения, нанесенного заболеванием. Показатель активности учитывает эритему, шелушение/гипертрофию, очаги поражения слизистых оболочек, недавнее выпадение волос и нерубцовую алопецию. Показатель повреждения представляет диспигментацию, рубцевание/атрофию/панникулит и рубцевание кожи волосистой части головы. У субъектов спрашивают, длилась ли у них диспигментация 12 месяцев или дольше, и в последнем случае показатель диспигментации удваивают. Каждый из вышеперечисленных параметров измеряют в 13 различных анатомических областях, включенных именно потому, что они чаще всего поражаются при кожной красной волчанке (CLE). В каждой области измеряют наиболее тяжелый очаг поражения.

**[0119]** Показатель модифицированного CLASI (mCLASI) определяют как части активности согласно CLASI, которые описывают кожную эритему,

шелушение/гипертрофию и воспаление кожи головы. Активность язв в полости рта и алопецию без воспаления кожи головы исключают из анализа mCLASI, как и все измерения повреждения. Клинически значимое уменьшение степени проявления сыпи, измеренное с использованием mCLASI, определяют по снижению показателя активности на 50% или больше на исходном уровне.

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

**[0005]** 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 больше пунктам А согласно BILAG-2004 или 2 или больше
- пунктам В согласно BILAG-2004 по сравнению с исходным уровнем с применением BILAG-2004;
- отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности заболевания, представляющего собой волчанку, у субъектов, определяемое по повышению на 0,30 балла или больше по 3-балльной шкале PGA VAS;

**[0006]** SRI(X) (X равняется 5, 6, 7 или 8) определяют по доле субъектов, которые отвечают следующим критериям:

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

**5.8.5. SLEDAI-2K (индекс активности системной красной волчанки, 2000)**

**[0007]** Индекс активности заболевания SLEDAI-2K состоит из перечня проявлений со стороны органов, каждое из которых имеет определение. Сертифицированный исследователь или назначенный врач выполняет оценку SLEDAI-2K и решает, “присутствует” или “отсутствует” каждое проявление за последние 4 недели. Оценка также включает сбор крови и мочи для оценки лабораторных категорий SLEDAI-2K.

**[0008]** Оценка SLEDAI-2K состоит из 24 пунктов, связанных с волчанкой. Это инструмент, предусматривающий взвешенную оценку, в котором дескрипторы умножаются на “вес” конкретного органа. Например, дескрипторы почек умножаются на 4, а дескрипторы центральной нервной системы – на 8, и эти взвешенные проявления со стороны органов суммируются в окончательный показатель. Диапазон показателя SLEDAI-2K составляет от 0 до 105 баллов, где 0 указывает на неактивное заболевание. Показатели SLEDAI-2K являются достоверными, надежными и чувствительными клиническими оценками активности заболевания, представляющего собой волчанку. Было показано, что SLEDAI-2K, рассчитанный с применением временного диапазона, составляющего 30 дней, до визита для оценки клинических и лабораторных значений, сходен со SLEDAI-2K, рассчитанным с 10-дневным интервалом<sup>9</sup>.

**[0120]** Регрессию сыпи, определенную согласно SLEDAI-2K, определяют как показатель 0 в неделю 52 для тех, кто имел показатель для сыпи, составляющий 2 или больше на исходном уровне.

### **5.9. Профиль экспрессии генов, находящейся под контролем IFN I типа (IFNGS)**

**[0121]** Считается, что IFN I типа играет центральную роль в патогенезе заболевания SLE, и анифролумаб нацеливается на ингибирование данного 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 IFN I типа остается сложной задачей. По этой причине был разработан маркер на основе транскриптов для оценки эффекта сверхэкспрессии белка-мишени в отношении определенного набора mRNA-маркеров. Экспрессия этих маркеров легко выявляется в цельной крови и демонстрирует корреляцию с экспрессией в пораженной заболеванием ткани, такой как кожа, при SLE. Бимодальное распределение показателей, полученных с применением транскриптов, у субъектов с SLE подтверждает определение субпопуляции с высоким и низким уровнем IFN посредством теста в отношении IFN (ФИГ. 1). Тест в отношении IFN I типа описан в WO 2011028933 A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Профиль экспрессии генов, находящейся под контролем IFN I типа, можно применять для идентификации субъекта, который является пациентом, характеризующимся высоким показателем в тесте для определения профиля экспрессии генов, находящейся под контролем IFN I типа, и субъекта, который является пациентом, характеризующимся низким результатом в тесте в отношении IFNGS. Посредством теста в отношении IFNGS измеряют экспрессию генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 по сравнению с 3 эталонными генами, 18S, АСТВ и GAPDH, в цельной

крови субъекта. Результатом теста является показатель, который сравнивают с предварительно установленным предельным значением, которое позволяет классифицировать пациентов на 2 группы с низкими или высокими уровнями экспрессии генов, индуцируемой IFN (ФИГ. 1).

**[0122]** Экспрессию генов можно измерять посредством RT-PCR. Подходящие праймеры и зонды для выявления генов можно найти в патентном документе WO 2011028933. Подходящим набором для измерения экспрессии генов для теста в отношении IFNGS является набор QIAGEN *therascreen*<sup>®</sup> IFIGx RGQ RT-PCR (набор IFIGx), который описан в Brohawn et al.<sup>10</sup>, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[0123]** Профиль экспрессии 21 гена, находящейся под контролем IFN (IFNGS), представляет собой валидированный фармакодинамический маркер передачи сигнала посредством IFN I типа [10], который является повышенным у пациентов с заболеванием, опосредованным IFN I типа, в том числе CLE.

**[0124]** Показатель IFNGS для 4 генов рассчитывают путем измерения уровня экспрессии IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2. Показатель IFNGS для 5 генов рассчитывают путем измерения уровня экспрессии IFI27, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6. Показатель IFNGS для 21 гена рассчитывают путем измерения в отношении генов, показанных на Error! Reference source not found.. Экспрессия генов может быть измерена путем выявления mRNA в цельной крови или ткани субъекта. Показатель IFNGS (для 4 генов, 5 генов или 21 гена) может быть выявлен у субъекта путем измерения экспрессии генов IFNGS (например, mRNA) в крови или ткани субъекта и сравнения уровней экспрессии генов с экспрессией генов домашнего хозяйства или контрольных генов, например ACTB, GAPDH и 18S rRNA, в крови или ткани.

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

**[0009]** MUSE 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 SLE от умеренной до тяжелой степени с неадекватным ответом на стандарт лечения (SOC) SLE. Исследуемый продукт (анифролумаб или плацебо) вводили в виде фиксированной дозы каждые 4 недели (28 дней) с введением в общей сложности 13 доз.

**[0010]** *MUSE описано более подробно в Furie et al. 2017<sup>3</sup>, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.*

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

**[0011]** TULIP I и TULIP II представляли собой многоцентровые многонациональные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования фазы 3 для оценки эффективности и безопасности внутривенной (IV) схемы лечения из двух доз анифролумаба по сравнению с плацебо у субъектов с активной аутоантитело-положительной системной красной волчанкой (SLE) от умеренной до тяжелой степени во время получения стандарта лечения (SOC).

### 7.1.1. Лекарственные препараты для ограниченного применения

**[0012]** Если субъект получал 1 из нижеследующего, то субъект считался пациентом, не ответившим на лечение: сульфасалазин; даназол; дапсон; азатиоприн больше 200 мг/сутки или в суточной дозе, более высокой, чем в неделю 0 (день 1); микофенолата мофетил больше 2,0 г/сутки или микофеноловую кислоту больше 1,44 г/сутки или ежедневно; дозу более высокую, чем в неделю 0 (день 1); перорально, подкожно или внутримышечно метотрексат больше 25 мг/неделя или в суточной дозе, более высокой, чем в неделю 0 (день 1); мизорибин больше 150 мг/сутки или в суточной дозе более высокой, чем в неделю 0 (день 1); любое изменение в пероральном, SC или внутримышечном пути введения метотрексата; внутривенные кортикостероиды больше 40 мг/сутки, но 1 г/сутки или меньше метилпреднизолона или эквивалента; внутримышечные кортикостероиды больше 80 мг/сутки метилпреднизолона или эквивалента; предшественники кортикостероидов для подкожного или внутримышечного введения; лечение OCS больше 40 мг/сутки с помощью преднизолона или эквивалента; лечение OCS выше дозы дня 1 в течение периода введения доз больше 14 дней; кортикостероиды с длительным биологическим периодом полувыведения (например, дексаметазон, бетаметазон); другие иммунодепрессанты, в том числе без ограничения ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин, такролимус [в том числе местное применение]) или лефлуномид. Глазные капли циклоспорина были приемлемы для применения в данном исследовании.

**[0013]** *TULIP I описано более подробно в Furie et al. 2019<sup>11</sup>, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Результаты TULIP II представлены в Morand et al. 2020<sup>12</sup>, включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.*

## 8. ПРИМЕР 3. Оценки кожных обострений и постепенного снижения дозы OCS у пациентов с волчанкой, которых лечили с помощью анифролумаба в 3 испытаниях фазы 2

### 8.1. Введение

**[0014]** Обострения заболевания волчанки и лечение волчанки с помощью кортикостероидов для перорального применения (ОС) связаны с накоплением поражения органов. Пациенты с волчанкой, которые получали анифролумаб, моноклональное антитело к субъединице 1 рецептора интерферона I типа, характеризовались более низкими частотами обострений и могли снижать дозу ОС по сравнению с плацебо в испытаниях фазы 3, TULIP-1 (NCT02446912) и TULIP-2 (NCT02446899). Авторы настоящего изобретения оценили эффект лечения с помощью анифролумаба в отношении кожных обострений и в отношении уменьшения дозы ОС в испытаниях TULIP.

### 8.2. Способы

**[0015]** В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях TULIP-1 и TULIP-2 оценивали эффективность и безопасность анифролумаба (300 мг IV каждые 4 недели в течение 48 недель, первичная конечная точка в неделю 52) у пациентов с активной SLE от умеренной до тяжелой степени, несмотря на лечение при соблюдении стандарта оказания медицинской помощи. Обострения определяли как показатели 1 или больше для новой категории BILAG-2004 А или 2 или больше для новой категории BILAG-2004 В по сравнению с предыдущим визитом. Попытка постепенного снижения дозы ОС до 7,5 мг/сутки или меньше требовалась между неделями 8 и 40 для пациентов, получавших дозу ОС 10 мг/сутки или больше на исходном уровне. Поддерживаемое снижение дозы ОС определяли как дозу ОС, составляющую 7,5 мг/сутки или меньше, достигаемую к неделе 40 и сохраняющуюся до недели 52. 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 анализировали обострения описательно по категориям для оценки органов и у пациентов, получавших дозу ОС 10 мг/сутки или больше на исходном уровне с сохранением снижения дозы ОС.

### 8.3. Результаты

**[0016]** Данные объединяли для 726 пациентов; 360 получали 300 мг анифролумаба (180 пациентов в каждом испытании) и 366 получали плацебо (184 и 182 пациента в TULIP-1 и TULIP-2 соответственно). Исходные демографические данные пациентов и характеристики лечения были сопоставимы между группами лечения (ФИГ. 5). В подгруппах анифролумаба и плацебо у большинства пациентов показатель BILAG А в категориях для оценки органов составлял 1 или больше (48,3% и 48,9% соответственно) или отсутствовал для пункта А и составлял 2 или больше для пункта В (47,2% и 44,3%) (ФИГ.



0	209 (57,1)	239 (66,4)	268 (73,2)	278 (77,2)	273 (74,6)	290 (80,6)	339 (92,6)	342 (95,0)
≥1	157 (42,9)	121 (33,6)	98 (26,8)	82 (22,8)	93 (25,4)	70 (19,4)	27 (7,4)	18 (5,0)
1	89 (24,3)	74 (20,6)	68 (18,6)	62 (17,2)	67 (18,3)	48 (13,3)	17 (4,6)	10 (2,8)
2	49 (13,4)	28 (7,8)	26 (7,1)	18 (5,0)	21 (5,7)	14 (3,9)	7 (1,9)	5 (1,4)
≥3	19 (5,2)	19 (5,3)	4 (1,1)	2 (0,6)	5 (1,4)	8 (2,2)	3 (0,8)	3 (0,8)

*BILAG, Британская группа по оценке волчанки. Обострение в общей группе определяют как 1 больше новых пунктов согласно BILAG-2004 А или 2 новых пункта или больше согласно BILAG-2004 В по сравнению с предыдущим визитом. Обострение в категории для оценки органов BILAG наблюдается, если соответствующий орган ассоциирован с обострением. Данные представлены для категорий для оценки органов, ассоциированных с 1 обострением или больше у 5% пациентов или больше в группе анифролумаба.*

**[0019]** У меньшего числа пациентов с сохраняющимся снижением дозы OCS наблюдали 1 обострение или больше при применении анифролумаба (TULIP-1: 19,6%; TULIP-2: 22,2%) по сравнению с плацебо (TULIP-1: 41,2%; TULIP-2: 52,0%) (**ФИГ. 8**). Аналогичные процентные значения пациентов без сохраняющегося снижения дозы OCS демонстрировали 1 обострение или больше при применении анифролумаба (TULIP-1: 53,8%; TULIP-2: 45,2%) по сравнению с плацебо (TULIP-1: 54,4%; TULIP-2: 48,3%).

#### **8.4. Выводы**

**[0020]** В испытаниях фазы 3 TULIP-1 и TULIP-2 у меньшего числа пациентов наблюдали обострения в 3 наиболее часто поражаемых категориях для оценки органов (кожно-слизистые покровы, скелетно-мышечная система и почки) при применении анифролумаба по сравнению с плацебо. Неожиданным было то, что анифролумаб ассоциировался с более чем 2-кратным снижением частоты обострений у пациентов с сохраняющимся снижением дозы OCS по сравнению с плацебо. Данные TULIP подтверждают способность анифролумаба уменьшать обострения SLE в кожной (кожно-слизистой) области во время постепенного снижения дозы OCS, что является важным атрибутом для долгосрочного контроля пациентов с SLE. Результаты испытаний TULIP-1 и TULIP-2 ранее демонстрировали, что пациенты, получавшие лечение с помощью

анифролумаба, характеризовались более высокими значениями частоты ответа на лечение согласно BICLA. В индекс BICLA включены как BILAG, так и SLEDAI. Однако BILAG использовали для оценки улучшения и ухудшения, а SLEDAI-2K использовали только для ухудшения. Оценка отдельных категорий для оценки органов, выполняемая согласно BILAG-2004 и SLEDAI-2K, показала, что лечение с помощью анифролумаба по сравнению с плацебо было ассоциировано с улучшением в категории кожи и слизистых оболочек для оценки органов.

## **9. ПРИМЕР 4. Эффекты анифролумаба в отношении сыпи и артрита у пациентов с SLE и влияние сигнала интерферона в объединенных данных из испытаний фазы 3**

### **9.1. Предпосылки**

**[0021]** Лечение с помощью анифролумаба ассоциировано с клиническими улучшениями в активности заболевания в области кожи и слизистых оболочек по сравнению с плацебо у пациентов с SLE в испытании фазы 2 MUSE (NCT01438489) и испытаниях фазы 3 TULIP (**ФИГ. 4** и **ФИГ. 7**). Авторы настоящего изобретения исследовали эффекты в подгруппах, определяемых биомаркерами, целенаправленно воздействующие на симптомы.

### **9.2. Цель**

**[0022]** Оценить эффект анифролумаба в отношении сыпи, а также влияние статуса профиля экспрессии генов, находящейся под контролем IFN (IFNGS), у пациентов с SLE с использованием измерений заболевания различной чувствительности в объединенных данных испытаний фазы 3 TULIP.

### **9.3. Способы**

**[0023]** TULIP-1 (NCT02446912) и TULIP-2 (NCT02446899) представляли собой плацебо-контролируемые испытания в течение 52 недель внутривенного введения анифролумаба каждые 4 недели у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени (см. **разделы 6** и **7**). В данном апостериорном анализе исходы сыпи и артрита оценивали с использованием категории кожи и слизистых оболочек для оценки индекса активности системной красной волчанки 2000 (SLEDAI-2K) (точное измерение) и индекса Британской группы по оценке волчанки (BILAG) (более чувствительное измерение, фиксирующее частичные улучшения). Также оценивали уменьшения степени проявления сыпи с использованием модифицированного индекса распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки (mCLASI).

#### 9.4. Результаты

[0125] В объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2 600 пациентов (анифролумаба 300 мг, n=298; плацебо, n=302) классифицировали как пациентов с высоким показателем в тесте в отношении IFNGS и 126 пациентов (анифролумаб, n=62; плацебо, n=64), как пациентов с низким показателем в тесте в отношении IFNGS. В целом больше пациентов, получавших анифролумаб, по сравнению с плацебо достигали полной регрессии сыпи, определенной согласно SLEDAI-2K (различие 13,5%, номинальное значение  $P < 0,001$ ) (ФИГ. 9А). Более чувствительное измерение BILAG, для которого было необходимо улучшение на 1 степень или больше, продемонстрировало преимущество анифролумаба над плацебо в отношении сыпи (разница 15,5%, номинальное значение  $P < 0,001$ ); результаты были сопоставимы в подгруппе с высоким показателем в тесте в отношении IFNGS (SLEDAI-2K: различие 17%, номинальное значение  $P < 0,001$ ; BILAG: различие 16,1%, номинальное значение  $P < 0,001$ ) (ФИГ. 9В). У пациентов с низким показателем в тесте в отношении IFNGS наблюдали тенденцию к уменьшению степени проявления сыпи, ассоциированную с приемом анифролумаба. Улучшения на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем до недели 52, определенные с помощью mCLASI, у пациентов с исходными показателями активности согласно mCLASI больше 0 чаще наблюдали при применении анифролумаба по сравнению с плацебо (различие 15,6%, номинальное значение  $P < 0,001$ ) (ФИГ. 9С).

#### 9.5. Выводы

[0024] В объединенных данных из TULIP-1 и TULIP-2 лечение с помощью анифролумаба было ассоциировано с уменьшением степени проявления сыпи по сравнению с плацебо с использованием измерений различной точности.

### 10. ПРИМЕР 5. Эффективность анифролумаба в различных категориях для оценки органов у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени в объединенных данных из исследований TULIP-1 и TULIP-2

#### 10.1. Введение

[0025] Сходство в дизайне испытаний TULIP-1 и TULIP-2 способствовало объединению данных для оценки отдельных систем органов с большей статистической мощностью, чем это было возможно, только в отдельных испытаниях. В этом апостериорном анализе объединенных данных испытаний TULIP-1 и TULIP-2 авторы настоящего изобретения оценивали эффекты анифролумаба в отношении активности заболевания SLE по категории для оценки органов, в частности, на коже.

## 10.2. Способы

### 10.2.1. Пациенты и схема исследования

**[0026]** Это был апостериорный анализ объединенных данных из 52-недельных испытаний TULIP-1 и TULIP-2, в которых пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени, несмотря на стандартную терапию глюкокортикоидами для перорального применения, противомалярийными средствами и/или иммуносупрессантами, рандомизировали для получения 300 мг анифролумаба или плацебо внутривенно каждые 4 недели в течение 48 недель.

**[0027]** Схема и способы исследования были подробно описаны ранее<sup>11,12</sup>. Вкратце, возраст пациентов составлял от 18 до 70 лет, и пациенты соответствовали критериям классификации SLE согласно Американской коллегии ревматологов. Исключали пациентов с активной нейропсихиатрической SLE тяжелой степени или волчаночным нефритом тяжелой степени. Обязательные попытки постепенного снижения дозы глюкокортикоидов для перорального применения до 7,5 мг/сутки или меньше между неделями 8 и неделями 40 были необходимы для пациентов, получающих преднизон или эквивалент при дозе 10 мг/сутки или больше на исходном уровне; постепенное снижение дозы также было разрешено для пациентов, получающих более низкие дозы на исходном уровне. У всех пациентов дозы глюкокортикоидов должны были быть стабильными с недели 40 по неделю 52.

### 10.2.2. Конечные точки исследования и оценки

**[0028]** Вовлечение категории для оценки органов оценивали с применением BILAG-200417 и SLEDAI-2K. Ответ согласно 18 BILAG-2004 определяли как снижение от А (заболевание тяжелой степени) на исходном уровне до В (умеренная степень), С (легкая степень) или D (отсутствие текущего заболевания), или от В на исходном уровне до С или D. Доли пациентов, у которых наблюдали улучшение на 1 стадию (например, от А до В или от В до С), 2 стадии (например, от А до С или от В до D) и не более чем 3 стадии (т. е. от А до D), оценивали по данной категории для оценки органов от исходного уровня до недели 52. Улучшение показателя SLEDAI-2K определяли как снижение показателей по категориям у пациентов с показателями больше 0 на исходном уровне. Как в случае BILAG-2004, так и в случае SLEDAI-2K пациентов, которых подвергали лечению лекарственным препаратом для ограниченного применения сверх пороговых значений, разрешенных согласно протоколу, или которые прекратили прием исследуемого продукта, классифицировали как пациентов, не отвечающих на лечение.

**[0029]** Заболевание кожи и суставов дополнительно оценивали с использованием показателя индекса активности кожной красной волчанки и индекса распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки (CLASI) (CLASI-A)<sup>7</sup> и количеств припухших и 28 припухших и болезненных суставов соответственно. Ответ согласно CLASI определяли как снижение CLASI-A на 50% или больше среди пациентов с CLASI-A 10 или больше на исходном уровне.

**[0030]** В дополнение к изменениям средних гематологических и серологических значений оценивали проценты пациентов с отклоняющимися от нормы (низкими или высокими) значениями на исходном уровне, у которых значения нормализовались в неделю 52. Считалось, что у пациентов, прекративших прием исследуемых средств лечения или у которых отсутствовали данные по неделе 52, нормализации не произошло.

**[0126]** Показатель модифицированного CLASI (mCLASI) определяют как части активности согласно CLASI, которые описывают кожную эритему, шелушение/гипертрофию и воспаление кожи головы. Активность язв в полости рта и алопецию без воспаления кожи головы исключают из анализа mCLASI, как и все измерения повреждения. Клинически значимое уменьшение степени проявления сыпи, измеренное с использованием mCLASI, определяют по снижению показателя активности на 50% или больше на исходном уровне.

### ***10.2.3. Статистические анализы***

**[0031]** Аналогичные схемы испытаний TULIP-1 и TULIP-2 давали возможность объединить результаты. Частоту ответа на лечение по категориям для оценки органов согласно BILAG-2004 и SLEDAI-2K, количество пациентов, отвечающих на лечение по категории для оценки органов согласно SLEDAI-2K, с течением времени, количество пациентов, отвечающих на лечение согласно CLASI-A, с течением времени и снижение количеств пораженных суставов на 50% или больше по сравнению с исходным уровнем рассчитывали с применением стратифицированного подхода Кохрана-Мантеля-Хензеля с факторами стратификации (совпадающими с таковыми в исследованиях TULIP) для показателя SLEDAI-2K при скрининге, статуса теста для оценки профиля экспрессии генов, находящихся под контролем IFN I типа, при скрининге и дозы глюкокортикоида для перорального применения в день 1. Сообщаемые 2-сторонние P-значения и 95% доверительные интервалы (CI) основаны на данном подходе. Все сообщаемые P-значения являются номинальными. Для оценки объединенных данных TULIP данные TULIP-1 анализировали в соответствии с пересмотренными в TULIP-2 правилами анализа лекарственных препаратов для ограниченного применения. 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.

### 10.3. Результаты

#### 10.3.1. Демографические данные и лекарственные препараты для лечения SLE на исходном уровне у пациентов

**[0127]** Данные объединяли для 726 пациентов; 360 получали 300 мг анифролумаба Q4W с введением IV (180 пациентов в каждом испытании), и 366 получали плацебо (184 пациента в TULIP-1 и 182 пациента в TULIP-2). Было обнаружено, что в объединенной популяции 82,6% (600/726) пациентов имели высокий показатель IFNGS и 17,4% (126/726) имели низкий показатель IFNGS (таблица 1). Исходные демографические данные пациентов были сопоставимы между группами лечения (**Таблица 10-1**). Средний возраст 726 пациентов, включенных в исследование, составлял 41,8 года; при этом 92,8% были женщинами. Для пациентов с высоким показателем IFNGS и низким показателем IFNGS медианный возраст составлял 41,1 и 45,1 года, и 92,5% и 94,4% были женщинами.

**[0032]** Связанные с SLE виды лечения были сходными среди групп лечения (**Таблица 10-1**). На исходном уровне большинство пациентов (82,0%) получали глюкокортикоиды и более 50% в обеих группах лечения получали 10 мг/сутки или больше. Сходные доли пациентов, получающих анифролумаб или плацебо, также получали иммуносупрессанты (48,1% по сравнению с 48,4%,) и противомаларийное лечение (67,5% по сравнению с 73,0%). Больше пациентов с высоким показателем IFNGS, чем пациентов с низким показателем IFNGS, принимали любую дозу глюкокортикоидов (84,7% по сравнению с 69,0%) и 10 мг/сутки или больше (54,7% по сравнению с 37,3%). Это также наблюдали для иммуносупрессантов (51,0% по сравнению с 34,9%), но меньше пациентов с высоким показателем IFNGS, чем с низким показателем IFNGS, получали противомаларийные средства (68,2% по сравнению с 80,2%).

**[0033]** Вовлечение категории для оценки органов на исходном уровне, оцененное с помощью BILAG-2004 и SLEDAI-2K, было сходным между группами лечения (**ФИГ. 10А** и **ФИГ. 10В**). Наиболее часто поражаемыми категориями для оценки органов на исходном уровне были категория кожи и слизистых оболочек (BILAG-2004 86,4% [627/726]; SLEDAI-2K 96,3% [699/726]), скелетно-мышечная (BILAG-2004 88,8% [645/726]; SLEDAI-2K 94,2% [684/726]) и иммунологическая (SLEDAI-2K 64,3% [467/726]) (**ФИГ. 10А** и **ФИГ. 10В**); иммунологические переменные не включены в BILAG-2004. Вовлечение в почечной и нервно-психической областях было относительно редкими на исходном уровне,

независимо от того, проводили ли оценки с использованием BILAG-2004 или SLEDAI-2K. В наиболее часто поражаемых категориях BILAG-2004, скелетно-мышечной категории и категории кожи и слизистых оболочек, большинство пациентов характеризовались активностью заболевания тяжелой или умеренной степени на исходном уровне, как показано по общей частоте показателей BILAG-A (скелетно-мышечная категория, 31,5% [229/726], категория кожи и слизистых оболочек, 21,9% [159/726]) или BILAG B (скелетно-мышечная категория, 57,3% [416/726]; кожно-слизистая категория, 64,5% [468/726]). Показатели в категориях для оценки органов согласно BILAG были сбалансированы по группам лечения (ФИГ. 11); при этом с помощью SLEDAI-2K невозможно различить серьезность активности в пределах категории для оценки органов.

### 10.3.2. Характеристики заболевания пациента Сыпь

[0128] В группах анифролумаба и плацебо, вместе с подгруппами с высоким и низким показателем IFNGS, у 85% пациентов или больше имелась сыпь на исходном уровне, измеренная с применением SLEDAI-2K или BILAG-2004 (Таблица 10-1). Средние (SD) показатели активности согласно mCLASI на исходном уровне составляли 6,2 (7,03) в группе анифролумаба и 5,8 (6,88) в группе плацебо. Пациенты с высоким показателем IFNGS характеризовались большими показателями согласно mCLASI, чем пациенты с низким показателем IFNGS, на исходном уровне (среднее значение [SD]: 6,6 [7,50] по сравнению с 4,2 [3,5] в группе анифролумаба и 5,9 [7,06] по сравнению с 5,3 [4,79] в группе плацебо). В группах анифролумаба и плацебо, вместе с подгруппами с высоким и низким показателем IFNGS, у 85% пациентов или больше наблюдали показатели активности больше 0. Двадцать процентов пациентов в обеих группах анифролумаба и плацебо характеризовались показателем активности 10 или больше (Таблица 10-1). В подгруппах пациентов с высоким показателем IFNGS по сравнению с низким показателем IFNGS, соответственно, 22,8% по сравнению с 9,7% в группе анифролумаба и 20,9% по сравнению с 17,2% в группе плацебо имели показатель активности, составляющий 10 или больше.

**Таблица 10-1. Исходные характеристики измерений клинического выхода**

Характеристики	Плацебо			300 мг анифролумаба		
	Общая популяция (n=366)	Высокий показатель IFNGS (n=302)	Низкий показатель IFNGS (n=64)	Общая популяция (n=360)	Высокий показатель IFNGS (n=298)	Низкий показатель IFNGS (n=62)

Возраст, среднее значение (SD), лет	41,0 (11,9)	40,7 (11,7)	42,7 (12,6)	42,6 (12,0)	41,5 (11,9)	47,6 (11,3)
Женщины, n (%)	341 (93,2)	280 (92,7)	61 (95,3)	333 (92,5)	275 (92,3)	58 (93,5)
Раса, n (%)						51
Европеоидная	244 (66,7)	192 (63,6)	52 (81,3)	235 (65,3)	184 (61,7)	(82,3)
Негроидная	48 (13,1)	40 (13,2)	8 (12,5)	46 (12,8)	41 (13,8)	5 (8,1)
Монголоидная	35 (9,6)	33 (10,9)	2 (3,1)	41 (11,4)	39 (13,1)	2 (3,2)
Другое	31 (8,5)	29 (9,6)	2 (3,1)	30 (8,3)	27 (9,1)	3 (4,8)
Время от изначальной постановки диагноза SLE до рандомизации, медианное значение (диапазон), месяцев	78,5 (4–503)	87,5 (4–503)	52,0 (6–389)	91,0 (0–555)	97,0 (6–555)	77,0 (0–388)
Средство лечения SLE на исходном уровне, n (%)						
Глюкокортикоиды для перорального применения <sup>a</sup>		257 (85,1)	47 (73,4)	291 (80,8)	251 (84,2)	40
<10 мг/сутки	304 (83,1)	97 (32,1)	22 (34,4)	351 (48,3)	83 (27,9)	(64,5)
≥10 мг/сутки	181 (49,5)	160 (53,0)	25 (39,1)	375 (51,7)	168 (56,4)	18 (29,0)
Противомаларийное средство	267 (73,0)	214 (70,9)	53 (82,8)	243 (67,5)	185 (65,4)	48 (77,4)
Иммуносупрессант <sup>b</sup>	177 (48,4)	157 (52,0)	20 (31,3)	173 (48,1)	149 (50,0)	24 (31,3)
Сыпь, измеренная с применением SLEDAI-2K, n (%)						
Присутствует	318 (86,9)	261 (86,4)	57 (89,1)	321 (89,2)	266 (89,3)	55 (88,7)

Сыпь, измеренная с применением BILAG-2004, n (%)						
А	75 (20,5)	63 (20,9)	12 (18,8)	84 (23,3)	71 (23,8)	13 (21,0)
В	237 (64,8)	196 (64,9)	41 (64,1)	231 (64,2)	190 (63,8)	41 (66,1)
С	44 (12,0)	34 (11,3)	10 (15,6)	34 (9,4)	28 (9,4)	6 (9,7)
D/E	10 (2,7)	9 (3,0)	1 (1,6)	11 (3,1)	9 (3,0)	2 (3,2)
Сыпь, измеренная с применением mCLASI, n (%)						
Показатель активности больше 0	311 (85,0)	256 (84,8)	55 (85,9)	323 (89,7)	268 (89,9)	55 (88,7)
Показатель активности 10 или больше	74 (20,2)	63 (20,9)	11 (17,2)	74 (20,6)	68 (22,8)	6 (9,7)

BILAG-2004, Британская группа по оценке волчанки, 2004; mCLASI, модифицированный индекс распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящейся под контролем интерферона; Q4W, каждые 4 недели; SD, стандартное отклонение; SLEDAI-2K, индекс активности системной красной волчанки, 2000.

Считается, что сыпь присутствует при измерении с применением SLEDAI-2K, если компонент сыпи SLEDAI-2K составляет 2 или больше. Считается, что артрит присутствует при измерении с применением SLEDAI-2K, если компонент артрит SLEDAI-2K составляет 4 или больше. А, тяжелая степень заболевания; В, умеренная степень заболевания; С, легкая степень заболевания; D/E, отсутствие активности заболевания.

<sup>a</sup>Глюкокортикоиды для перорального применения включают преднизон или эквивалент. <sup>b</sup>Иммуносупрессант: азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловая кислота и мизорибин.

### 10.3.3. Эффективность в категориях для оценки органов согласно BILAG-2004

**[0034]** Показатели в категориях для оценки согласно BILAG-2004 на уровне пациента, получаемые каждые 4 недели в течение всего периода испытания, отображены с использованием тепловых карт (**ФИГ. 12**). В неделю 52 55,5% (176/317) пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, достигали ответа со стороны скелетно-

мышечной системы согласно BILAG-2004 по сравнению с 43,6% (143/328) пациентов, получавших плацебо (различие 11,9%; 95% CI 4,2, 19,4; номинальное значение  $P < 0,01$ ) (ФИГ. 13), и 53,3% (168/315) пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, по сравнению с 38,1% (119/312) пациентов, получавших плацебо, достигали ответа со стороны кожи и слизистых оболочек согласно BILAG-2004 (различие 15,5%; 95% CI 7,8, 23,2; номинальное значение  $P < 0,001$ ) (ФИГ. 13). Улучшения в пользу анифролумаба для категории кожи и слизистых оболочек BILAG-2004 наблюдали от недели 4 до недели 32 соответственно ( $P < 0,05$ ) (ФИГ. 14).

#### **10.3.4. Эффективность в категориях для оценки органов согласно SLEDAI-2K**

В неделю 52 значительно больше пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, чем пациентов, получавших плацебо, характеризовались улучшениями в категориях для оценки органов согласно SLEDAI-2K, которые наиболее часто поражались на исходном уровне: кожа и слизистые оболочки (54,7% [190/348] по сравнению с 39,4% [138/351]; номинальное значение  $P < 0,001$ ), скелетно-мышечная система (48,8% [164/335] по сравнению с 40,4% [141/349]; номинальное значение  $P < 0,05$ ) и иммунологическая системы (18,6% [44/237] по сравнению с 11,3% [26/230]; номинальное значение  $P < 0,05$ ) (ФИГ. 15). Улучшения в пользу анифролумаба для категории кожи и слизистых оболочек SLEDAI-2K наблюдали от недели 12 ( $P < 0,05$ ) (ФИГ. 15).

#### **10.3.5. Эффективность анифролумаба при уменьшении степени проявления сыпи**

[0129] Регрессия сыпи, определенная согласно SLEDAI-2K, достигалась в большей степени у пациентов, которых лечили анифролумабом, чем у тех, кто получал плацебо, на неделе 52 (различие 13,5%; номинальное значение  $P < 0,001$ ) (Таблица 10-2, ФИГ. 16). Такие данные подтверждаются в подгруппе с высоким показателем IFNGS (различие 17,0%; номинальное значение  $P < 0,001$ ), но не в подгруппе с низким показателем IFNGS (различие -2,8%; номинальное значение  $P = 0,746$ ) (Таблица 10-2, ФИГ. 16А). Регрессия сыпи, определенная согласно SLEDAI-2K, была более частой с применением анифролумаба по сравнению с плацебо не позже недели 12, и данное различие сохранялось до недели 52 (ФИГ. 17А). Результаты были сравнимы в подгруппе с высоким показателем IFNGS (ФИГ. 17В), но имело место меньшее разделение между группами лечения и более высоким ответом при плацебо среди пациентов с низким показателем IFNGS на протяжении исследования (ФИГ. 17С).

[0130] Уменьшение степени проявления сыпи, оцененное с применением BILAG (снижение степени тяжести на 1 или больше), достигалось в большей степени пациентами, которых лечили анифролумабом, чем пациентами, которых лечили плацебо, в неделю 52

(Таблица 10-2, ФИГ. 16В). Результаты опять были сходными в подгруппе с высоким показателем IFNGS (различие 16,1%; номинальное значение  $P < 0,001$ ), и имела место тенденция уменьшения степени проявления сыпи, ассоциированная с анифролумабом, у пациентов с низким показателем IFNGS (различие 12,2%; номинальное значение  $P = 0,203$ ) (Таблица 10-2, ФИГ. 16В). Уменьшение степени проявления сыпи, определенное согласно ВPLAG-2004, было больше при анифролумабе, чем при плацебо, во всех моментах времени не позже недели 4 (ФИГ. 17А). Аналогично, данное наблюдали в подгруппе с высоким показателем IFNGS (ФИГ. 17В), но у пациентов с низким показателем IFNGS разделение между группами было менее заметным, и ответ плацебо был выше среди пациентов с высоким показателем IFNGS (ФИГ. 17АС).

[0131] Как оценено с применением mCLASI, больше пациентов, которых лечили анифролумабом, с исходным показателем больше 0 достигали уменьшения степени проявления сыпи на 50% или больше на неделе 52 (различие 15,6%; номинальное значение  $P < 0,001$ ) (Таблица 10-2, ФИГ. 16С). Результаты были сравнимы у пациентов с высоким показателем IFNGS (различие 18,1%; номинальное значение  $P < 0,001$ ), но не у пациентов с низким показателем IFNGS (различие 3,6%; номинальное значение  $P = 0,700$ ) (Таблица 10-2, ФИГ. 16С). В меньших подгруппах пациентов с исходными показателями согласно mCLASI, составляющими 6 или больше или 10 или больше, имели место подобные тенденции (Таблица 10-2). Уменьшение степени проявления сыпи согласно mCLASI (у пациентов с показателями активности согласно mCLASI, составляющими больше 0) наблюдали не позже недели 4 (ФИГ. 19А). Значения улучшения были больше при анифролумабе, чем при плацебо, во все моменты времени, что также наблюдали для пациентов с высоким показателем IFNGS (ФИГ. 19В), но не было очевидным для пациентов с низким показателем IFNGS вследствие высоких ответов плацебо (ФИГ. 19С).

**Таблица 10-2. Измерения клинического выхода при сыпи на неделе 52**

		300 мг анифролумаба			Плацебо		
		Всего	Высокий показатель IFNGS	Низкий показатель IFNGS	Всего	Высокий показатель IFNGS	Низкий показатель IFNGS
<b>SLEDAI-2K</b>	n	321	266	55	318	216	57

		Пациенты, отвечающие на лечение, n (%) [SE]	123 (38,4) [2,71]	109 (41,2) [3,02]	14 (25,4) [6,07]	79 (24,9) [2,48]	63 (24,2) [2,71]	16 (28,2) [6,10]
		Различие [SE] (95% CI)	13,5 [3,67] (от 6,3 до 20,7)	17,0 [4,05] (от 9,1 до 25,0)	-2,8 [8,61] (от -19,7 до 14,1)	—	—	—
		<i>P</i> -значение	<0,001	<0,001	0,746	—	—	—
<b>BILAG-2004</b>		n	315	261	54	312	259	53
		Пациенты, отвечающие на лечение, n (%) [SE]	168 (53,6) [2,79]	139 (53,5) [3,06]	29 (53,7) [6,78]	119 (38,1) [2,75]	97 (37,4) [3,01]	22 (41,5) [6,79]
		Различие [SE] (95% CI)	15,5 [3,92] (от 7,8 до 23,2)	16,1 [4,29] (от 7,7 до 24,6)	12,2 [9,59] (от 6,6 до 31,0)	—	—	—
		<i>P</i> -значение	<0,001	<0,001	0,203	—	—	—
<b>mC</b>	<b>Большинство на исходном уровне</b>	n	323	268	55	311	256	55
<b>LAS</b>		Пациенты, отвечающие на лечение, n (%) [SE]	186 (57,8) [2,74]	155 (58,1) [3,00]	31 (56,4) [6,70]	131 (42,2) [2,78]	102 (40) [3,07]	29 (52,7) [6,64]
<b>I</b>		Различие [SE] (95% CI)	15,6 [3,91] (от 8,0 до 23,3)	18,1 [4,29] (от 9,7 до 26,6)	3,6 [9,43] (от -14,8 до 22,1)	—	—	—

	<i>P</i> -значение	<0,001	<0,001	0,700	—	—	—
<b>6 или больше на исходном уровне</b>	<i>n</i>	141	121	20	135	113	22
	Пациенты, отвечающие на лечение, <i>n</i> (%) [SE]	86 (61,2) [4,14]	73 (60,5) [4,47]	13 (65,0) [10,92]	65 (47,9) [4,25]	50 (44,3) [4,66]	15 (68,1) [10,28]
	Различие [SE] (95% CI)	13,3 [5,93] (от 1,6 до 24,9)	16,2 [6,46] (от 3,6 до 28,9)	-3,1 [15,00] (от -32,5 до 26,3)	—	—	—
	<i>P</i> -значение	0,025	0,012	0,835	—	—	—
<b>10 или больше на исходном уровне</b>	<i>n</i>	74	68	6	74	63	11
	Пациенты, отвечающие на лечение, <i>n</i> (%) [SE]	45 (60,9) [5,70]	40 (58,9) [5,99]	5 (85,0) [19,26]	35 (47,4) [5,81]	26 (41,5) [6,21]	9 (80,9) [14,29]
	Различие [SE] (95% CI)	13,5 [8,14] (от -2,4 до 29,5)	17,4 [8,63] (от 0,5 до 34,3)	4,1 [23,99] (от -42,9 до 51,1)	—	—	—
	<i>P</i> -значение	0,097	0,043	0,864	—	—	—

*BILAG-2004, Британская группа по оценке волчанки, 2004; mCLASI, модифицированный индекс распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки; IFNGS, профиль экспрессии генов, находящейся под контролем интерферона; SE, стандартная ошибка; SLEDAI-2K, индекс активности системной красной волчанки, 2000.*

### 10.3.6. Лабораторные маркеры – общий анализ крови и серологический анализ

**[0035]** Пациенты в группах анифролумаба и плацебо характеризовались сходными средними значениями общего анализа крови на исходном уровне (**Таблица 10-3**).

**Таблица 10-3 Изменения значений измерений общего анализа крови от исходного уровня до недели 52**

	<b>Плацебо (n=365)<sup>a</sup></b>	<b>300 мг анифролумаба (n=360)</b>
<b>Гемоглобин</b>		
Среднее значение на исходном уровне (SD), г/л	126,0 (15,2)	125,0 (14,8)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD), г/л	-2,7 (11,33)	0,5 (10,59)
Нормализация на неделе 52 у пациентов с уровнем гемоглобина, отклоняющимся от нормы на исходном уровне, n (%) <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)
<b>Гематокрит</b>		
Среднее значение на исходном уровне (SD)	0,4 (0,04)	0,4 (0,04)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-0,005 (0,03)	0,005 (0,03)
Нормализация на неделе 52 у пациентов с гематокритом, отклоняющимся от нормы на исходном уровне, n (%) <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)
<b>Лимфоциты</b>		
Среднее значение на исходном уровне (SD), 10 <sup>9</sup> /л	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD), 10 <sup>9</sup> /л	-0,03 (0,5)	0,3 (0,6)
Нормализация на неделе 52 у пациентов с количеством лимфоцитов, отклоняющимся от нормы на исходном уровне, n (%) <sup>b</sup>	11 (3,0)	23 (6,4)
<b>Нейтрофилы</b>		

Среднее значение на исходном уровне (SD), 10 <sup>9</sup> /л	4,0 (2,1)	3,8 (1,8)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD), 10 <sup>9</sup> /л	0,1 (2,0)	0,7 (1,8)
Нормализация на неделе 52 у пациентов с количеством нейтрофилов, отклоняющимся от нормы на исходном уровне, n (%) <sup>b</sup>	0 (0)	1 (0,3)
<b>Тромбоциты</b>		
Среднее значение на исходном уровне (SD), 10 <sup>9</sup> /л	250,2 (79,8)	239,9 (78,2)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD), 10 <sup>9</sup> /л	3,2 (49,8)	24,3 (58,2)
Нормализация на неделе 52 у пациентов с количеством тромбоцитов, отклоняющимся от нормы на исходном уровне, n (%) <sup>b</sup>	1 (0,3)	0 (0,0)

*SD, стандартное отклонение. <sup>a</sup>1 пациент был исключен из анализа после завершения исследования; <sup>b</sup>диапазон нормальных значений уровня гемоглобина (от больше 60 до меньше 200 г/л), гематокрита (от больше 0,18 до меньше 0,64), лимфоцитов (от больше 0,5 до меньше 10,0 10<sup>9</sup>/л), нейтрофилов (от больше 0,5 до меньше 20,0 10<sup>9</sup>/л) и тромбоцитов (от больше 20 до меньше 600 10<sup>9</sup>/л).*

**[0036]** В неделю 52 эффекты лечения в пользу анифролумаба по сравнению с плацебо наблюдали в отношении среднего значения (SD) повышения уровня гемоглобина (0,5 [10,59] по сравнению с -2,7 [11,33] г/л) и тромбоцитов (24,3 [58,2] по сравнению с 3,2 [49,8] x10<sup>9</sup>/л). В группе анифролумаба у 6,4% (23/360) пациентов с лейкопенией на исходном уровне наблюдали нормализацию по сравнению с 3,0% (11/366) пациентов, получающих плацебо.

**[0037]** Среди пациентов, которые были положительными по антителам к dsDNA на исходном уровне, средние (SD) уровни антител к dsDNA снижались при лечении с помощью анифролумаба по сравнению с повышением для плацебо (-25,0 [238,4] по сравнению с 28,0 [498,5] ед/мл). Соответственно, 7,8% (13/167) пациентов, получающих анифролумаб, по сравнению с 5,8% (9/155) пациентов, получающих плацебо, стали отрицательными по антителам к dsDNA к неделе 52 (**Таблица 10-4**).

**[0038]** В неделю 52 более значительные улучшения по сравнению с исходным уровнем в средних (SD) уровнях С3 компонента наблюдали при применении анифролумаба (0,13 [0,18]) по сравнению с плацебо (0,04 [0,16] ед/мл) (Таблица 10-4). У пациентов с низким уровнем компонента С3 на исходном уровне нормализацию наблюдали у 16,2% (21/130) пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, и у 9,5% (13/137) пациентов, получавших плацебо. Сходным образом, нормализация низкого уровня С4 на исходном уровне происходила у большего количества пациентов, получающих анифролумаб, по сравнению с плацебо (22,6% [19/84] по сравнению с 7,1% [6/85]).

**Таблица 10-4. Изменение лабораторных маркеров от исходного уровня до недели 52**

	Плацебо (n=366)	300 мг анифролумаба (n=360)
<b>Антитела к dsDNA<sup>a,b</sup></b>		
Пациенты, положительные по антителам к dsDNA, n (%)	155 (42,3)	167 (43,4)
Среднее значение (SD), ед/мл	211,95 (549,65)	129,34 (261,40)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD), ед/мл	27,96 (498,47)	-24,98 (238,39)
Нормализация на неделе 52 у пациентов с уровнем антител к dsDNA, отклоняющимся от нормы на исходном уровне, n (%)	9 (5,8%)	13 (7,8%)
<b>С3<sup>a,c</sup></b>		
Уровень С3, отклоняющийся от нормы на исходном уровне, n (%)	137 (37,4)	130 (36,1)
Среднее значение (SD), ед/мл	0,70 (0,14)	0,69 (0,15)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD), ед/мл	0,04 (0,16)	0,13 (0,18)
Нормализация на неделе 52 у пациентов с уровнем С3, отклоняющимся от нормы на исходном уровне, n (%)	13 (9,5)	21 (16,2)
<b>С4<sup>a,d</sup></b>		

Уровень С4, отклоняющийся от нормы на исходном уровне, n (%)	85 (23,2)	84 (23,3)
Среднее значение (SD), ед/мл	0,07 (0,02)	0,07 (0,02)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD), ед/мл	0,02 (0,04)	0,02 (0,03)
Нормализация на неделе 52 у пациентов с уровнем С4, отклоняющимся от нормы на исходном уровне, n (%)	6 (7,1)	19 (22,6)

*Антитело к dsDNA, антитело к двухнитевой ДНК; С3, компонент 3 системы комплемента; С4, компонент 4 системы комплемента; SD, стандартное отклонение. <sup>a</sup>В сводную статистику по соответствующим переменным включают только пациентов, положительных по антителам к dsDNA на исходном уровне, или пациентов с низким уровнем С3 или С4; <sup>b</sup>пациентов, положительных по антителам к dsDNA, определяли как пациентов с результатом больше 15 ед/мл; уровни С3 комплемента, “отклоняющиеся от нормы”, определяли как результат меньше 0,9 г/л; <sup>d</sup>уровни С4 комплемента, “отклоняющиеся от нормы”, определяли как результат меньше 0,1 г/л.*

#### 10.4. Обсуждение

**[0039]** В данном апостериорном анализе объединенных данных из испытаний TULIP-1 и TULIP-2 лечение с помощью анифролумаба по сравнению с плацебо ассоциировали с большим улучшением в наиболее часто поражаемых категориях для оценки органов (кожно-слизистая и скелетно-мышечная системы) у пациентов с SLE от умеренной до тяжелой степени. Лечение анифролумабом также приводило к большим значениям улучшения в отношении кожного заболевания и большей частоте нормализации результатов общего анализа крови и серологического анализа по сравнению с плацебо.

**[0040]** Результаты испытаний TULIP-1 и TULIP-2 ранее демонстрировали, что пациенты, получавшие лечение с помощью анифролумаба, характеризовались более высокими значениями частоты ответа на лечение согласно BICLA по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Настоящие анализы также неожиданно демонстрируют согласованность между оценками активности с применением BILAG-2004 и SLEDAI-2K в отношении кожного заболевания. Поражение в категории кожно-слизистой системы наблюдалось у более 85% пациентов, что было определено с использованием BILAG-2004, и более 90% с использованием SLEDAI-2K. При использовании оценок пациента, ответившего на лечение, в категории для оценки органов согласно либо BILAG-

2004, либо SLEDAI-2K большее улучшение в категории кожи и слизистых оболочек наблюдали при применении анифролумаба по сравнению с плацебо, и при этом улучшения в этих категориях были сопоставимы между показателями.

**[0041]** В дополнение к анализу категорий кожи и слизистых оболочек согласно BILAG-2004 и SLEDAI-2K авторы настоящего изобретения использовали утвержденный кожно-специфический инструмент CLASI для оценки кожного заболевания у пациентов с SLE. Авторы настоящего изобретения оценили ответ согласно CLASI в подгруппе пациентов с CLASI-A 10 или больше на исходном уровне, чтобы сосредоточиться на пациентах с кожным заболеванием от умеренной до тяжелой степени. Используя все 3 измерения кожных заболеваний авторы настоящего изобретения наблюдали стойкое и раннее улучшение в отношении поражения кожи у пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, по сравнению с плацебо.

**[0042]** Серологическая активность свидетельствует об активации иммунной системы и обычно ассоциирована с активностью заболевания SLE. Большое количество пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, было способно к нормализации уровней антител к dsDNA и C3 и C4 компонента по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Эти результаты свидетельствуют о том, что эффекты анифролумаба в отношении серологических маркеров согласуются с большими улучшениями, наблюдаемыми у пациентов, получавших лечение с помощью анифролумаба, по сравнению с плацебо в иммунологической категории SLEDAI-2K.

**[0132]** В испытании TULIP фазы 3 было обнаружено, что лечение с применением 300 мг анифролумаба Q4W для введения IV ассоциировано со значениями уменьшения степени проявления как сыпи, так и артрита по сравнению с плацебо у пациентов с SLE с использованием измерений различной точности. Регрессия сыпи и артрита, определенная согласно SLEDAI-2K, является очень точной и требует полной регрессии данных симптомов. Оценка сыпи и артрита с помощью SLEDAI-2K продемонстрировала, что у большего количества пациентов, которых лечили анифролумабом, по сравнению с плацебо, достигалась регрессия. Уменьшение степени проявления сыпи, определенное согласно BILAG, обеспечивает выявление значений частичного улучшения и, следовательно, является более чувствительным к изменению. Значения улучшения определяли с применением BILAG для сыпи в результате лечения анифролумабом. Оценка показателей согласно mCLASI также обеспечивает обнаружение значений частичного уменьшения степени проявления сыпи. Данный инструмент является достаточно гибким в своей способности выявлять улучшение с чувствительностью или точностью, в зависимости от

степени сыпи в начале и степени изменения, применяемого в качестве порогового значения для улучшения. Оценка показателей согласно mCLASI с течением времени продемонстрировала, что лечение анифролумабом по сравнению с плацебо ассоциировано с ранним улучшением при лечении. Оценка количества суставов обеспечивает обнаружение значений частичного уменьшения степени проявления артрита и, аналогично, является гибкой в своей способности выявлять улучшение с чувствительностью или точностью, поскольку количества суставов в начале и степень изменения, выбранную для улучшения, может быть модифицирована. Количества болезненных/припухших суставов уменьшались в результате лечения с помощью анифролумаба.

**[0133]** Результаты также дали основание предполагать, что пациенты, которые имели высокий показатель IFNGS на исходном уровне, лучше отвечали на лечение с помощью анифролумаба по сравнению с плацебо, чем пациенты с низким показателем IFNGS по отношению к значениям уменьшения степени проявления сыпи и артрита. Среди всех измерений заболевания как в случае сыпи, так и артрита значения улучшения на неделе 52 для пациентов с высоким показателем IFNGS были сравнимы с результатами для всей популяции, и с течением времени данные значения улучшения тесно следовали наблюдаемым в общей популяции. Большинство пациентов характеризовались высоким показателем IFNGS на исходном уровне; следовательно, будет ожидать, что тенденции, наблюдаемые в общей популяции, будут отражать таковые данной преобладающей подгруппы. Высокая доля пациентов с высоким показателем IFNGS не является неожиданной, поскольку такие пациенты с большей вероятностью входят в рандомизированное испытание вследствие сложности контроля их заболевания с помощью стандартной терапии, 10-13, как проиллюстрировано такими пациентами, характеризующимися высокими исходными дозами глюкокортикоидов. Среди пациентов с низким показателем IFNGS ответ на лечение анифролумабом в отношении сыпи и артрита, по видимому, не увеличивался при измерении с применением более чувствительных инструментов, что предполагает некоторую пользу лечения для данной подгруппы.

**[0134]** Такие анализы, в частности, подтверждают гипотезу, что IFN I типа является ключевым драйвером кожного заболевания при SLE. Эффект сигнала IFN на mCLASI с течением времени становится рано очевидным при лечении, поскольку видна разница между анифролумабом и плацебо среди пациентов с высоким показателем IFNGS не позже недели 4. Данное разделение не заметно до недели 20 среди пациентов с низким показателем IFNGS. Однако была тенденция к некоторым ассоциированным с анифролумабом значениям уменьшения степени проявления сыпи у пациентов с низким

показателем IFNGS с применением более чувствительных измерений. Активность IFN не всегда может отражать уровни экспрессии IFNGS, измеренные в крови при скрининге по причине различий в экспрессии между тканью и кровью. Следовательно, если обнаружено, что пациент имеет низкий показатель IFNGS при скрининге, это может не указывать на полную степень активности IFN в организме и может объяснять некоторые несовпадения в наличии или отсутствии значений улучшения в клиническом ответе в обеих подгруппах.

**[0135]** Следует отметить, что пациенты, которых лечили плацебо, которые имели низкий показатель IFNGS, демонстрировали более высокий ответ на лечение по сравнению с пациентами с высоким показателем IFNGS, которые могли в результате иметь ответ на плацебо, маскирующий пользу анифролумаба в этих анализах пациентов в данной подгруппе. Данный высокий уровень ответа на плацебо становится более явным при применении более чувствительных измерений заболевания. Существует ряд потенциальных объяснений о данном высоком ответе на плацебо, в том числе лучший ответ на стандартную терапию у пациентов с низким показателем IFNGS, чем у пациентов с высоким показателем IFNGS, различия в исходной тяжести заболевания между такими подгруппами и/или различия в лежащем в основе механизме заболевания.

**[0136]** В заключение, объединенные данные в результате испытаний TULIP продемонстрировали связь лечения с помощью анифролумаба со значениями уменьшения степени проявления сыпи. С использованием измерений разной точности и чувствительности авторы настоящего изобретения демонстрируют, что более точные измерения (конечная точка SLEDAI-2K), для которых необходима полная регрессия любой сыпи, в основном обеспечиваются в подгруппе пациентов, которые имели высокий показатель IFNGS. Наоборот, более чувствительные измерения обеспечивают выявление малой, но клинически важной пользы лечения с помощью анифролумаба в образцах пациентов малого размера с низким показателем IFNGS. Данные дополнительно поддерживают применение анифролумаба для лечения CLE.

## **11. ПРИМЕР 6. Подкожное введение анифролумаба**

### **11.1. Исследование фазы I MI-CP180 анифролумаба IV у пациентов со SSc**

**[0137]** Средние концентрации анифролумаба в сыворотке крови после введения однократной дозы на основании веса тела представлены на **ФИГ. 21А**. После введения однократной дозы анифролумаб демонстрировал нелинейно-линейную PK при более низких уровнях дозы (менее 10,0 мг/кг) у пациентов как с высоким показателем IFNGS, так и с низким показателем IFNGS. Наблюдали пропорциональное дозе повышение  $C_{max}$ , однако повышение AUC превышало таковое, ожидаемые при пропорциональной

зависимости от дозы, в диапазоне от 0,1 до 10,0 мг/кг.  $t_{1/2}$  анифролумаба было более длительным в когортах с более высокой дозой. При наиболее высоком исследуемом уровне дозы (20,0 мг/кг), конечное  $t_{1/2}$  составляло примерно 12 дней.

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

[0138] В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы I 30 здоровых взрослых людей были распределены в три когорты лечения (300 мг анифролумаба SC (n=6), 300 мг анифролумаба внутривенно (n=6), 600 мг анифролумаба SC (n=6)) и для получения плацебо (n=4/когорты). После введения SC воздействие анифролумаба повышалось пропорционально дозе с 300 мг до 600 мг на основании площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от времени. Профили среднее арифметическое концентрации анифролумаба в сыворотке крови-время после однократного введения IV и SC показаны на **ФИГ. 21В**. Как описано в Tummala *et al.* 2018<sup>7</sup>, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в данном исследовании оценено, что биологическая доступность анифролумаба у здоровых добровольцев составляет 87% от внутривенного воздействия.

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

[0139] Данное исследование было создано для характеристики фармакокинетических и фармакодинамических параметров подкожно вводимого анифролумаба (**ФИГ. 22А**).

[0140] В исследовании изучали клиническую фармакологию, безопасность и исследовательскую эффективность анифролумаба для подкожного введения. Фармакокинетические параметры в исследовании 08 согласовывались с биологической доступностью в исследовании 06 (здоровые добровольцы) и высоким CL у пациентов с высоким показателем IFNGS с SLE. Анифролумаб, вводимый подкожно каждые 2 недели пациентам с SLE и кожными проявлениями от умеренной до тяжелой степени, характеризовался нелинейными фармакокинетическими параметрами, которые были более чем пропорциональны дозе, и нейтрализовал профиль экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа дозозависимым образом (**ФИГ. 22В** и **ФИГ. 22С**). В частности, анифролумаб в дозах 150 мг или 300 мг для подкожного введения каждые 2 недели в течение 50 недель характеризовался нелинейной фармакокинетикой, в связи с чем концентрации  $C_{\text{trough}}$  превышали концентрации, ожидаемые при пропорциональной зависимости от дозы. Число нежелательных явлений при подкожном введении анифролумаба было аналогичным числам, наблюдаемым после внутривенного введения в более крупных исследованиях пациентов со SLE.

[0141] Результаты исследования 08 полностью описаны в Bruce et al. <sup>14</sup>, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0142] Исследование 08 ограничивали небольшими размерами образцов, и невозможно сделать выводы о биологических эффектах исследуемого лекарственного средства (например, в отношении концентраций компонентов системы компонента С3 или С4) или его клинической эффективности (например, в отношении показателя согласно CLASI). Включение только пациентов с высокими показателями профиля экспрессии генов, находящихся под контролем интерферона I типа, и активной кожной формой заболевания также ограничивало генерализуемость исследования в отношении пациентов с аналогичными характеристиками заболевания. Исследование было дополнительно ограничено повышением частоты пропущенных значений с течением времени.

#### **11.4. Вывод**

[0143] PK-параметры анифролумаба стабильно демонстрировали опосредованное мишенью распределение лекарственного средства, при этом при более низких уровнях дозы значения концентрации или воздействия снижались больше, чем ожидается при пропорциональной зависимости от дозы. Наблюдали высокую биологическую доступность анифролумаба, вводимого посредством инъекции SC в исследовании 06 (здоровые добровольцы); соотношение AUC анифролумаба для введения SC и анифролумаба для введения IV при менее 300 мг составляло примерно 87%.

## **12. ПРИМЕР 7. Определение оптимальной подкожной единичной дозы**

### **12.1. Цель**

[0144] С целью определения оптимальной схемы введения дозы для подкожного введения анифролумаба авторы настоящего изобретения разработали популяционную PK- и PK/PD-модель, дизайн которой предусматривал применение уже имеющихся данных клинических испытаний с участием людей. Применяли данные PK из исследований 04 и 05 фазы III и исследования 1013 фазы II, чтобы способствовать разработке популяционной модели PK.

[0145] Первоначальной целью авторов настоящего изобретения было определить дозу для подкожного введения, обеспечивающую воздействие, эквивалентное стандартной дозе 300 мг для введения IV (Q4W), одновременно обеспечивая более регулярное введение дозы, которая могла бы быть предоставлена в более низком объеме. Это основано на понимании того, что 300 мг Q4W для введения IV обеспечивает оптимальные клинические профили PK и клиническую эффективность (например, касательно достижения ответа

согласно BICLA), как описано, например, в *Furie et. al.* 2017<sup>10</sup>, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, и подытожено в примерах 3 и 4.

## 12.2. Результаты

### 12.2.1. Первоначальный выбор дозы для подкожного введения в случае анифролумаба

[0146] В первоначальном анализе авторы настоящего изобретения определили конкретные схемы введения дозы, которые, как прогнозировалось, будут обеспечивать воздействие, эквивалентное таковому, достигаемому с помощью 300 мг Q4W для введения IV. Изначально обнаружено, что схема введения дозы 105 мг подкожно еженедельно (QW) обеспечивает соотношение AUC, близкое к (или немного более чем) 1 (ФИГ. 23А), даже если предполагаемая биологическая доступность снижалась на ~7% относительно заявленной в *Tummal et. al.* 2018<sup>7</sup> (включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте) с принятием во внимание межиндивидуальной вариабельности значений биологической доступности (ФИГ. 23В). По видимому, 105 мг подкожно QW обеспечивает получение сравнимых или улучшенных медианных остаточных концентраций и подавление IFNGS, как и сравнительная доза 300 мг Q4W для введения IV (ФИГ. 24А и ФИГ. 24В). Из результатов этих первоначальных анализов видно, что вводимую SC дозу анифролумаба 105 мг QW следует выбрать в качестве эквивалентной дозе 300 мг Q4W и, таким образом, как характеризующейся оптимальным профилем эффективность/риск для лечения пациентов со SLE. Важно отметить, в таких анализах считали, что доза 300 мг IV была близка к плато кривой зависимости ответа от дозы для анифролумаба.

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

[0147] Таким образом, авторы настоящего изобретения первоначально считали 105 мг QW оптимальной дозой для введения SC анифролумаба для лечения заболевания, опосредованного IFN I типа, на основании данных, доступных из исследования MUSE, исследования 06 и исследования 08. Однако для подтверждения выбора дозы 105 мг для введения SC авторы настоящего изобретения проводили дополнительный анализ данных из клинических испытаний TULIP I (исследование 04) и TULIP II (исследование 05).

[0148] С использованием дополнительных данных была продемонстрирована положительная взаимосвязь уровня воздействия и ответа согласно BICLA у пациентов с высоким показателем IFNGS. Неожиданно данное соотношение наблюдали даже в пределах группы 300 мг Q4W для введения IV (ФИГ. 25А и ФИГ. 25В). Ответ согласно BICLA в пределах группы пациентов 300 мг Q4W для введения IV, следовательно, был вариабельным. Логистическая регрессия для ответа согласно BICLA на неделе 52 у

пациентов подтверждала, что РК-параметр, представляющий собой воздействие, представлял собой значимую ковариату как в TULIP I, так и в TULIP II. Было обнаружено, что  $C_{ave}$  является статистически значимой в анализе как всех пациентов, так и пациентов с высокими показателями IFNGS, которые завершили курсы лечения, как в TULIP I и в TULIP II независимо, так и в объединенном анализе TULIP I и TULIP II. Соотношения воздействие-ответ, демонстрирующие более высокую  $C_{ave}$ , коррелировали с более высокими показателями согласно BICLA и SRI(4) в объединенных данных из исследований TULIP I и TULIP II. Другими словами, существовала вариабельность, зависящая от воздействия, в ответ на анифролумаб, среди пациентов с SLE, которым вводили 300 мг Q4W для введения IV (ФИГ. 25А и ФИГ. 25В).

[0149] Неожиданно, таким образом было обнаружено, что доза 300 мг Q4W для введения IV находится в начале плато кривой воздействие-ответ, в то время как субоптимальная доза 150 мг для введения IV находится в области уклона кривой воздействие-ответ (ФИГ. 26А). Вследствие данных анализов авторы настоящего изобретения определили, что доза 105 мг QW для подкожного введения (ранее считавшаяся эквивалентной дозе 300 мг Q4W для введения IV) не обеспечит оптимальный баланс эффективности и безопасности у пациентов с SLE. Авторы настоящего изобретения, таким образом, решили выбрать другую дозу для введения SC, которая будет обеспечивать ослабление влияния вариабельности в ответе популяции пациентов с SLE.

[0150] В итоге, в результате первоначального анализа предполагают, что при введении дозы для подкожного введения, составляющей 105 мг анифролумаба QW, будет достигаться эффективность, по меньшей мере аналогичная таковой при 300 мг Q4W для введения IV. Однако, неожиданно после дополнительного анализа новых доступных данных дополнительных исследований, проведенных авторами настоящего изобретения, было установлено, что концентрация данной дозы раз в неделю (QW) может быть повышена без достижения максимального порогового значения с точки зрения биологической доступности и эффективности. Другими словами, доза QW может быть повышена за пределы 105 мг с обеспечением даже больших концентраций в плазме крови и уровня подавления IFNGS и с обеспечением уменьшения наблюдаемой вариабельности ответа у пациентов со SLE. Доза 105 мг, следовательно, будет субоптимальной.

[0151] Неожиданные дополнительные данные по кривой доза-ответ были дополнительно валидированы с помощью демонстрации того, что вероятность соответствия релевантному ответу согласно BICLA (у пациентов с высоким показателем IFNGS) повышалась в случае еженедельного подкожного введения с применением

концентраций выше чем доза 105 мг (**Таблица 12-1. Прогнозируемая эффективность SC введения при условии отсутствия задержек/пропусков введения дозы.**). Эти данные демонстрируют неожиданное расположение плато кривой доза-ответ (например, при подкожном введении), которое сдвигает вправо дозы, повышающиеся больше 105 мг (**ФИГ. 26B**), что показывает то, что максимального ответа согласно BICLA в действительности можно достигнуть с применением дозы более 105 мг и что более высокая доза будет предпочтительной (**Таблица 12-1**).

**Таблица 12-1. Прогнозируемая эффективность SC введения при условии отсутствия задержек/пропусков введения дозы.**

	90 мг SC QW	105 мг SC QW	120 мг SC QW	135 мг SC QW	150 мг SC QW
Эквивалентная IV доза	~ 300 мг IV Q4W		~< 400 мг IV Q4W	~< 450 мг IV Q4W	< 500 мг IV Q4W ~300 мг SC Q2W
Соотношение медианной C <sub>ave</sub> и 300 мг IV	0,92	1,14	1,36	1,59	1,81
% превышающих 95 <sup>й</sup> процентиль при 300 мг IV	3,3%	9,4%	20,1%	33,5%	48,9%
% перекрывающихся с 5 <sup>м</sup> процентилем или больше при 1000 мг IV	0,3%	1,8%	5%	11%	21%
% пациентов с высоким показателем IFNGS с 55% шансом ответа согласно BICLA	~86%	~94%	~98%	~99%	~100%
% пациентов с высоким показателем IFNGS с 60% шансом ответа согласно BICLA	~10%	~23%	~38%	~55%	~68%

### **12.2.3. Биологическая доступность анифролумаба является в высокой степени вариабельной**

[0152] После дополнительного исследования биологической доступности анифролумаба авторы настоящего изобретения открыли, что среди разных пациентов может существовать неожиданно высокий уровень вариабельности в биологической доступности анифролумаба после подкожного введения. Высокий уровень вариабельности в биологической доступности анифролумаба не принимался во внимание в предыдущих исследованиях, в которых заявляется более чем 80% биологическая доступность при подкожном введении (см. **пример 3**)<sup>7</sup>. Было обнаружено, что биологическая доступность (F1) анифролумаба в исследовании 08 (пациенты с SLE, SC) составляет 81% у здоровых добровольцев с применением популяционной модели PK (**Таблица 12-2**).

**Таблица 12-2. Биологическая доступность анифролумаба на основании результатов у здоровых добровольцев**

Параметры ± SE	Конечная IV SLE-модель (в том числе 6 субъектов из 06 IV группы)	Исследование 06 HV (300 мг IV: 6, 300 мг SC: 6, 600 мг SC: 6)
CL (высокий показатель IFNGS)	0,193 л/сутки	-
CL (низкий показатель IFNGS /HV)	0,153 л/сутки	0,146±0,036 л/сутки
IV: CL	0,109 (CV: 33,1%)	0,0431 (CV: 20,8%)
F1	-	0,812±0,12
Ka	-	0,274±0,124 /сутки
IV: Ka	-	0,221 (CV: 47%)

[0153] Биологическая доступность типичного моноклонального антитела посредством подкожной инъекции находится в диапазоне 52-80%<sup>15</sup>. Авторы настоящего изобретения проводили внешнюю проверку исследования 08, Ph2 SC при SLE с применением модели РПК, разработанной с применением здоровых добровольцев и пациентов с SLE из исследования IV для определения биологической доступности в популяции с SLE.

[0154] Глубокий анализ данных исследования 08 открыл, что на биологическую доступность оказывает влияние место SC введения. В частности, при проведении оценки биологической доступности 300 мг при введении в живот по сравнению с IV было установлено, что биологическая доступность (F1) составляет 85,4% по сравнению с 81% в случае, если места инъекции не принимают в рассмотрение. В силу этого значения C<sub>trough</sub> после инъекции в бедро имеют тенденцию стремиться вниз по сравнению с инъекцией в живот (ФИГ. 27А и ФИГ. 27В). Поэтому неожиданно был сделан вывод, что биологическая доступность может в действительности составлять только 70%, принимая во внимание вариабельность вследствие места инъекции и более высокую вариабельность в биологической доступности у пациентов с SLE по сравнению со здоровыми добровольцами. Важно отметить, если допускали биологическую доступность (F1) 81-87%, изначально проектировали 105 мг для обеспечения C<sub>ave</sub>, сравнимой с таковой 300 мг для введения IV (ФИГ. 28). Наоборот, если оцененная биологическая доступность снижалась до ~70% или меньше, медианная C<sub>ave</sub> дозы 105 мг QW для подкожного введения падала ниже 1 (ФИГ. 29А, ФИГ. 29В и Таблица 12-3).

**Таблица 12-3. Биологическая доступность анифролумаба**

[0155] Биологическая доступность	[0156] 90 мг QW для введения SC	[0157] 105 мг QW для введения SC	[0158] 120 мг QW для введения SC	[0159] 135 мг QW для введения SC	[0160] 150 мг QW для введения SC

[0161] 82%	[0162] 0,9 2	[0163] 1,14	[0164] 1,36	[0165] 1,59	[0166] 1,81
[0167] ~70%	[0168] 0,7 3	[0169] 0,92	[0170] 1,11	[0171] 1,31	[0172] 1,49
[0173] ~60%	[0174] 0,5 7	[0175] 0,73	[0176] 0,89	[0177] 1,06	[0178] 1,22

Значения = медианная  $C_{ave}$  до 300 мг для введения IV; SC= подкожный

[0179] Кроме того, наблюдали нежелательное 30% перекрытие  $C_{ave}$  между 105 мг QW для введения SC и субоптимальной IV дозой, 150 мг Q4W, по сравнению лишь с 16% перекрытием, наблюдаемым, если допускали биологическую доступность, составляющую 81% (ФИГ. 29А). Однако если применяли дозу 120 мг SC, перекрытие  $C_{ave}$  с дозой 150 мг для введения IV было меньшим чем перекрытие с оптимальной дозой IV 300 мг для введения IV, даже если допускали низкую биологическую доступность 70% (ФИГ. 29В). Кроме того, доза 120 мг QW для введения SC характеризовалась минимальным перекрытием с нежелательной дозой 1000 мг для введения IV (ФИГ. 29С), при которой риск инфекции, вызывающей опоясывающий герпес, повышается (ФИГ. 31). Доза 150 мг QW для введения SC характеризовалась нежелательным перекрытием с дозой 1000 мг Q4W для введения IV. Еще более неожиданно спроектировано, что доза для введения SC 120 мг или больше характеризуется большей супрессией PD (Таблица 12-4), чем допускаемая оптимальная доза 300 мг для введения IV (Таблица 12-5).

[0180] Выбор дозы выше чем 105 мг, предпочтительно 120 мг или выше, таким образом обеспечивает оптимизацию воздействие-ответ путем минимизации влияния вариабельности начала проявления ответа и биологической доступности у пациентов с SLE (Таблица 12-4, ФИГ. 30А и ФИГ. 30В). Доза для введения SC, составляющая ниже 150 мг QW, также является необходимой для снижения риска инфекции, вызывающей опоясывающий герпес.

**Таблица 12-4. Рассчитанный % супрессии PD в неделю 24, доза для введения SC**

SC Доза (мг)	Подавление на WK24 (%)		
	75%	80%	90%
90	89,0	84,6	63,8
105	92,9	89,8	69,2
120	94,8	91,9	74,2
135	96,0	93,9	75,8

150	96,5	94,6	80,2
-----	------	------	------

**Таблица 12-5. Рассчитанный % супрессии PD в неделю 24, доза для введения IV**

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

**[0181]** В частности, приемлемые профили польза-риск обеспечивают дозы 120 мг и 135 мг QW. При дозах 150 мг QW или выше существует повышение риска в отношении безопасности, например, повышение риска опоясывающего герпеса у пациентов, принимая во внимание, что доза для введения SC 150 мг QW эквивалентна 1000 мг Q4W для введения IV (**ФИГ. 29С, ФИГ. 31**). Дозу для подкожного введения, составляющую менее 150 мг QW и более 105 мг QW, следовательно, определили в качестве предпочтительной дозы. Дозу для подкожного введения, составляющую менее 150 мг QW и менее или равную 135 мг, определили в качестве более предпочтительной дозы. Дозу для подкожного введения, составляющую 120 мг, определили в качестве оптимальной дозы.

**[0182]** В итоге, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что оптимальная доза для подкожного введения анифролумаба, как вначале могло показаться, составляет 105 мг QW, принимая во внимание предварительные данные, которые были ранее доступны (**ФИГ. 12**). Однако дополнительные данные и анализы позволили неожиданно обнаружить, что доза 105 мг QW или ниже будет недостаточной дозой для значительной доли пациентов (**ФИГ. 26В, Таблица 12-3**). Таким образом, особенно преимущественной схемой введения доз, продемонстрированной авторами настоящего изобретения, были дозы выше 105 мг QW. Было определено, что особенно оптимальная доза составляла 120 мг подкожно QW, что эквивалентно примерно 400 мг Q4W для введения IV, в зависимости от расчетной биологической доступности. Оптимальная доза для введения SC, следовательно, неожиданно является на более чем 30% выше дозы, которая считалась бы оптимальной на основании лишь сравнения с 300 мг Q4W для введения IV и ранее принимаемой биологической доступности анифролумаба.

**[0183]** Авторы настоящего изобретения таким образом неожиданно продемонстрировали, что доза, составляющая более 105 мг QW для введения SC и менее 150 мг QW для введения SC и особенно доза 120 мг QW (a) обеспечивает максимизацию эффективности при поддержании приемлемого профиля безопасности, (b) уменьшает влияние вариабельности в биологической доступности и (c) уменьшает влияние вариабельности в начале ответа. Таким образом, введение дозы более 105 мг QW оказывает преимущественное действие в отношении вариации в биологической доступности, что приводит к улучшению терапевтического результата. Доза менее 150 мг QW обеспечивает уменьшение риска инфекции, вызывающей опоясывающий герпес.

**[0184]** Фармакокинетические данные у здоровых добровольцев (исследование 06 [только подразделение IV]) и у пациентов с SLE (исследования 1013, 02, 04 и 05) также объединяли для оценки параметров влияния ковариат, таких как демографические параметры и тесты функции почек/печени, в отношении воздействия РК. Было обнаружено, что пациенты с более высоким значением веса тела и с высоким показателем в тесте в отношении IFN I типа характеризуются в значительной степени более высоким клиренсом (CL) и более низкими концентрациями. Однако, неожиданно отсутствовало клинически значимое влияние этих ковариат на эффективность и безопасность. Неожиданно было обнаружено, что другие ковариаты, относящиеся к другим конкретным популяциям, оцененным в популяционном РК-моделировании, не являются значимыми, включая расу/этническую принадлежность/регион, возраст, пол, результаты в тестах функции почек/печени, стандартную терапию (например, OCS, противомаларийное средство, азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту, мизорибин и NSAID) и медицинские препараты, обычно применяемые у пациентов со SLE (ингибиторы ACE и ингибиторы HMG-CoA-редуктазы).

### **12.3. Вывод**

**[0185]** Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что доза анифролумаба менее 150 мг Q и более 105 мг QW будет обеспечивать  $C_{ave}$  по меньшей мере сходную или даже выше таковой 300 мг Q4W для введения IV на протяжении 52 недель. Доза 120 мг QW для введения SC будет особенно обеспечивать эффективность, по меньшей мере эквивалентную таковой, продемонстрированной для дозы 300 мг Q4W для введения IV. Дополнительно обоснованно продемонстрировано, что доза 120 мг QW для введения SC будет обеспечивать эффективность, превышающую таковую, продемонстрированную для дозы 300 мг Q4W для введения IV.

**[0186]** Таким образом, схема введения доз, предусматривающая 900 мг анифролумаба Q4W для введения IV в течение 6 доз, а затем 120 мг анифролумаба QW для введения SC, была выбрана на основе комбинации данных PK/PD и моделирования данных исследования LN фазы II (исследование 7, см. **раздел** Error! Reference source not found.. и Error! Reference source not found.) и результатов клинической программы по применению анифролумаба для введения IV и SC при SLE, как описано в **разделе 12.2**.

**[0187]** В исследовании 07 оценивали 2 схемы введения доз: базовую схему с использованием предлагаемой дозы для пациентов со SLE (300 мг Q4W для введения IV) и усиленной схемы, которая начиналась с 3 доз по 900 мг Q4W для введения IV, за которыми следовали дозы по 300 мг Q4W для введения IV в течение оставшейся части исследования. Усиленная схема продемонстрировала результаты, предполагающие большую пользу лечения по сравнению с базовой схемой.

**[0188]** Однако воздействие в исходной фазе 300 мг Q4W для введения IV при обеих схемах было субоптимальным по сравнению с дозой 300 мг Q4W для введения при SLE без активного заболевания почек. Поэтому была выбрана более усиленная схема введения доз с начальной дозой, составляющей 900 мг Q4W для введения IV в течение 6 доз, за которыми следовала доза 120 мг QW для введения SC. Данная схема будет обеспечивать устойчивое воздействие анифролумаба/супрессию PD и улучшенный выход UPCR по сравнению с ранее оцененными схемами доз в исследовании 07. Доза 120 мг QW для введения SC будет обеспечивать по меньшей мере сходное или не меньшее воздействие и подавление PD-параметров с 300 мг Q4W для введения IV у пациентов с SLE.

**[0189]** В клинической программе по применению анифролумаба при SLE без активной формы заболевания почек в основном использовали IV путь введения, однако в настоящее время разрабатывается и более удобный SC путь введения. Было показано, что оба из путей введения IV и SC являются безопасными и хорошо переносимыми в программе клинической разработки анифролумаба у пациентов с SLE (IV и SC) и при LN (IV). Ожидается, что SC путь введения с применением aPFS для анифролумаба обеспечит повышенное удобство и гибкость введения доз, и снижение риска инфекций, связанных с визитами в клинику для введения доз (в том числе без ограничения гриппа или COVID-19) для пациентов и/или лиц, осуществляющих уход, и обеспечит улучшение в отношении доступности лечения и его соблюдения по сравнению с IV введением доз.

### **13. ПРИМЕР 8. Устройство для инъекций**

**[0043]** Анифролумаб вводят с помощью устройства для инъекций **[1] [9]**, такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (**ФИГ. 32А**) или автоинъектор (AI) (**ФИГ. 32В**).

### 13.1. Автоинъектор

**[0044]** Анифролумаб можно вводить с помощью автоинъектора [1]. Автоинъектор показан в разобранном виде (**ФИГ. 33А**) и в собранной форме (**ФИГ. 33В**). Этикеткой [4] оборачивают автоинъектор [1] и прикрепляют ее к автоинъектору (**ФИГ. 33С**). Автоинъектор состоит из корпуса [3] автоинъектора, колпачка и элемента для удаления колпачка [2], а также узла привода [5]. Единичная доза [6] жидкого состава на основе анифролумаба содержится в корпусе [3] автоинъектора. Единичную дозу [6] можно увидеть через смотровое окошко [7].

### 13.2. Предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями

**[0045]** Анифролумаб можно вводить с помощью предварительно заполненного шприца с дополнительными принадлежностями (APFS) [8]. APFS [8] содержит единичную дозу анифролумаба [6], содержащуюся в первичном контейнере [9], показанном в собранном состоянии на **ФИГ. 34А** и в разобранном виде на **ФИГ. 34В**. Первичный контейнер [9] содержит ограничитель хода [16] поршня. Первичный контейнер характеризуется номинальным заполняемым объемом [17], составляющим 0,8 мл, но может содержать немного больше 0,8 мл. Остальное пространство в первичном контейнере [9] занято воздушным пузырем [18]. Воздушный пузырь [18] может характеризоваться размером 3-5 мм, необязательно 4 мм. Первичный контейнер [9] характеризуется определенным положением ограничителя хода [19].

**[0046]** Первичный контейнер [9] предварительно заполненного шприца с дополнительными принадлежностями (APFS) поставляют в сборке PFS [8], включая предохранитель иглы [12], фланец [11] для пальца и шток [13] поршня. Этикетка [14] поставляется вместе с первичным контейнером [9] в сборке PFS [8]. Этикетку [14] оборачивают вокруг шприца [9] в положении [15] для размещения этикетки.

### 13.3. Упаковывание

**[0047]** Устройство для инъекций [1] [8] поставляют в наборе [20] (**ФИГ. 35**). Этикетка [4] [14] прилагается к APFS или автоинъектору в упаковке. Этикетка содержит инструкцию по применению устройства для инъекций [1], [8]. Упаковка содержит печать защиты от несанкционированного вскрытия.

## ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

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

- (1) Shi, H.; Gudjonsson, J. E.; Kahlenberg, J. M. Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Strategies. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2020**, *32* (3), 208–214. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000704>.
- (2) Jarrett, P.; Werth, V. P. A Review of Cutaneous Lupus Erythematosus: Improving Outcomes with a Multidisciplinary Approach. *J. Multidiscip. Healthc.* **2019**, *12*, 419–428. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S179623>.
- (3) Furie, R.; Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Kalunian, K.; Brohawn, P.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Yoo, S.; Investigators, for the C. S. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol. Hoboken Nj* **2017**, *69* (2), 376. <https://doi.org/10.1002/art.39962>.
- (4) Tummala, R.; Rouse, T.; Berglind, A.; Santiago, L. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Subcutaneous and Intravenous Anifrolumab in Healthy Volunteers. *Lupus Sci. Med.* **2018**, *5* (1), e000252. <https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000252>.
- (5) Ferguson, G. T.; Mansur, A. H.; Jacobs, J. S.; Hebert, J.; Clawson, C.; Tao, W.; Wu, Y.; Goldman, M. Assessment of an Accessorized Pre-Filled Syringe for Home-Administered Benralizumab in Severe Asthma. *J. Asthma Allergy* **2018**, *11*, 63–72. <https://doi.org/10.2147/JAA.S157762>.
- (6) A Pilot Study Characterizing Factors in Adherence to Cutaneous Lupus Treatment - Teresa Ro, Rechelle Z. Tull, Leah A. Cardwell, Michael E. Farhangian, Farah Moustafa, Irma Richardson, Joseph L. Jorizzo, Steven Feldman, William Huang, 2018 <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1203475418770581> (accessed Apr 12, 2021).
- (7) Albrecht, J.; Taylor, L.; Berlin, J. A.; Dulay, S.; Ang, G.; Fakharzadeh, S.; Kantor, J.; Kim, E.; Militello, G.; McGinnis, K.; Richardson, S.; Treat, J.; Vittorio, C.; Van Voorhees, A.; Werth, V. P. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): An Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* **2005**, *125* (5), 889–894. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x>.
- (8) Klein, R. S.; Morganroth, P. A.; Werth, V. P. Cutaneous Lupus and the CLASI Instrument. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **2010**, *36* (1), 33–51. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.001>.
- (9) Touma, Z.; Urowitz, M.; Gladman, D. SLEDAI-2K for a 30-Day Window. *Lupus* **2010**, *19* (1), 49–51. <https://doi.org/10.1177/0961203309346505>.
- (10) Interferon-Inducible Gene Expression Kit As a Potential Diagnostic Test for Anifrolumab: Analytical Validation for Use in Clinical Trials. *ACR Meeting Abstracts*.
- (11) Furie, R. A.; Morand, E. F.; Bruce, I. N.; Manzi, S.; Kalunian, K. C.; Vital, E. M.; Ford, T. L.; Gupta, R.; Hiepe, F.; Santiago, M.; Brohawn, P. Z.; Berglind, A.; Tummala, R. Type I

Interferon Inhibitor Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus (TULIP-1): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Rheumatol.* **2019**, *1* (4), e208–e219. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30076-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1).

(12) Morand, E. F.; Furie, R.; Tanaka, Y.; Bruce, I. N.; Askanase, A. D.; Richez, C.; Bae, S.-C.; Brohawn, P. Z.; Pineda, L.; Berglind, A.; Tummala, R. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382* (3), 211–221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения кожной красной волчанки (CLE) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение ингибитора рецептора IFN I типа (IFNAR1) субъекту, где способ обеспечивает снижение активности заболевания CLE у субъекта.

2. Способ по п. 1, где ингибитор IFNAR1 представляет собой человеческое моноклональное антитело, специфическое в отношении IFNAR1, необязательно модифицированное человеческое моноклональное антитело класса IgG1.

3. Способ по п. 2, где антитело содержит:

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

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

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

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

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

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

4. Способ по п. 2 или п. 3, где антитело содержит: (a) варибельную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, (b) варибельную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; (c) константную область человеческой легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и (d) константную область человеческой тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

5. Способ по любому из пп. 2-4, где антитело содержит в Fc-области аминокислотную замену L234F, пронумерованную согласно индексу EU, как изложено у Kabat, и где

указанное антитело проявляет сниженную аффинность в отношении по меньшей мере одного Fc-лиганда по сравнению с немодифицированным антителом.

6. Способ по любому из пп. 2-5, где антитело содержит: (а) человеческую тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11; и (b) человеческую легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12.

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

8. Способ по п. 7, включающий введение субъекту дозы для внутривенного введения анифролумаба или его функционального варианта.

9. Способ по п. 8, где доза для внутривенного введения составляет 300 мг или больше анифролумаба или его функционального варианта.

10. Способ по п. 8 или п. 9, где доза для внутривенного введения составляет 1000 мг или меньше.

11. Способ по любому из п. 8, где доза для внутривенного введения составляет приблизительно 300 мг, приблизительно 900 мг или приблизительно 1000 мг.

12. Способ по любому из пп. 8-12, где дозу для внутривенного введения вводят каждые четыре недели (Q4W).

13. Способ по любому из пп. 7-12, включающий введение дозы для подкожного введения анифролумаба или его функционального варианта.

14. Способ по п. 13, где доза для подкожного введения составляет от более 105 мг до менее 150 мг анифролумаба или его функционального варианта.

15. Способ по п. 14, где доза для подкожного введения составляет 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.

16. Способ по п. 15, где доза для подкожного введения составляет приблизительно 120 мг.

17. Способ по любому из пп. 13-16, где дозу для подкожного введения вводят за одну стадию введения.

18. Способ по любому из пп. 13-17, где дозу для подкожного введения вводят с интервалами 6-8 дней.

19. Способ по любому из пп. 13-18, где дозу для подкожного введения вводят один раз в неделю.

20. Способ по любому из пп. 13-19, где доза для подкожного введения характеризуется объемом от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 мл.

21. Способ по п. 20, где доза для подкожного введения характеризуется объемом приблизительно 0,8 мл.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания CLE у субъекта предусматривает лечение CLE у субъекта или снижение степени проявления сыпи у субъекта по сравнению с состоянием до лечения.

23. Способ по п. 22, где снижение активности заболевания CLE у субъекта предусматривает разрешение в отношении сыпи у субъекта.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности заболевания CLE предусматривает уменьшение степени проявления сыпи на 50% или больше по сравнению с состоянием до лечения.

25. Способ по п. 24, где снижение активности заболевания CLE предусматривает уменьшение степени проявления сыпи на 50% или больше по сравнению с состоянием до лечения, оцененное с помощью mCLASI.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется показателем CLASI, составляющим 6 или больше, перед лечением.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется показателем CLASI, составляющим 10 или больше, перед лечением.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется показателем mCLASI, составляющим 6 или больше, перед лечением.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект характеризуется показателем mCLASI, составляющим 10 или больше, перед лечением.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где снижение активности CLE достигается к неделе 4 лечения.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор IFNAR1 обеспечивает снижение уровня стимулируемой интерфероном экспрессии генов в коже.

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта имеется CLE от умеренной до тяжелой степени перед лечением.

33. Способ по п. 32, где CLE от умеренной до тяжелой степени определяют как показатель CLASI, составляющий 10 или больше.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект является пациентом с высоким показателем в тесте в отношении профиля стимулируемой интерфероном I типа экспрессии генов (IFNGS) перед лечением.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий идентификацию субъекта как пациента с высоким показателем в тесте в отношении IFNGS перед лечением.

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

37. Способ по п. 36, где доза после уменьшения потребности составляет 7,5 мг/сутки или меньше преднизона или дозу, эквивалентную этой дозе преднизона.

38. Способ по любому из п. 36 или п. 37, где доза до уменьшения потребности составляет 20 мг/сутки преднизона или дозу, эквивалентную этой дозе преднизона.

39. Способ по любому из пп. 36-38, где стероид предусматривает глюкокортикоид.

40. Способ по п. 39, где стероид предусматривает глюкокортикоид для перорального применения.

41. Способ по любому из пп. 36-40, где стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, мометазона, флутиказона, флуоцинолона ацетонида, флуоцинолона, флурандренолона ацетонида, циклесонида, будесонида, беклометазона, дефлазакорта, флунизолида, беклометазона дипропионата, бетаметазона, бетаметазона валерата, метилпреднизолона, дексаметазона, преднизолона, кортизола, триамцинолона, клобетазола, клобетазола пропионата, клобетазола бутирата, кортизона, кортикостерона, клокортолона, дигидроксикортизона, алклометазона, амцинонида, дифлукортолона валерата, флукортолона, флупреднидена, флуандренолона, флуорометолона, гальцинонида, галобетазола, дезонида, дифлоразона, флурандренолида, флуоцинонида, предникарбата, дезоксиметазона, флупреднизолона, преднизона, азеластина, дексаметазона 21-фосфата, флудрокортизона, флуметазона, флуоцинонида, галопредона, гидрокортизона 17-валерата, гидрокортизона 17-бутирата, гидрокортизона 21-ацетата, преднизолона, преднизолона 21-фосфата, клобетазола пропионата, триамцинолона ацетонида или их смеси.

42. Способ по любому из пп. 36-41, где стероид представляет собой преднизон.

43. Единичная доза для применения в любом из способов по пп. 1-42, где единичная доза содержит от более 105 мг до 150 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.

44. Единичная доза для применения по п. 43, где единичная доза содержит 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.

45. Единичная доза для применения по п. 43 или п. 44, где единичная доза содержит приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

46. Единичная доза для применения по п. 45, где единичная доза по сути состоит из от более чем 105 мг до менее чем 150 мг анифролумаба или его функционального варианта.

47. Единичная доза для применения по п. 46, по сути состоящая из 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.

48. Единичная доза для применения по п. 47, по сути состоящая из приблизительно 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

49. Единичная доза для применения по пп. 43-48, где концентрация анифролумаба или его функционального варианта в единичной дозе составляет приблизительно 150 мг/мл.

50. Единичная доза для применения по пп. 43-49, где объем единичной дозы составляет приблизительно 0,8 мл.

51. Единичная доза для применения по пп. 43-50, где единичная доза содержит состав из от приблизительно 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от приблизительно 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества.

52. Фармацевтическая композиция для применения в способе по любому из пп. 1-42, где фармацевтическая композиция содержит анифролумаб или его функциональный вариант.

53. Устройство для инъекций, содержащее единичную дозу по любому из пп. 43- или фармацевтическую композицию по п. 52.

54. Устройство для инъекций по п. 53, где устройство для инъекций представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS).

55. Устройство для инъекций по п. 54, где устройство для инъекций представляет собой предварительно заполненный шприц с дополнительными принадлежностями (AFPS).

56. Устройство для инъекций по п. 53, где устройство для инъекций представляет собой автоинъектор.

57. Набор, содержащий устройство для инъекций по любому из пп. 53-56 и инструкции по применению.

58. Набор по п. 57, где инструкции по применению предусматривают инструкции по подкожному введению фармацевтической композиции или единичной дозы субъекту.

59. Набор по п. 57 или п. 58, где в инструкциях по применению указано, что устройство для инъекций, единичная доза и/или фармацевтическая композиция предназначены для применения в лечении CLE.

60. Набор по п. 59, где в инструкциях по применению указано, что устройство для инъекций, единичная доза и/или фармацевтическая композиция предназначены для применения в способе по любому из пп. 1-42.

61. Набор по п. 59, где в инструкциях по применению указано, что устройство для инъекций, единичная доза и/или фармацевтическая композиция предназначены для применения в лечении CLE от умеренной до тяжелой степени.

62. Набор по любому из пп. 57-60, содержащий упаковку, где упаковка приспособлена для хранения устройства для инъекций и инструкций по применению.

63. Набор по любому из пп. 57-61, где к устройству для инъекций прилагаются инструкции по применению.

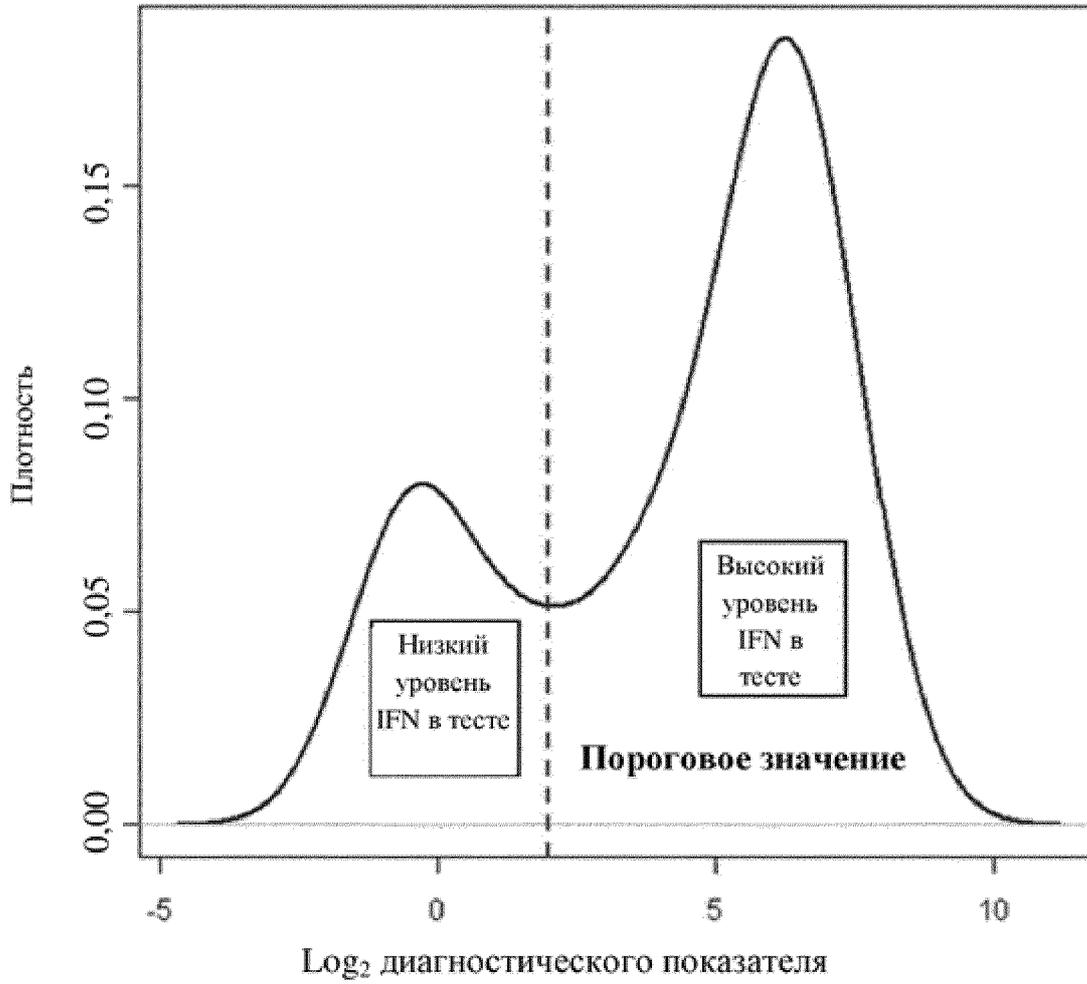
64. Набор по любому из пп. 57-62, где инструкция по применению предусматривает инструкции для введения 135 мг или меньше анифролумаба или его функционального варианта.

65. Набор по любому из пп. 57-63, где инструкция по применению предусматривает инструкции для введения 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

66. Набор по любому из пп. 57-64, где инструкция по применению предусматривает инструкции для введения 120 мг анифролумаба или его функционального варианта каждую неделю.

ФИГ. 1

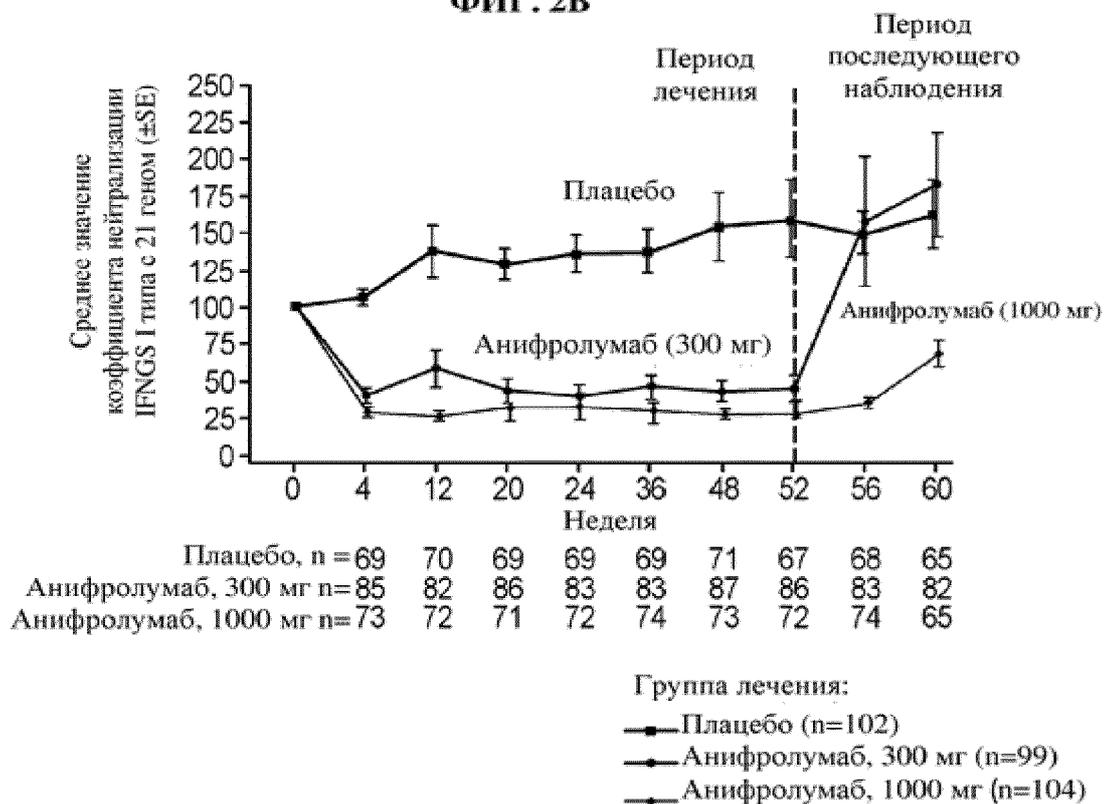
## Распределение показателей транскриптов IFN



ФИГ. 2А



ФИГ. 2В



IFNGS, профиль экспрессии генов, находящейся под контролем интерферона I типа; n, количество присутствующих значений; SE, стандартная ошибка

ФИГ. 3А

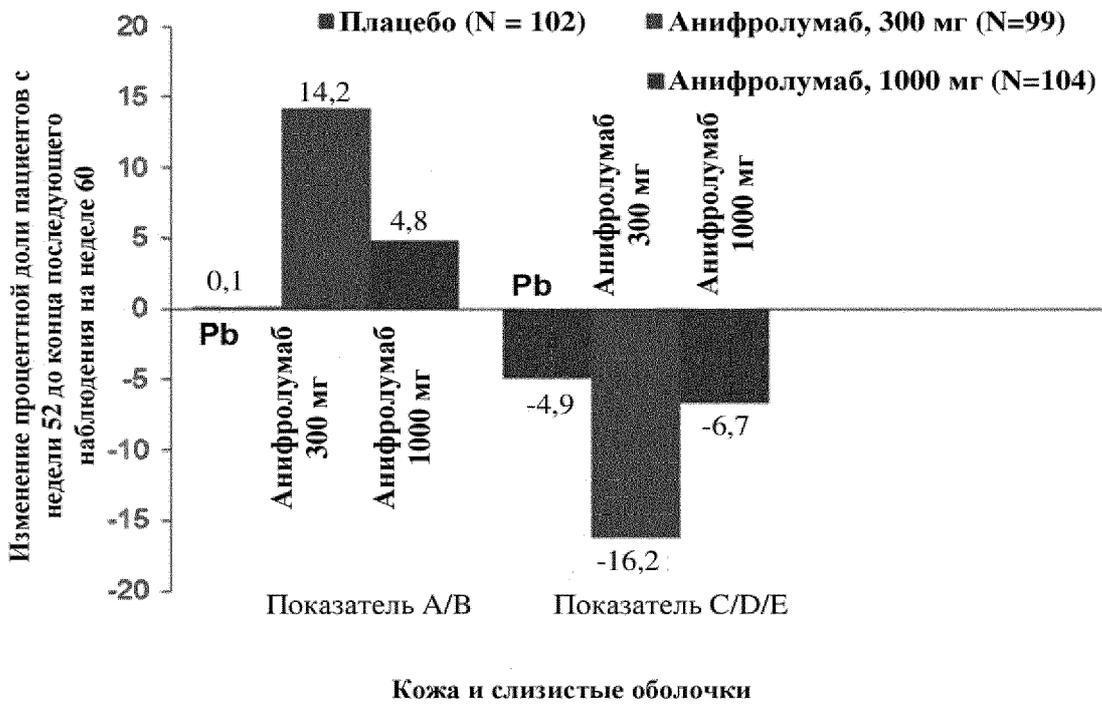
Измерение активности заболевания		Плацебо (n=66)	Анифролумаб 300 мг (n=84)	Анифролумаб 1000 мг (n=73)
Показатель согласно SLEDAI-2K	Неделя 52, среднее значение	5,9	4,3	3,8
	Неделя 60, среднее значение	5,8	5,0	4,1
	Среднее изменение (SD) <sup>a</sup>	-0,1 (2,4)	0,7 (3,5)	0,3 (2,3)
Показатель согласно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

ФИГ. 3В

	Плацебо (n=67)	Анифролумаб 300 мг (n=85)	Анифролумаб 1000 мг (n=75)
Пациенты с 1 обострением или больше, 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

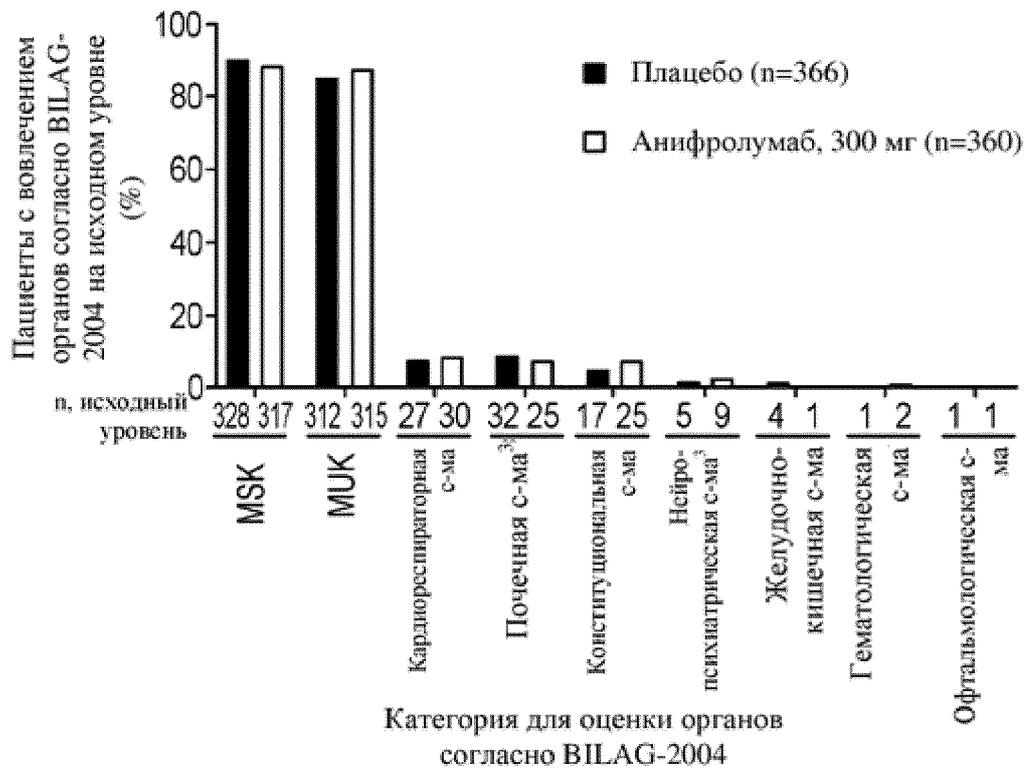
ФИГ. 4



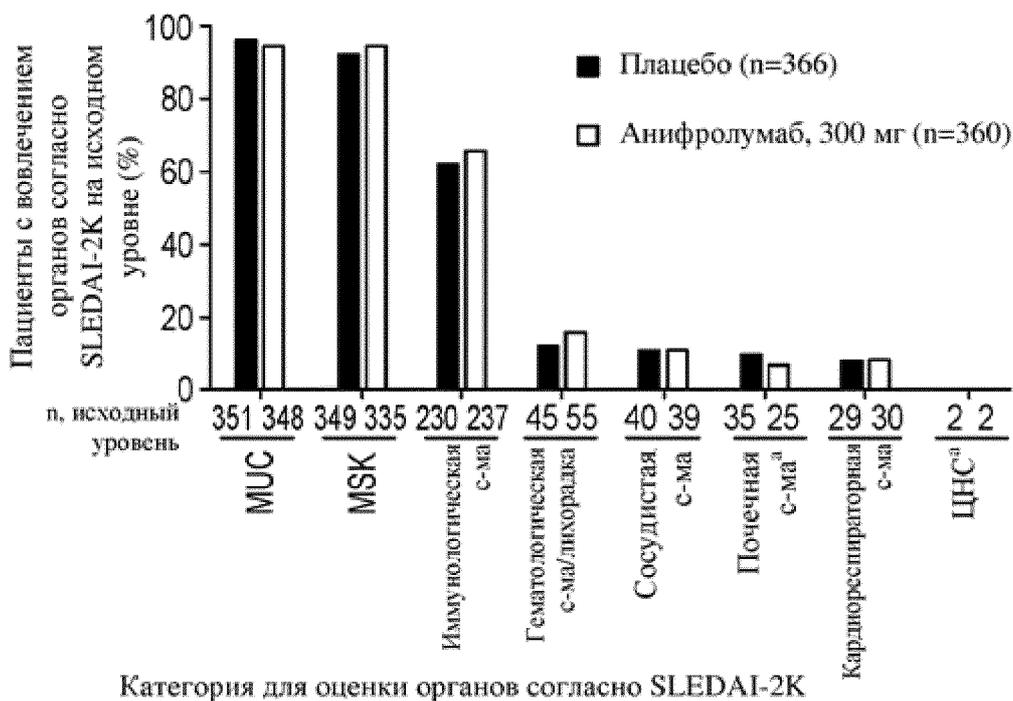
ФИГ. 5

Характеристики	Плацебо (n=366)	Анифролумаб 300 мг (n=36)
Возраст, среднее значение (SD), года	41,0 (11,9)	42,6 (12,0)
Женщины, n (%)	341 (93,2)	333 (92,5)
Раса, n (%)		
Европеоидная	244 (66,7)	235 (65,3)
Негроидная	35 (9,6)	41 (11,4)
Монголоидная	48 (13,1)	46 (12,8)
Другое	31 (8,5)	30 (8,3)
Время от изначальной постановки диагноза SLE до рандомизации, медианное значение (диапазон), месяцы	78,5 (4-503)	91,0 (0-555)
BILAG-2004, n (%)		
1 пункт А или больше	179 (48,9)	174 (48,3)
Без пунктов А и 2 пункта В или больше	162 (44,3)	170 (47,2)
SLEDAI-2K		
Общий показатель, среднее значение (SD)	11,5 (3,7)	11,4 (3,8)
Показатель 10 или больше, n (%)	260 (71,0)	251 (69,7)
Показатель PGA, среднее значение (SD)	1,8 (0,4)	1,8 (0,4)
Показатель активности CLASI, среднее значение (SD)	7,8 (7,2)	8,4 (7,6)
Общий показатель SDI, среднее значение (SD)	0,6 (0,9)	0,6 (1,0)
Количество опухших суставов, среднее значение (SD)	7,2 (5,7)	6,8 (5,8)
Количество болезненных суставов, среднее значение (SD)	10,8 (7,5)	10,3 (7,4)
Средство лечения SLE на исходном уровне, n (%)		
OCS <sup>a</sup>	304 (83,1)	291 (80,8)
меньше 10 мг/день	181 (49,5)	351 (48,3)
10 мг/день или больше	185 (50,5)	375 (51,7)
Противомалярийное средство	267 (73,0)	243 (67,5)
Иммуносупрессант <sup>b</sup>	177 (48,4)	173 (48,1)

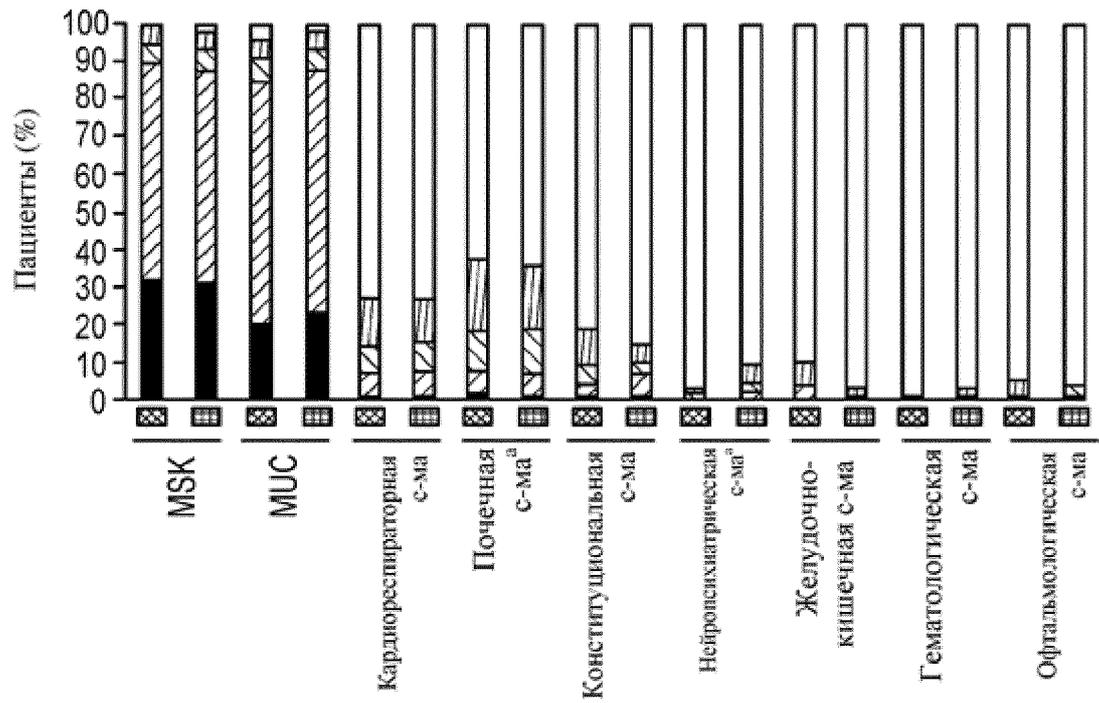
ФИГ. 6А



ФИГ. 6В



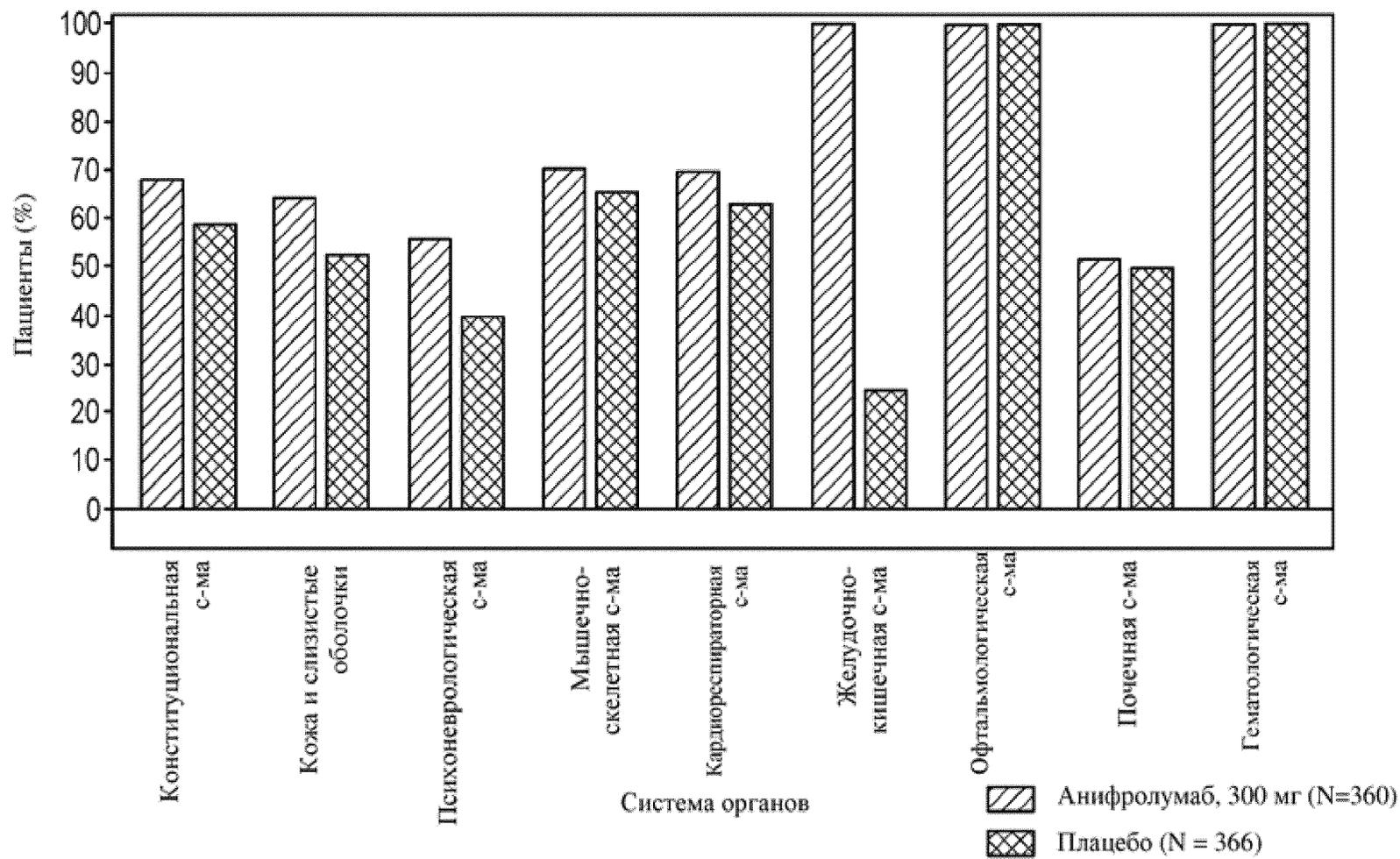
ФИГ. 6С



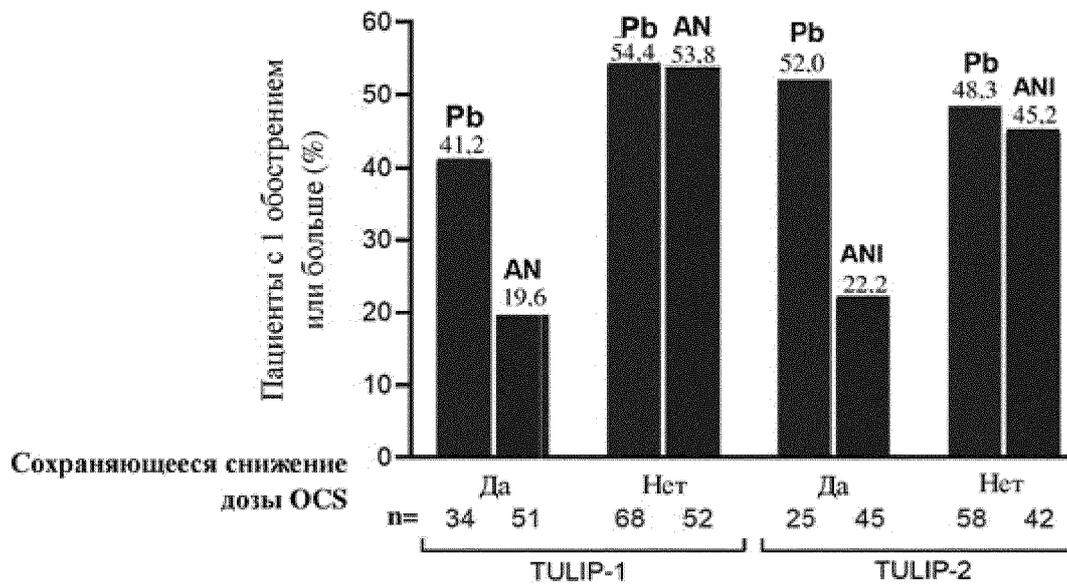
Категория для оценки органов согласно BILAG-2004

- ☒ Плацебо (n=366)
- ☒ Анифролумаб, 300 мг (n=360)
- A
- ▧ B
- ▨ C
- ▩ D
- E

ФИГ. 7



ФИГ. 8



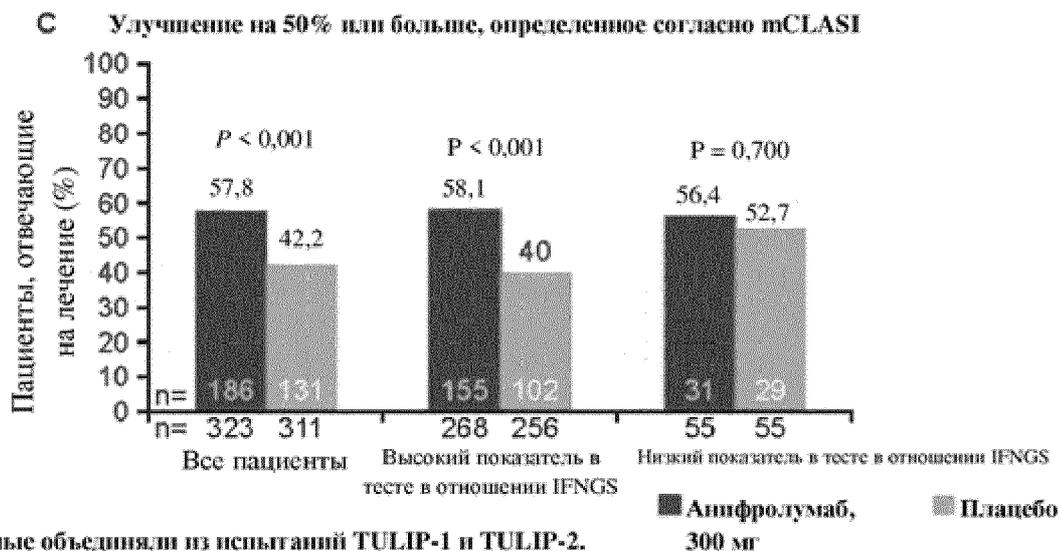
ФИГ. 9А



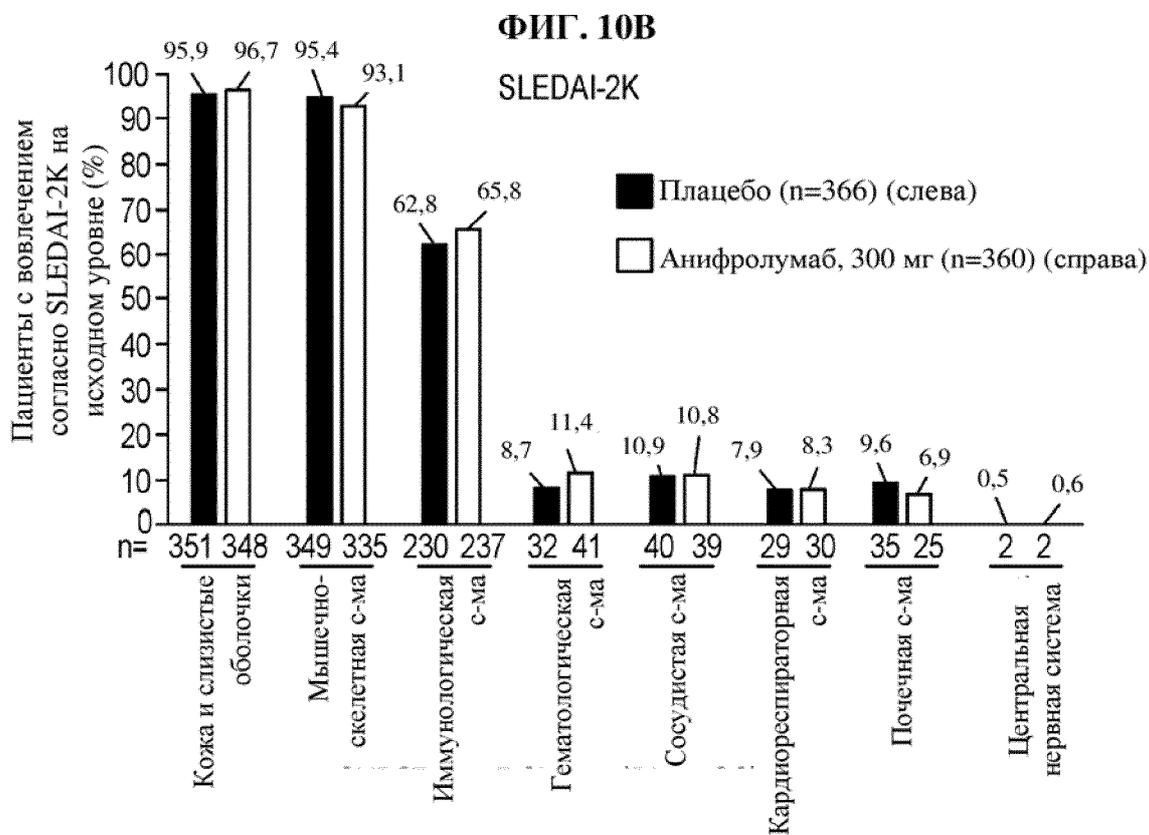
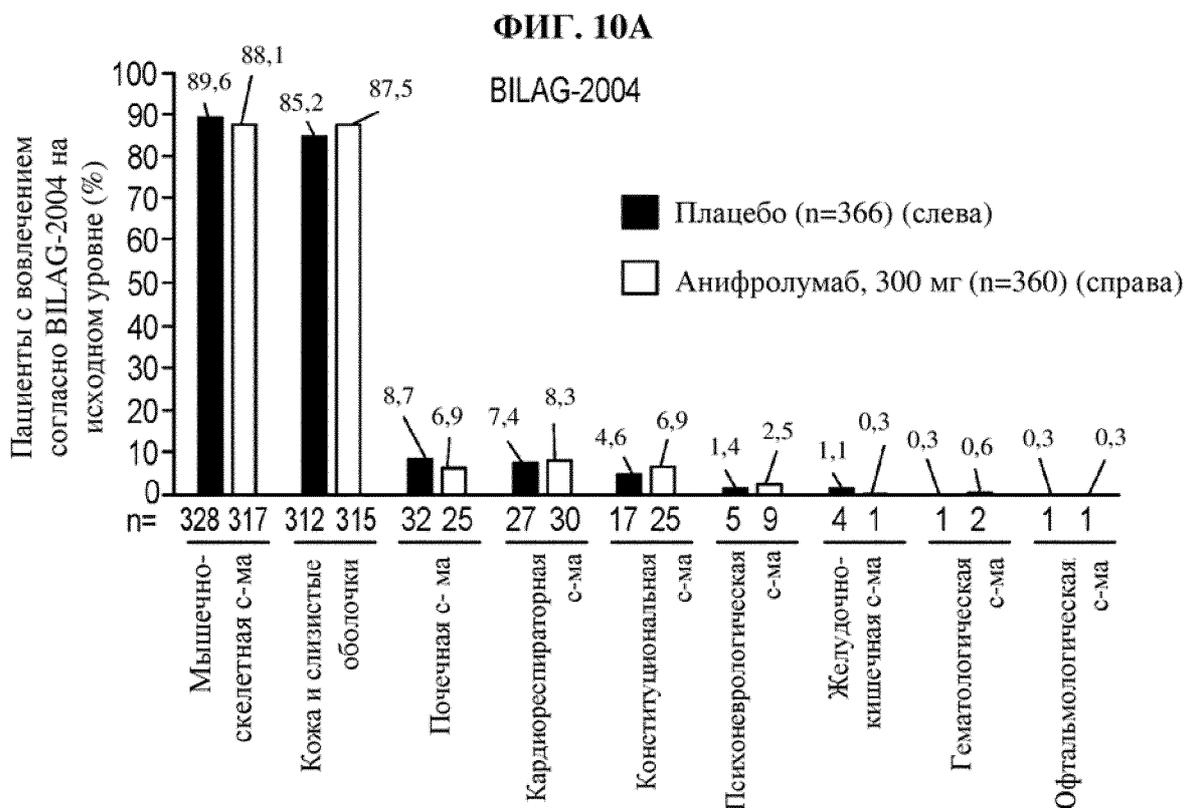
ФИГ. 9В



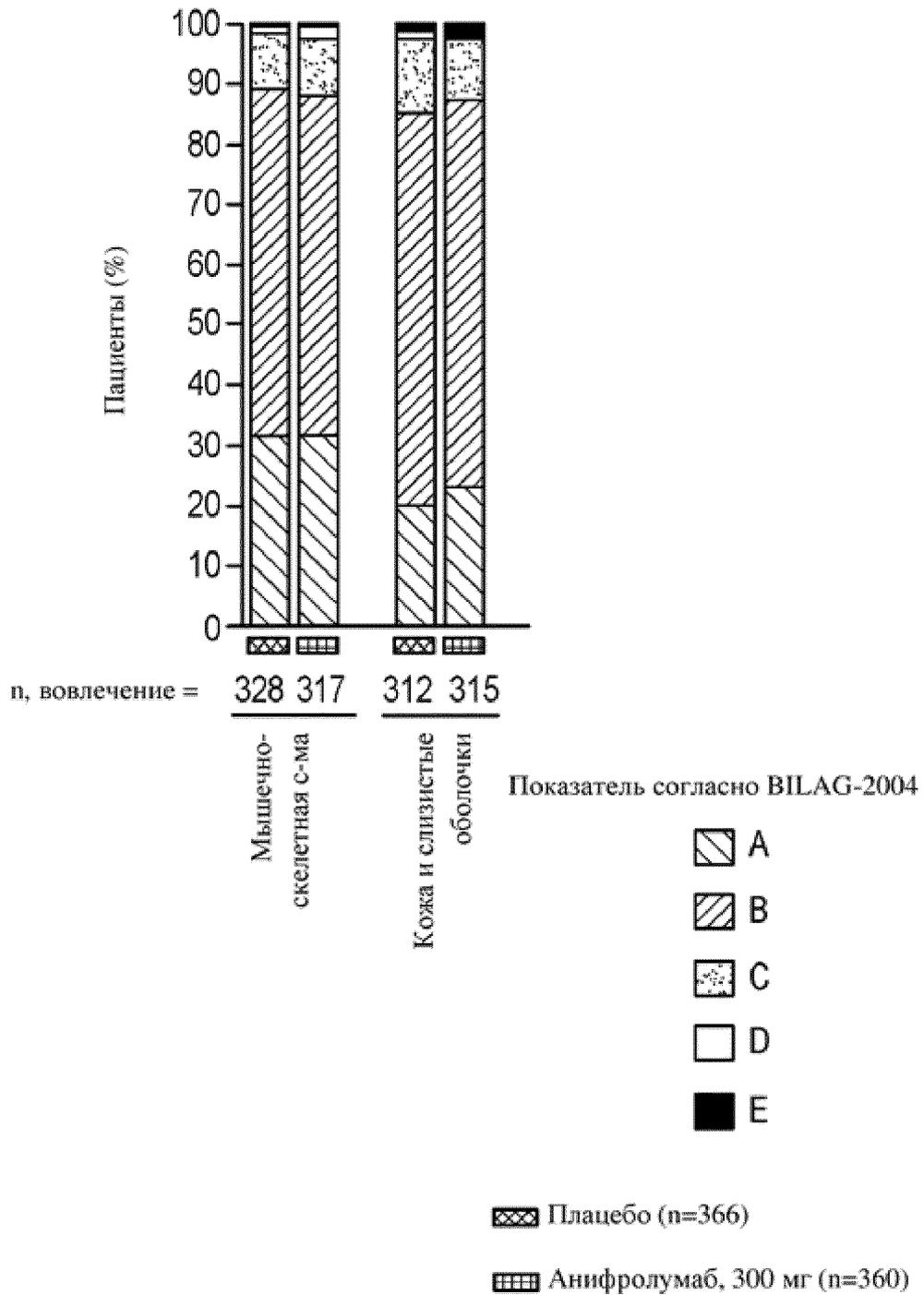
ФИГ. 9С



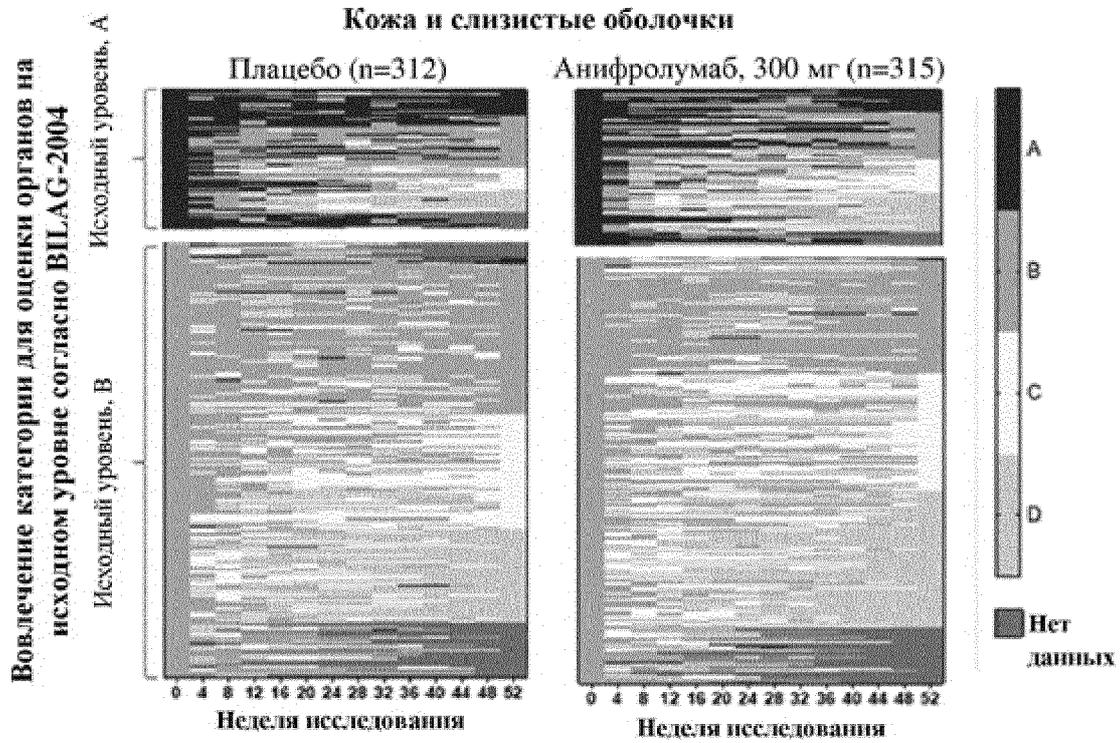
Данные объединяли из испытаний TULIP-1 и TULIP-2.



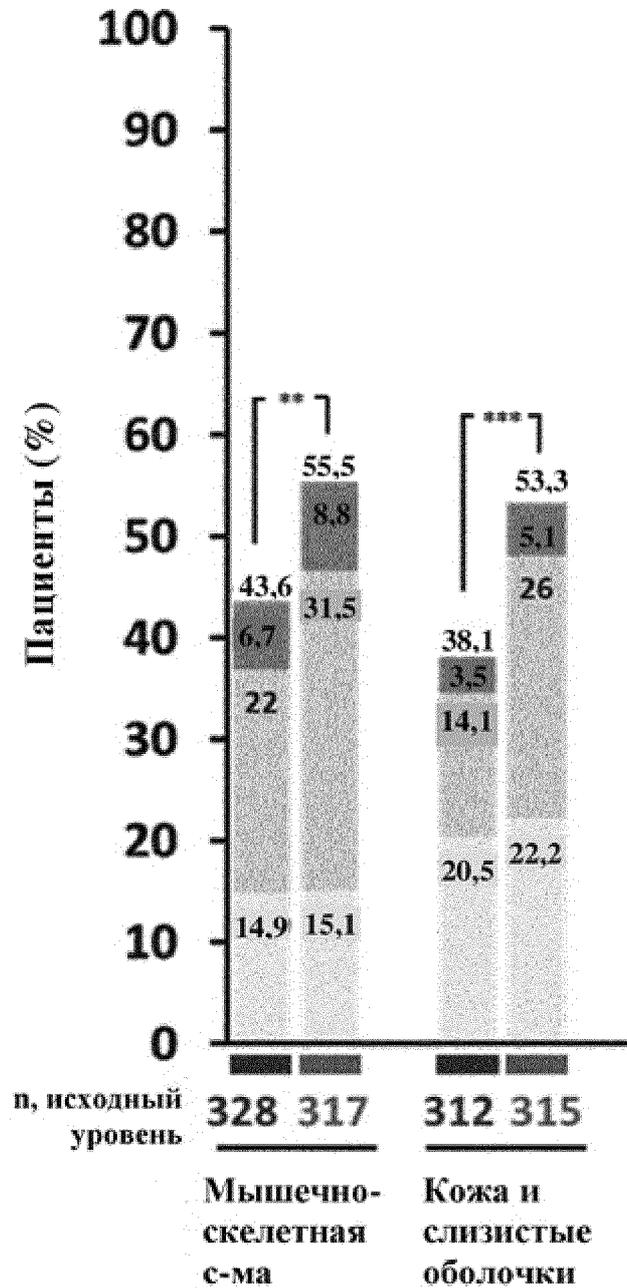
ФИГ. 11



ФИГ. 12



ФИГ. 13



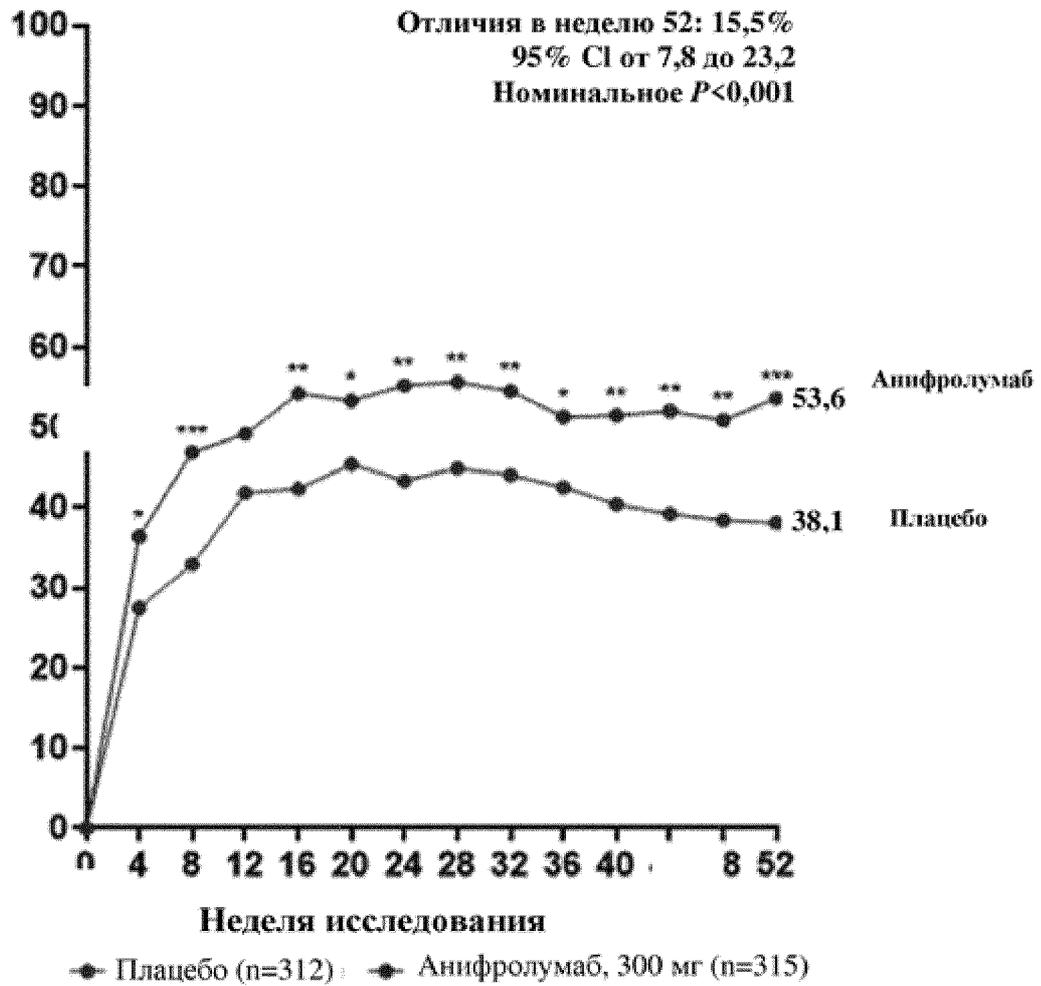
Число сдвигов показателей: 1 (от А к В или от В к С) 2 (от А к С или от В к D) 3 (от А к D)

■ Плацебо  
(n=366)

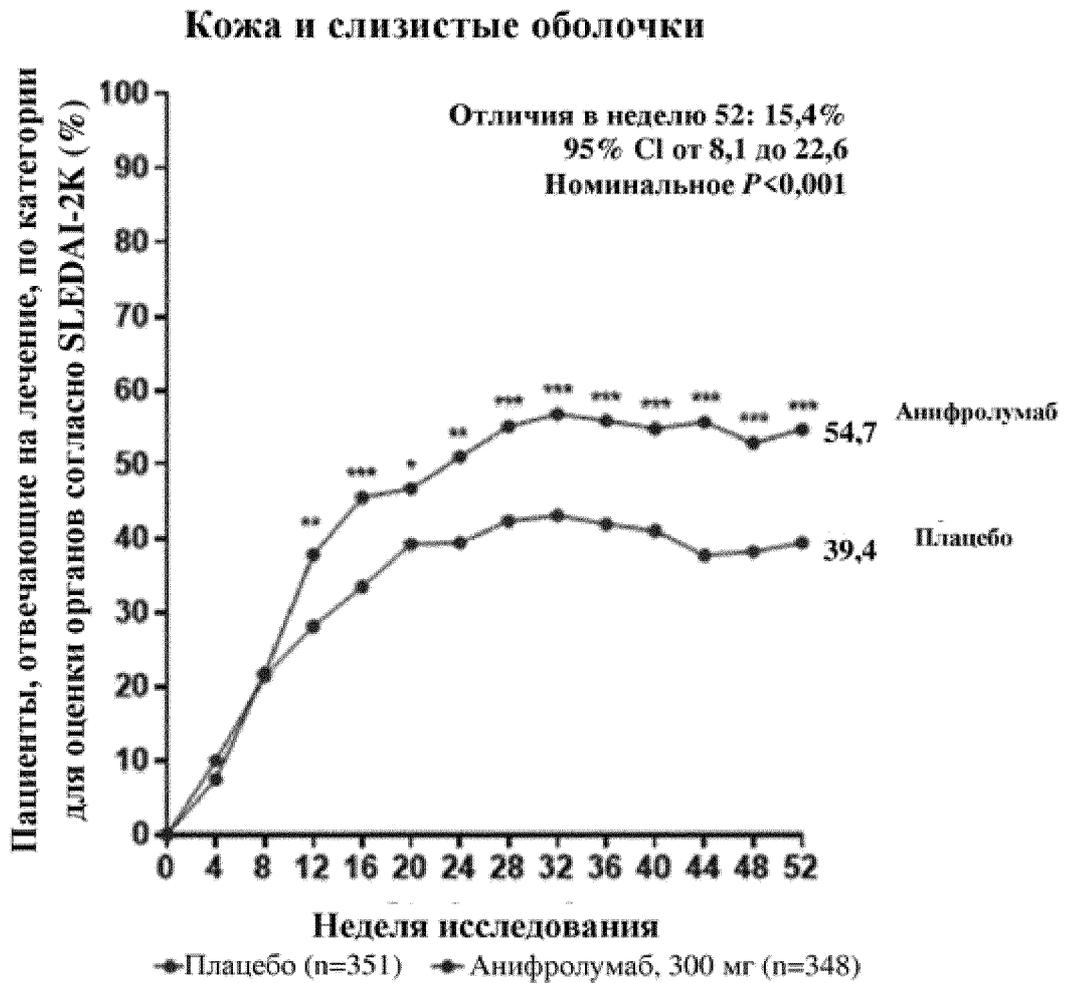
■ Анифролумаб, 300 мг (n=360)

ФИГ. 14

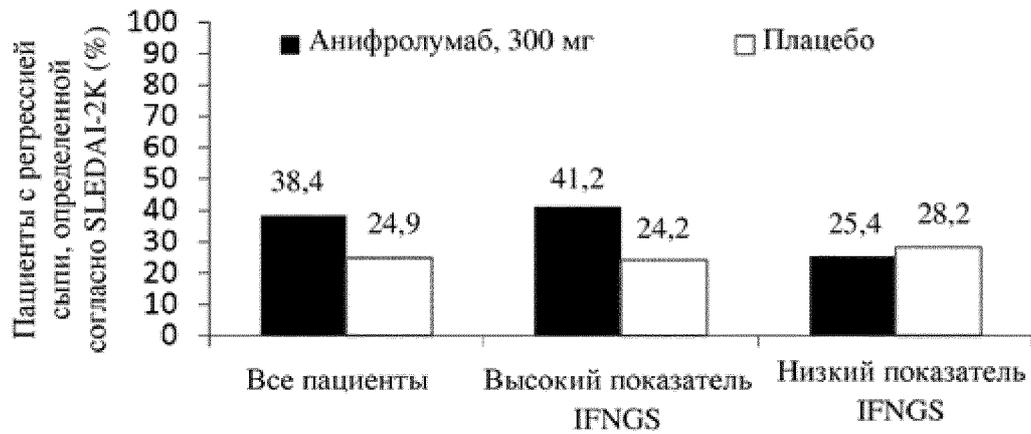
## Кожа и слизистые оболочки



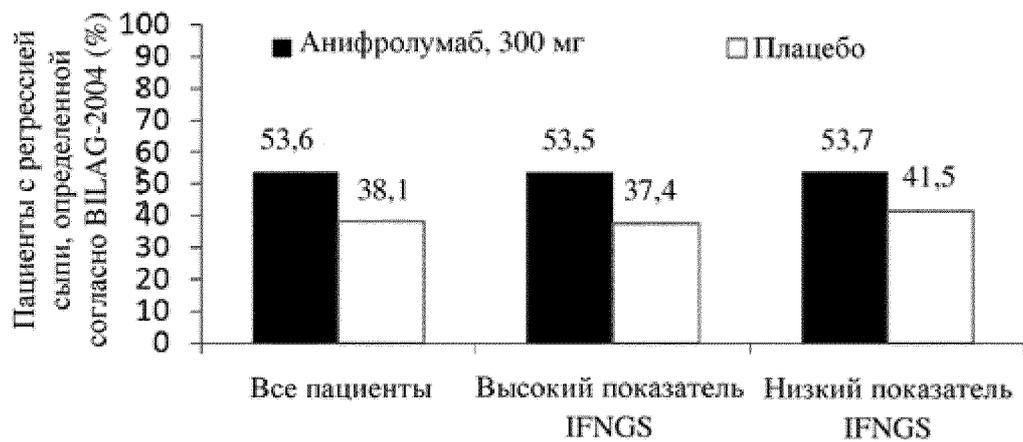
ФИГ. 15



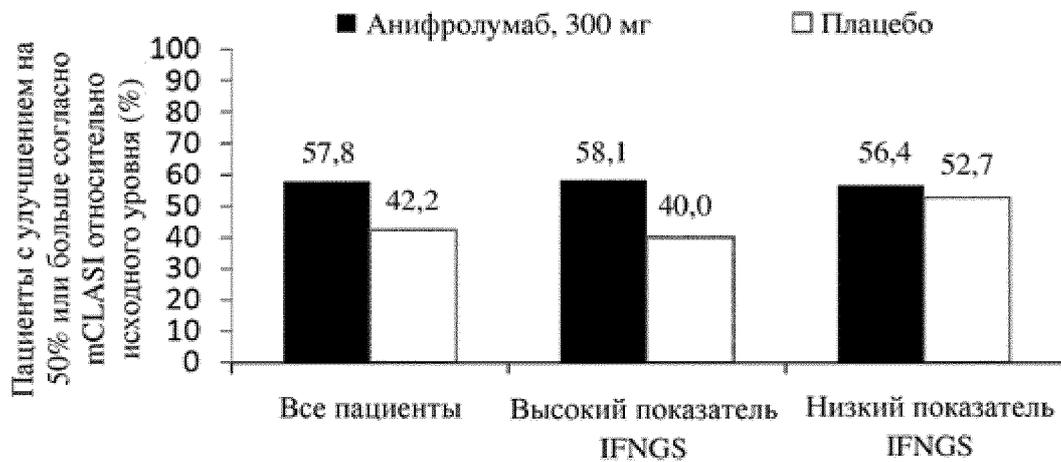
ФИГ. 16А



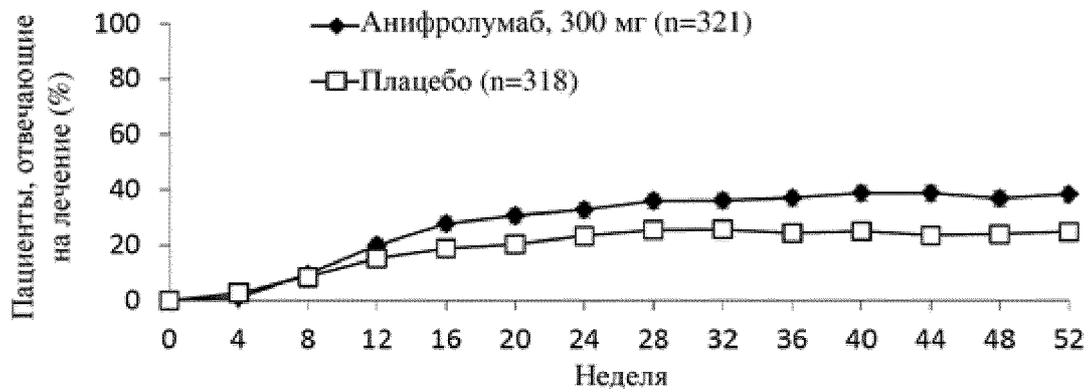
ФИГ. 16В



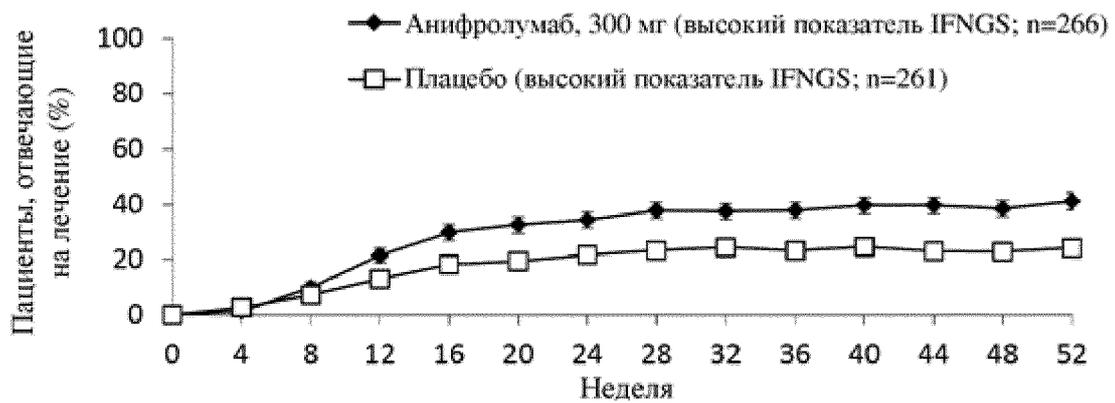
ФИГ. 16С



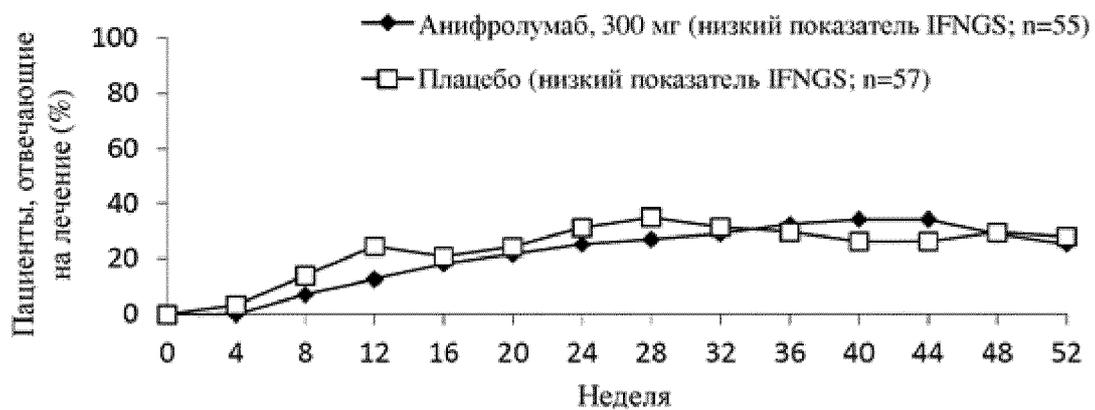
ФИГ. 17А



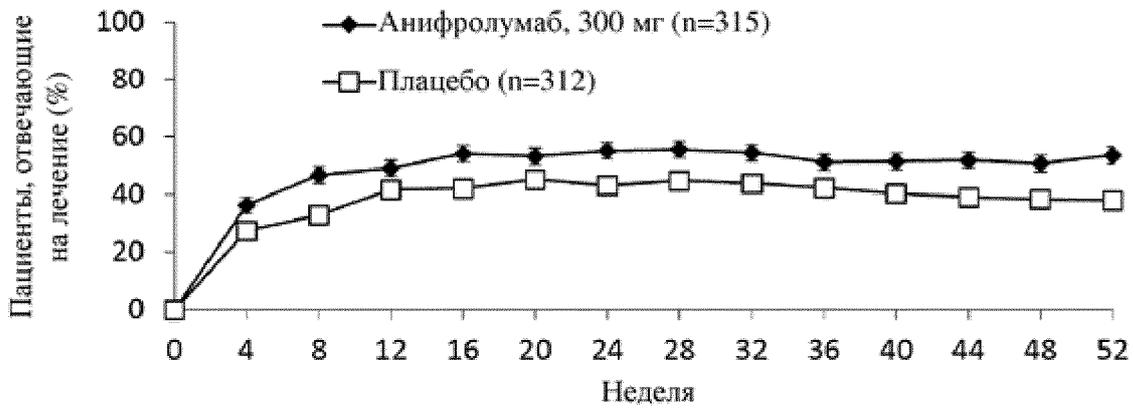
ФИГ. 17В



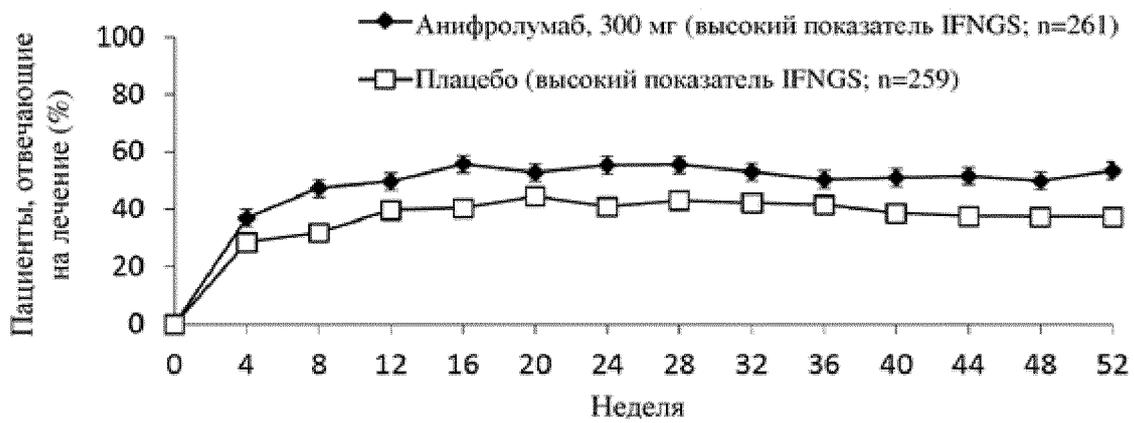
ФИГ. 17С



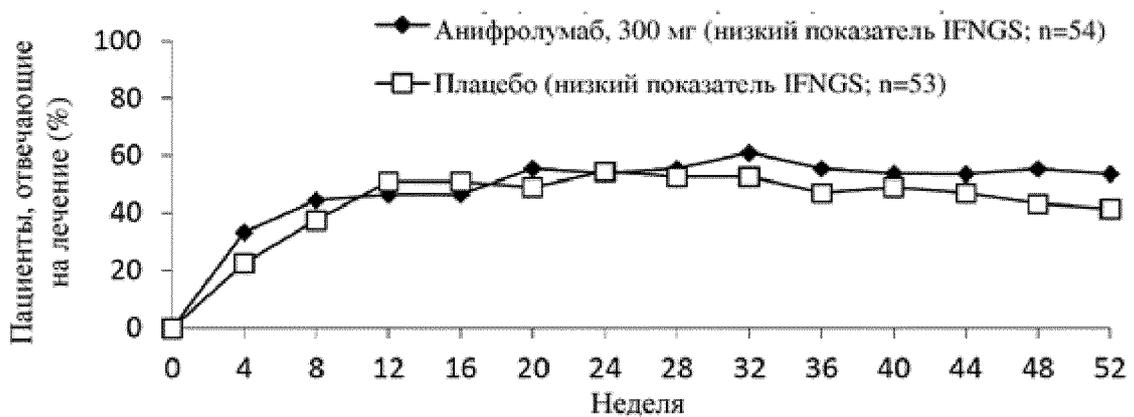
ФИГ. 18А



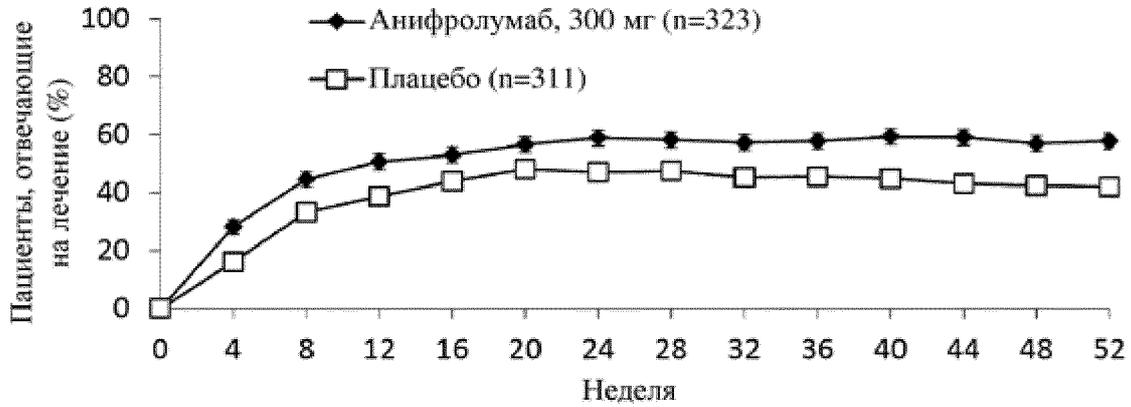
ФИГ. 18В



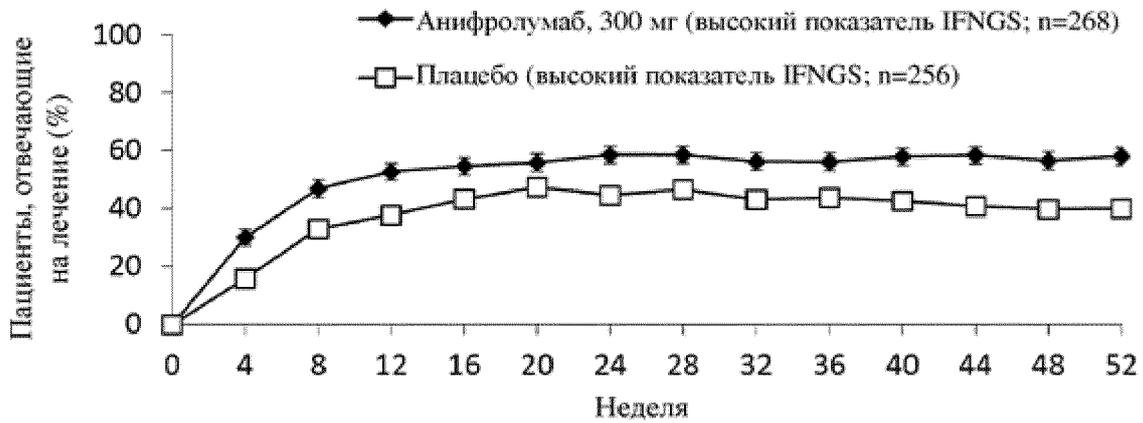
ФИГ. 18С



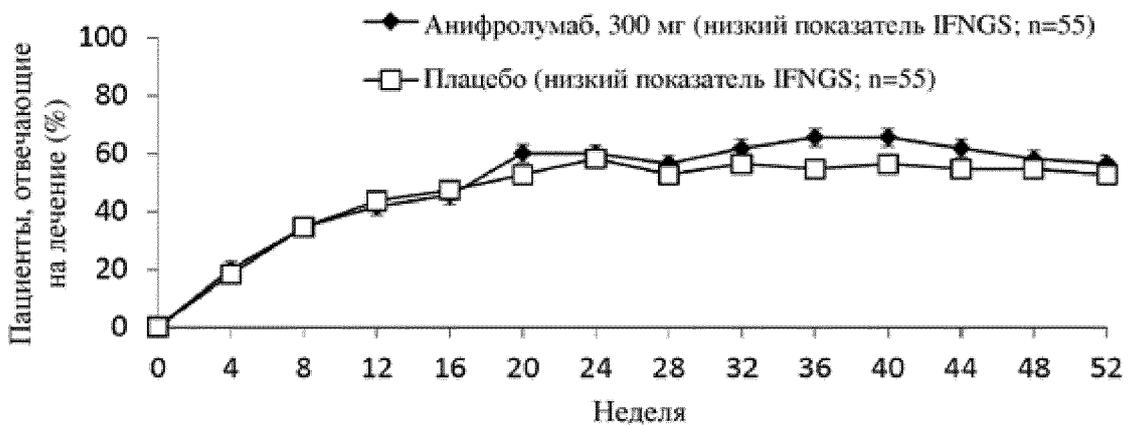
ФИГ. 19А



ФИГ. 19В

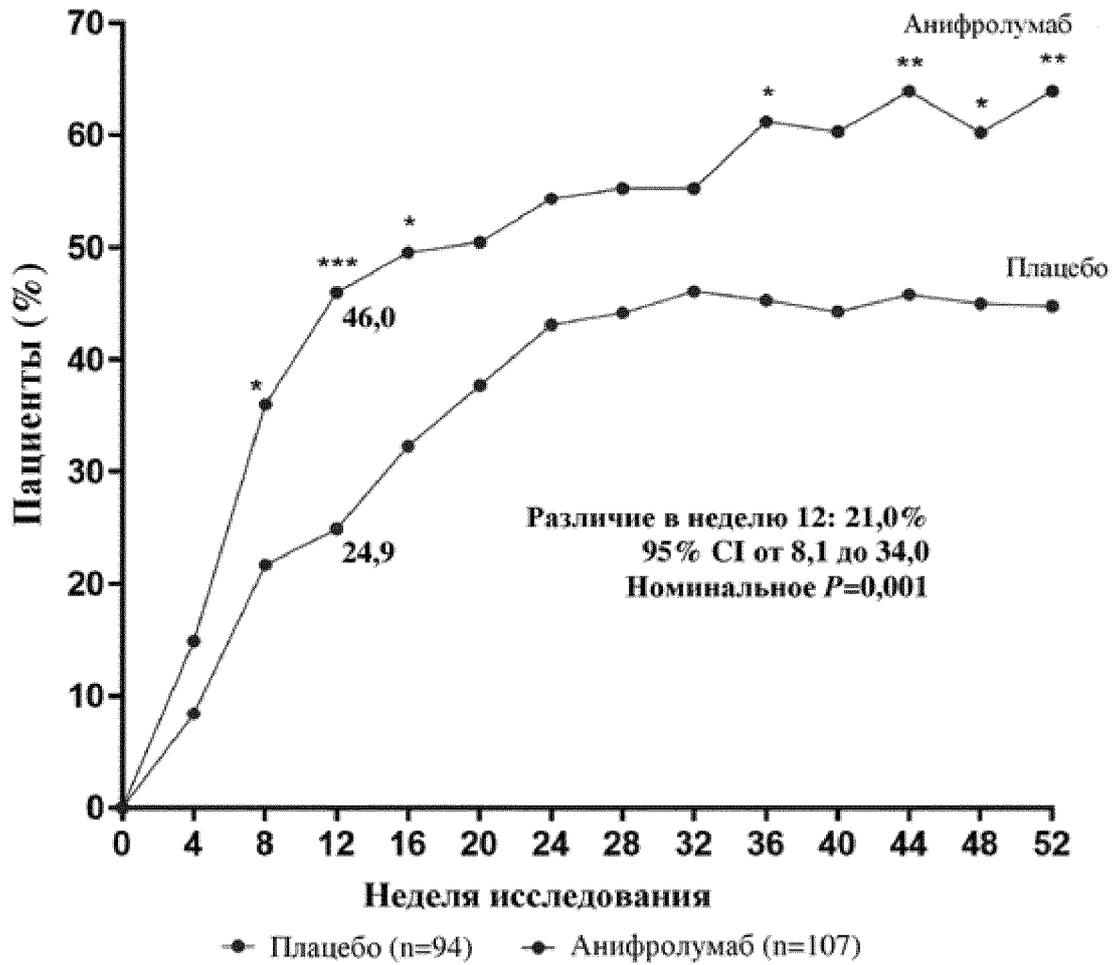


ФИГ. 19С

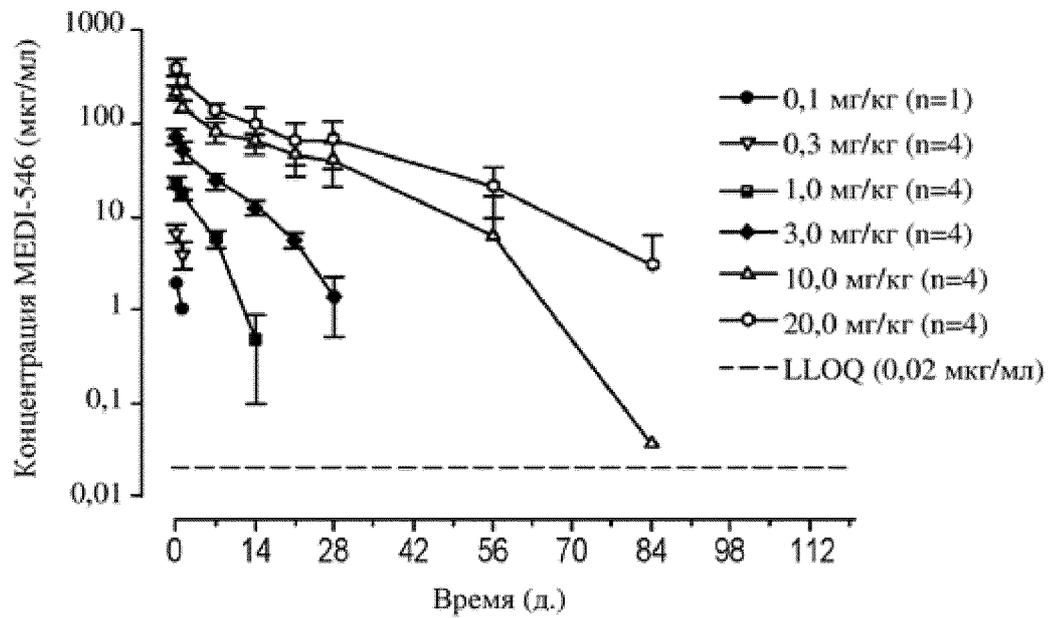


ФИГ. 20

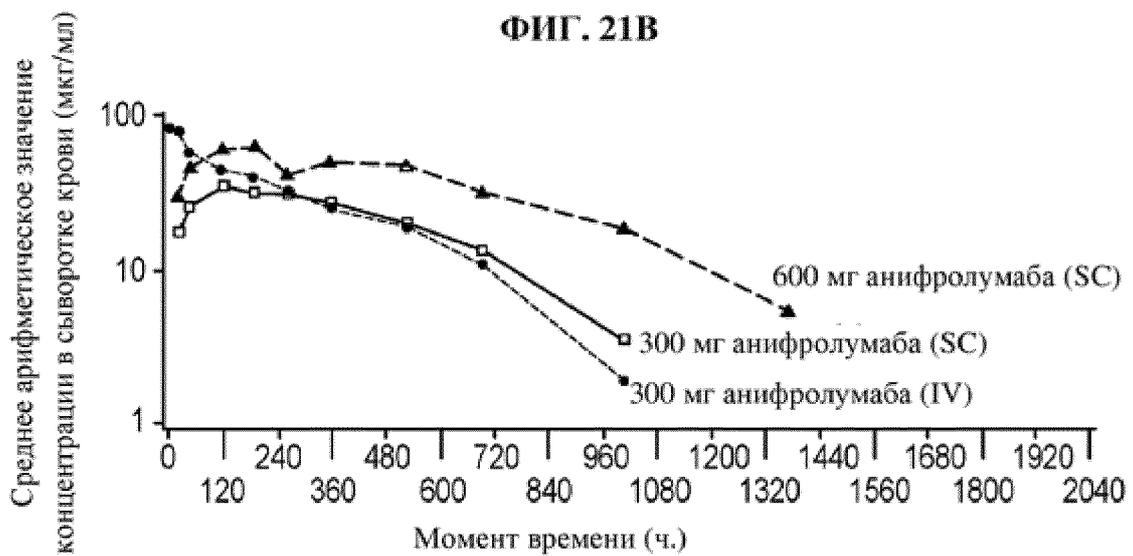
Ответ согласно CLASI: CLASI-A 10 или больше на исходном уровне



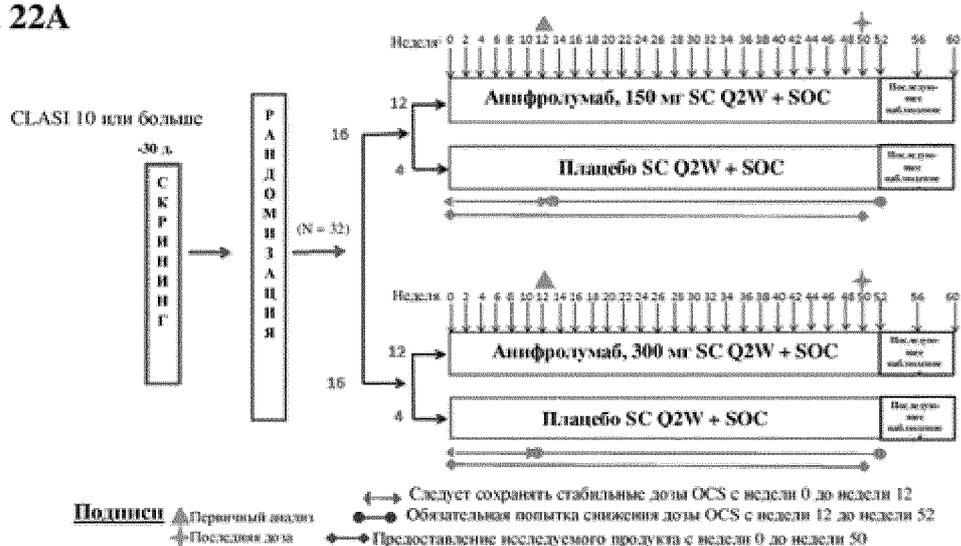
ФИГ. 21А



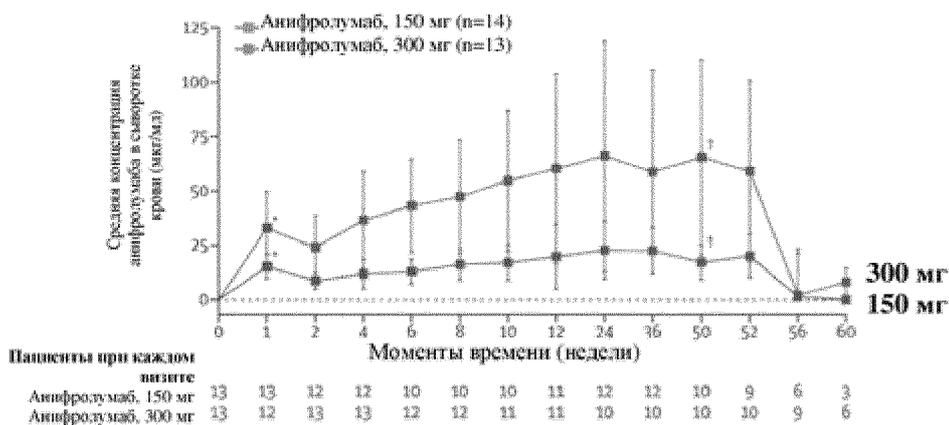
ФИГ. 21В



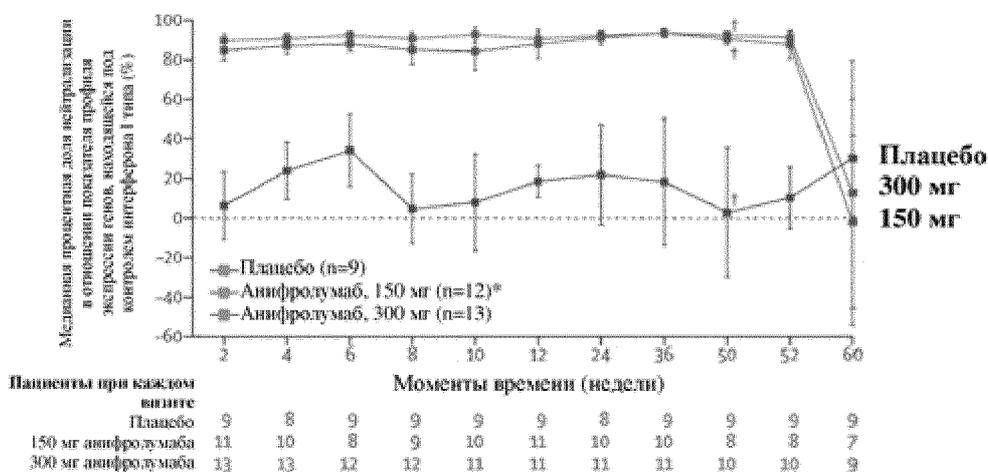
ФИГ. 22А



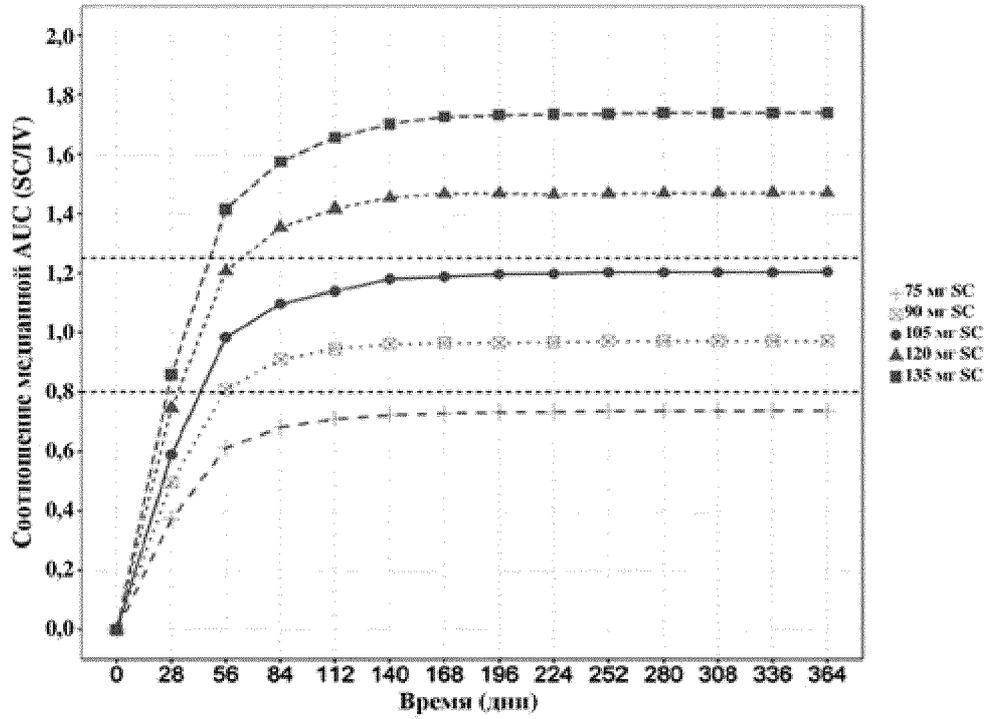
ФИГ. 22В



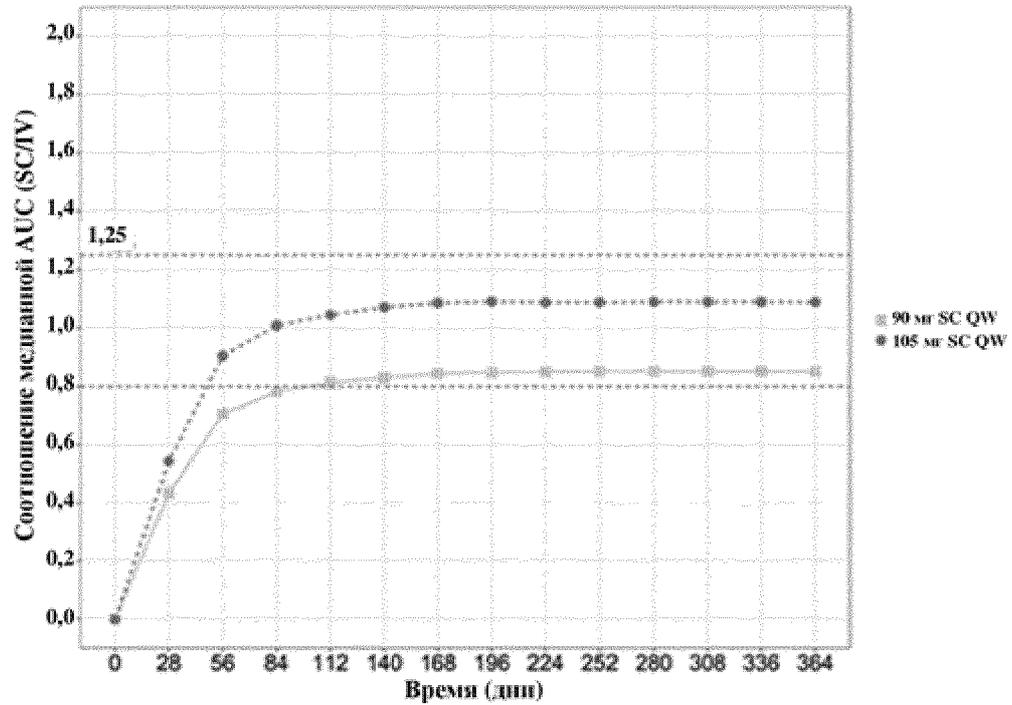
ФИГ. 22С



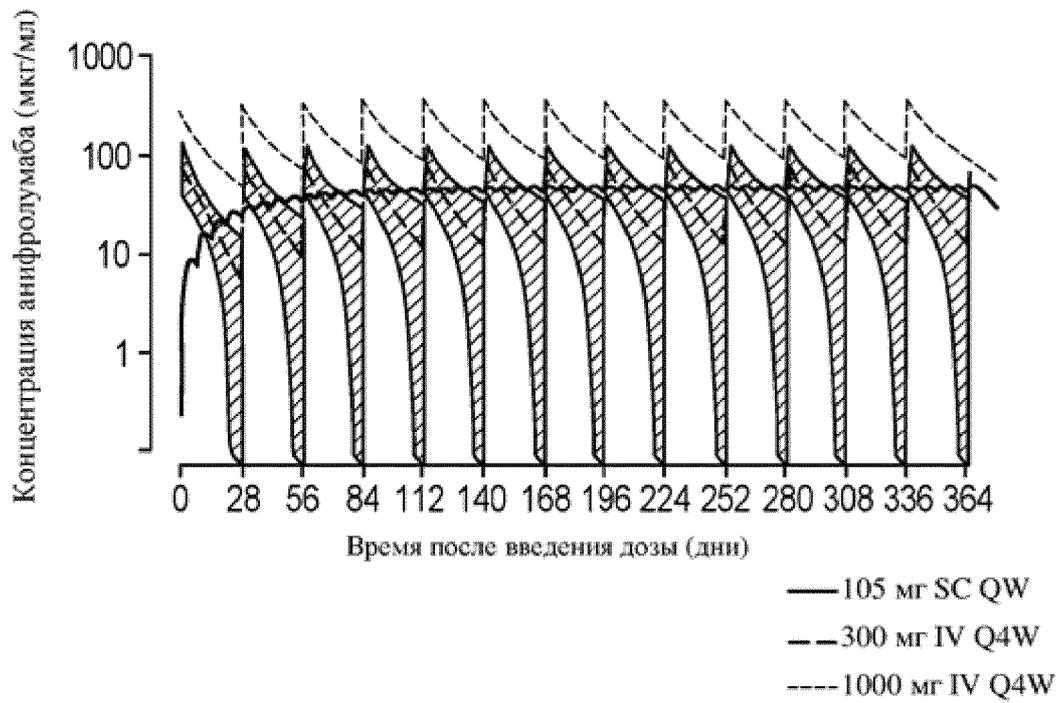
ФИГ. 23А



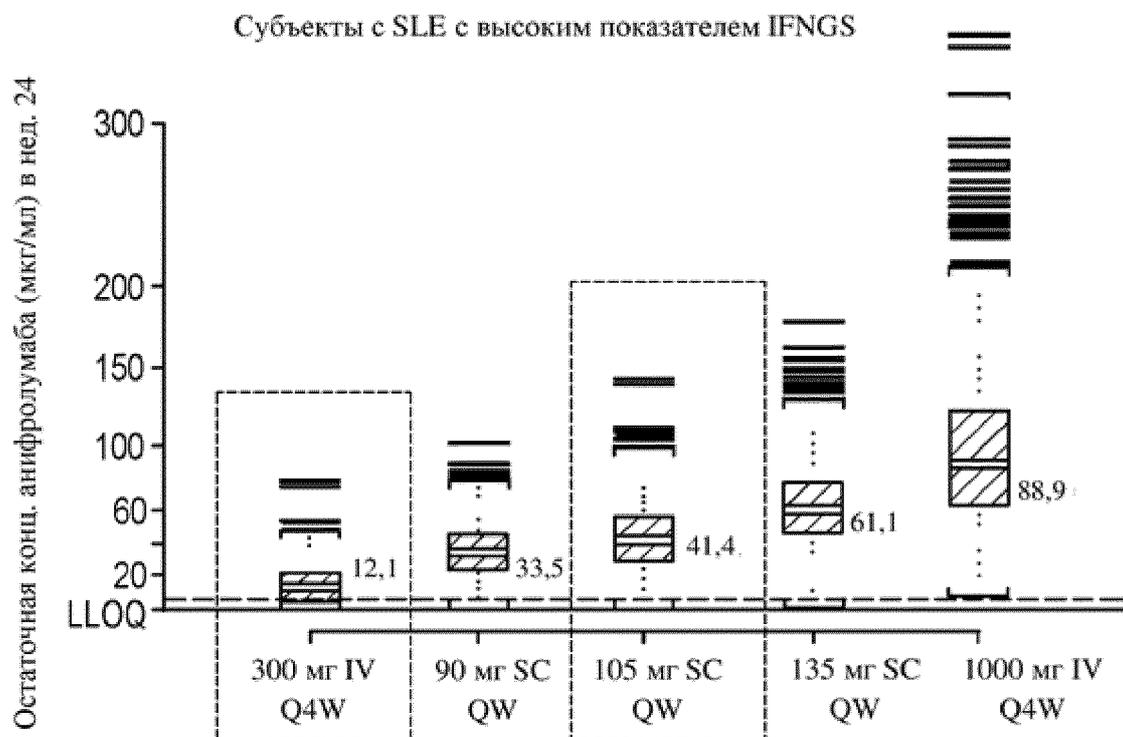
ФИГ. 23В



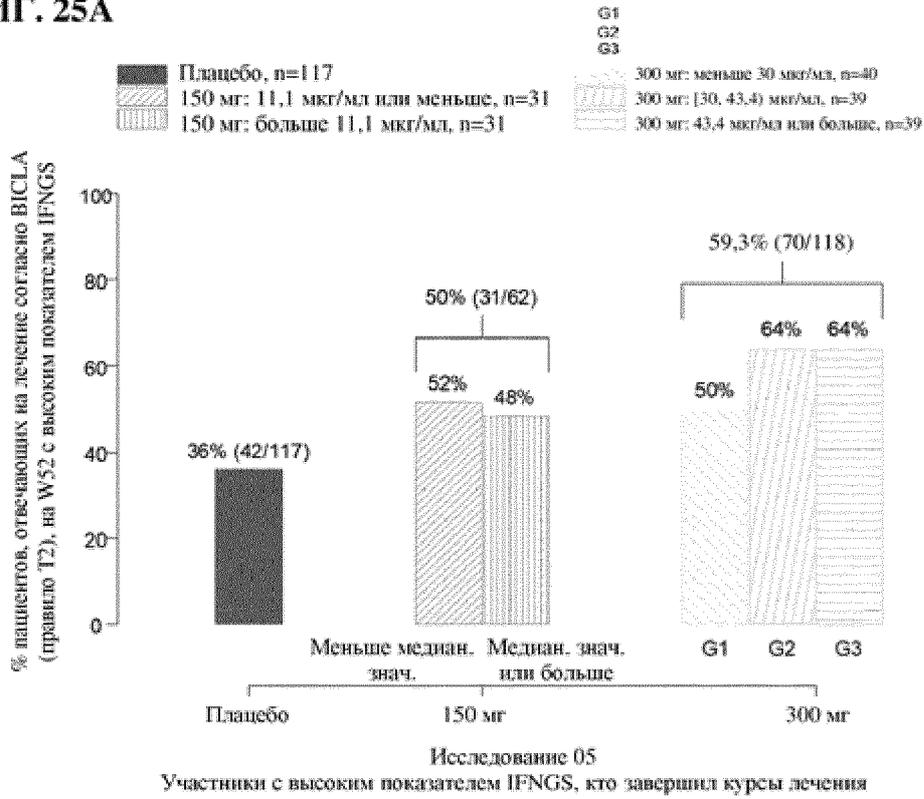
ФИГ. 24А



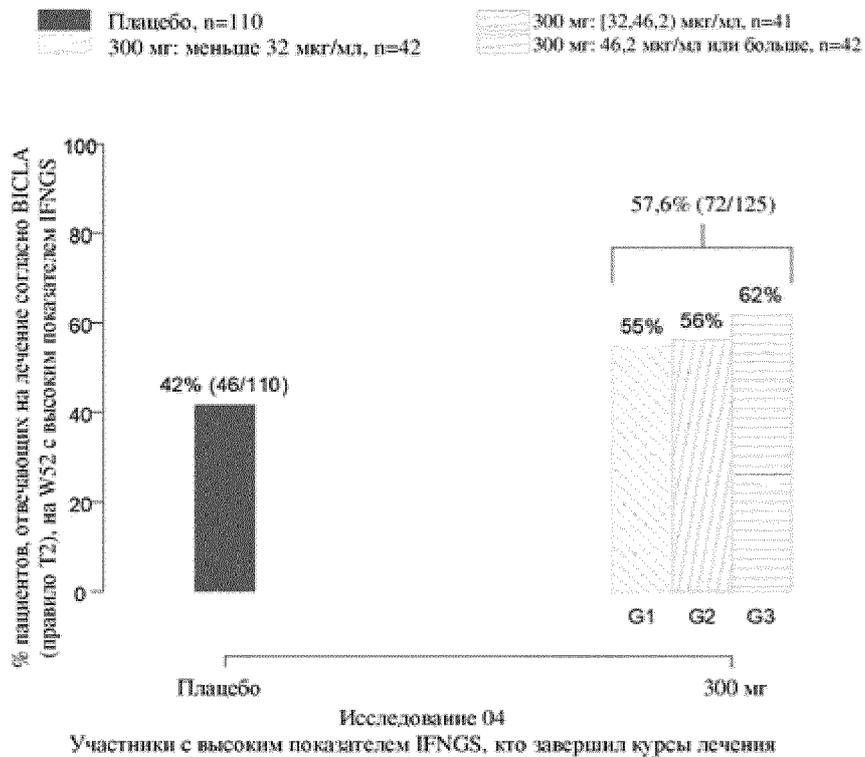
ФИГ. 24В



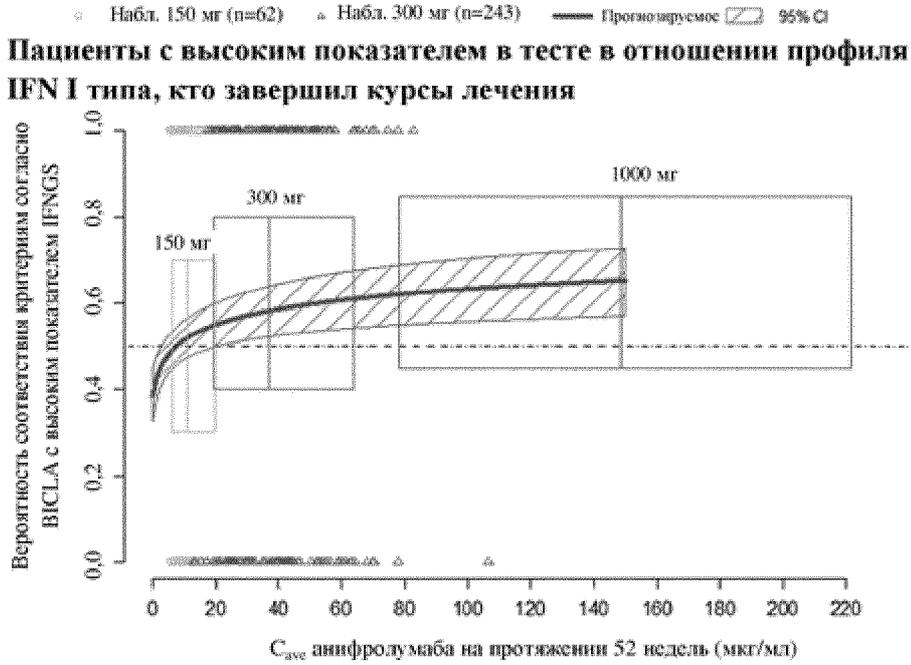
ФИГ. 25А



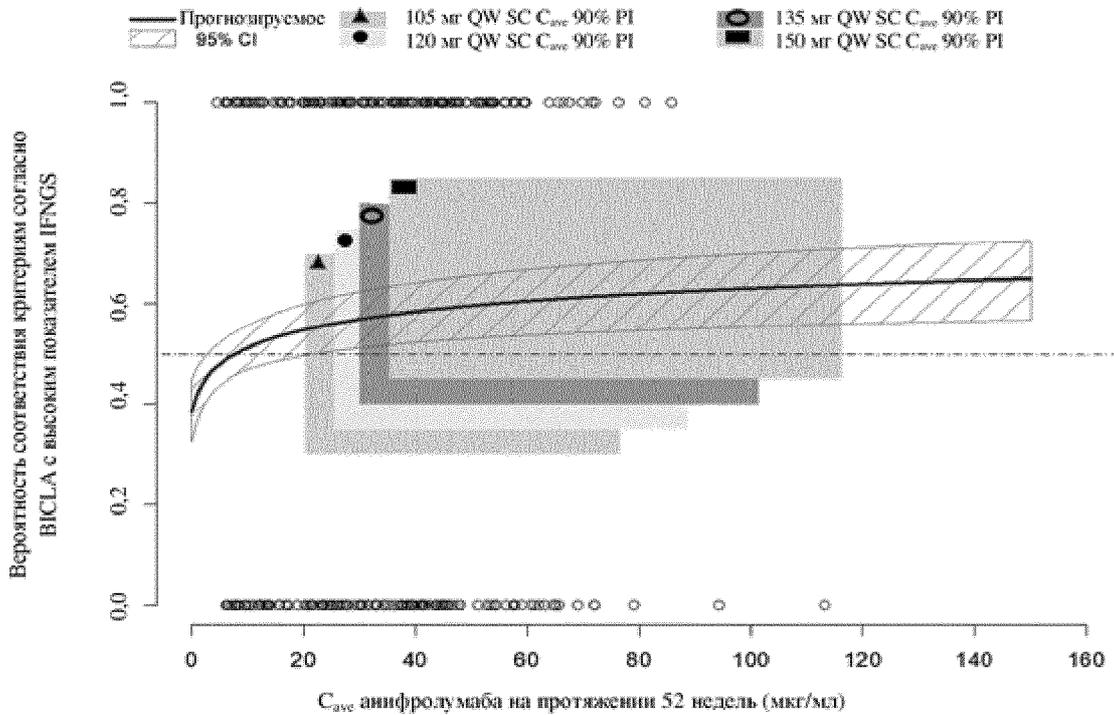
ФИГ. 25В



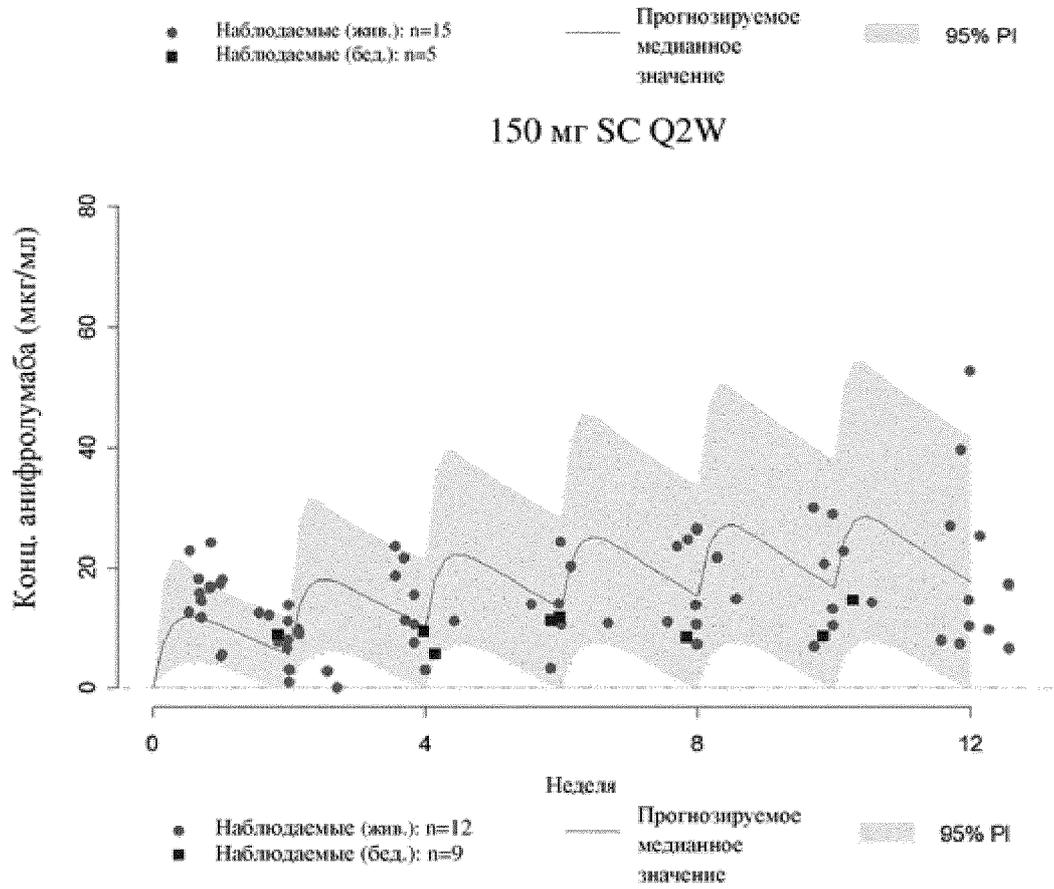
ФИГ. 26А



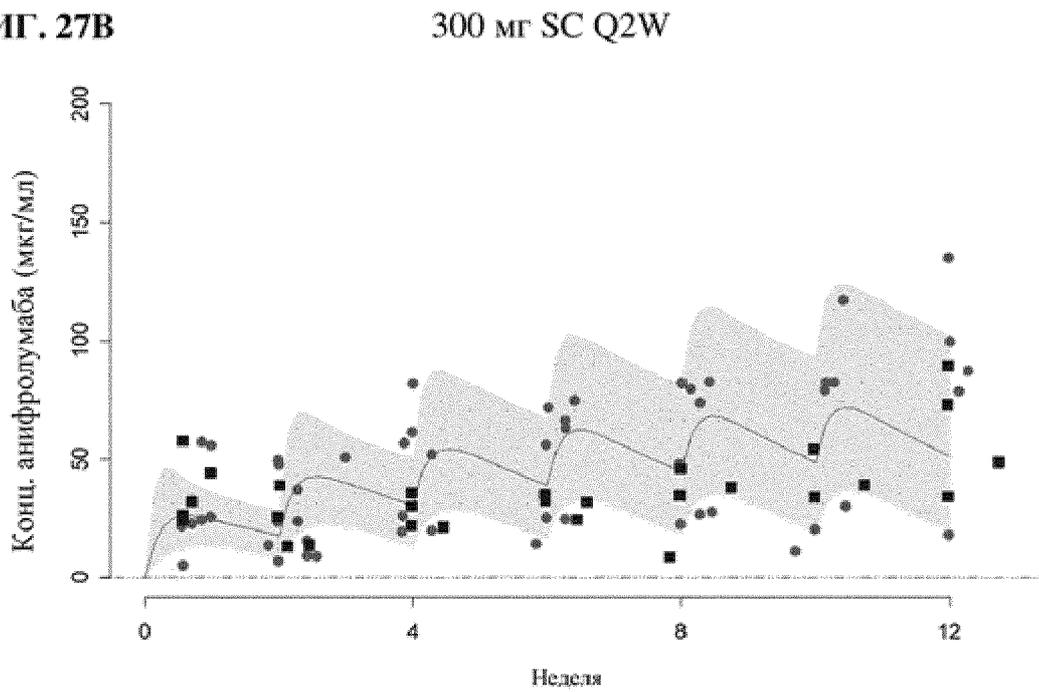
ФИГ. 26В



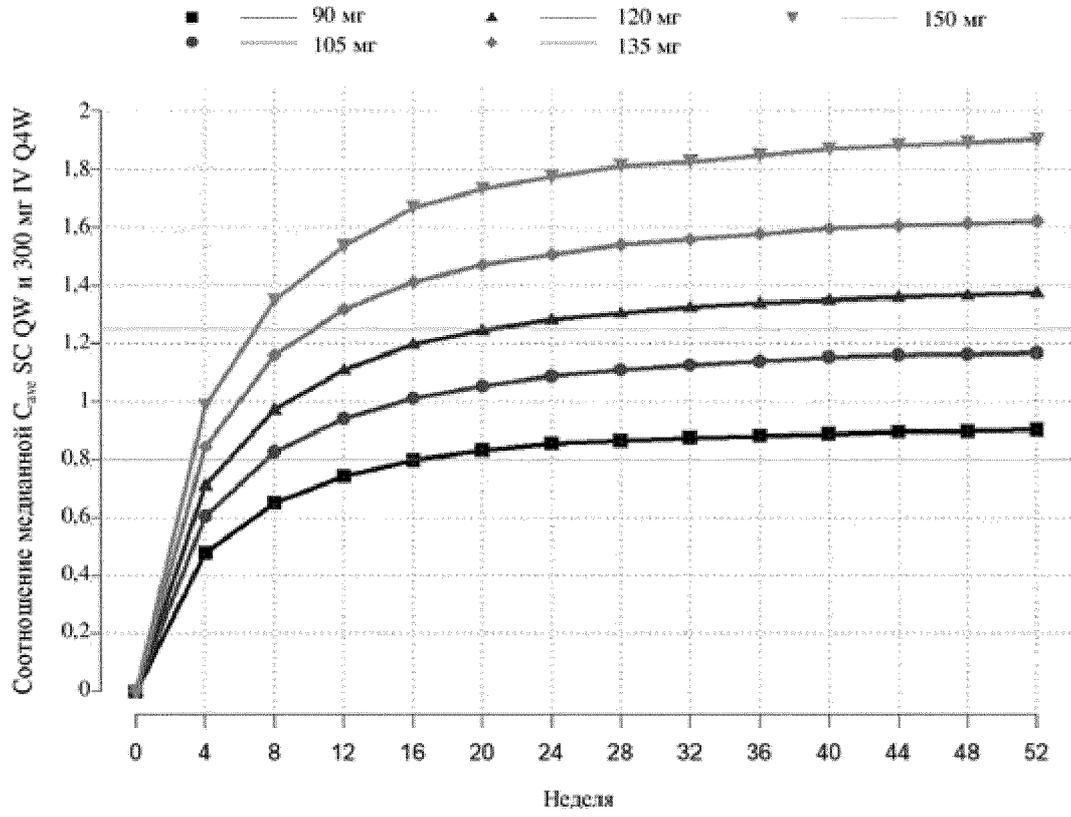
ФИГ. 27А



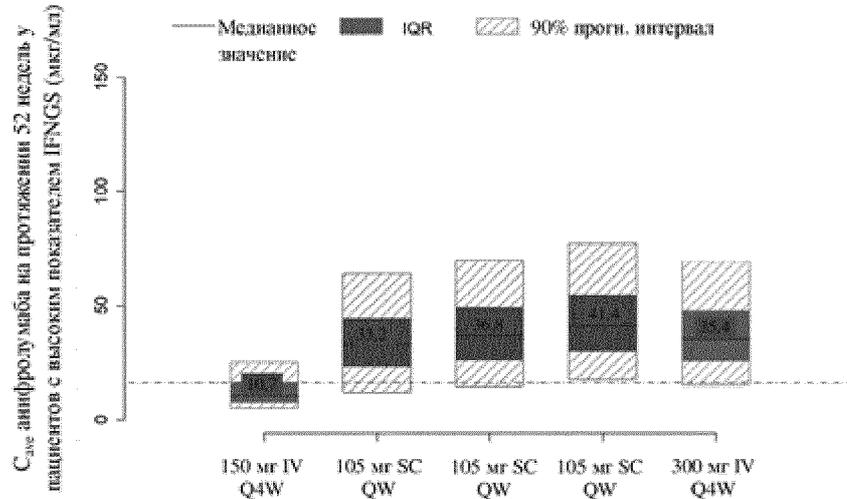
ФИГ. 27В



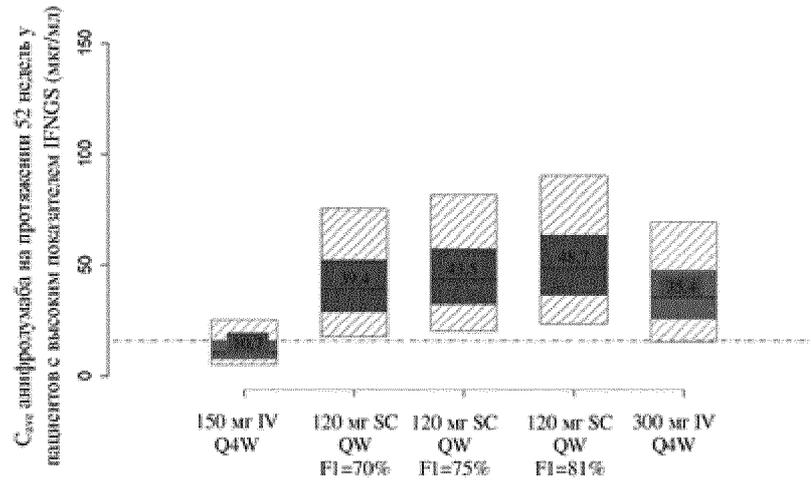
ФИГ. 28



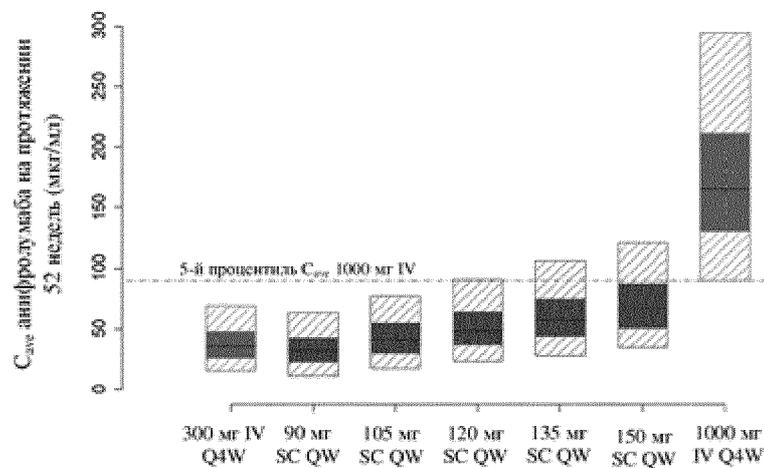
**ФИГ. 29А**



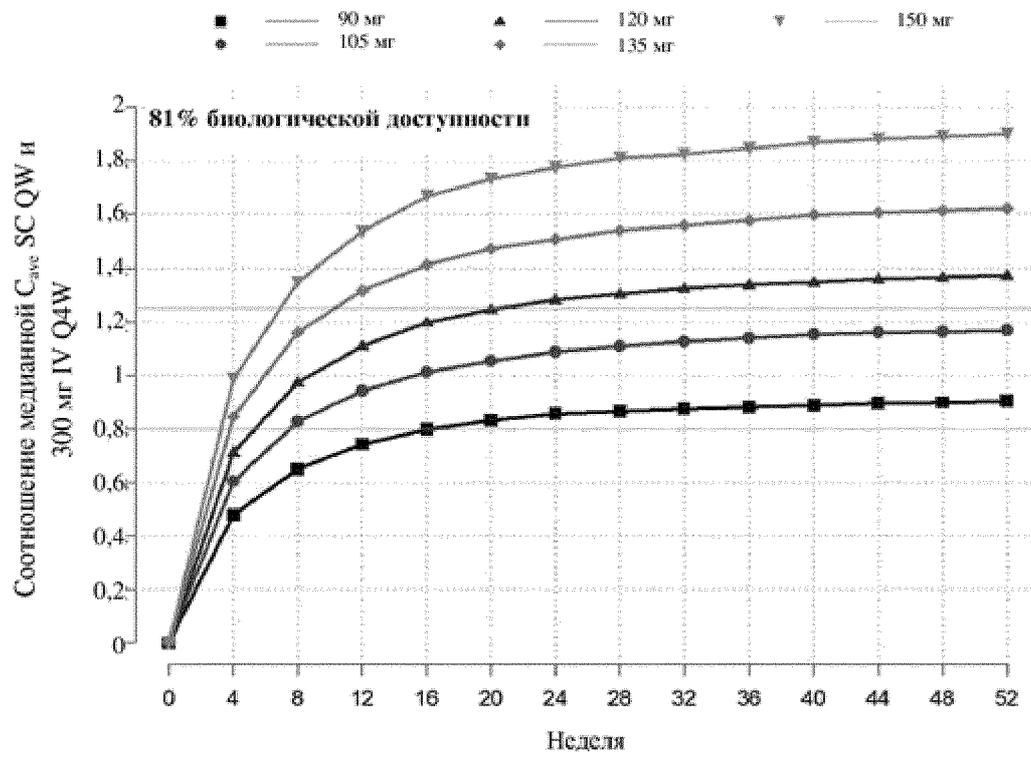
**ФИГ. 29В**



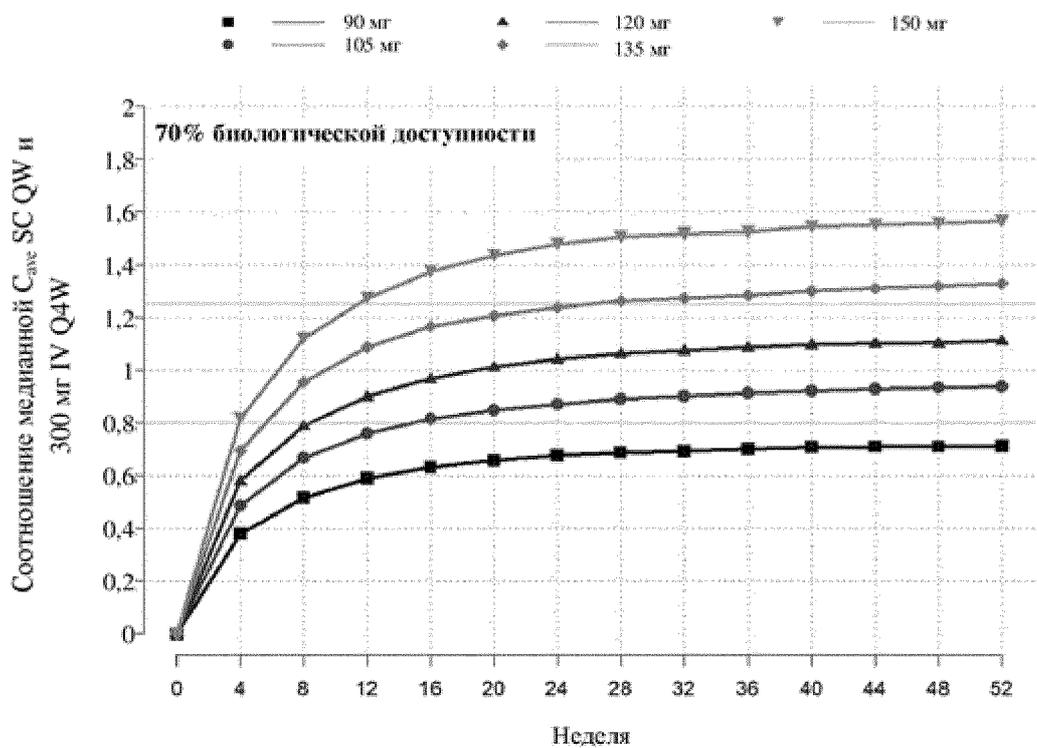
**ФИГ. 29С**



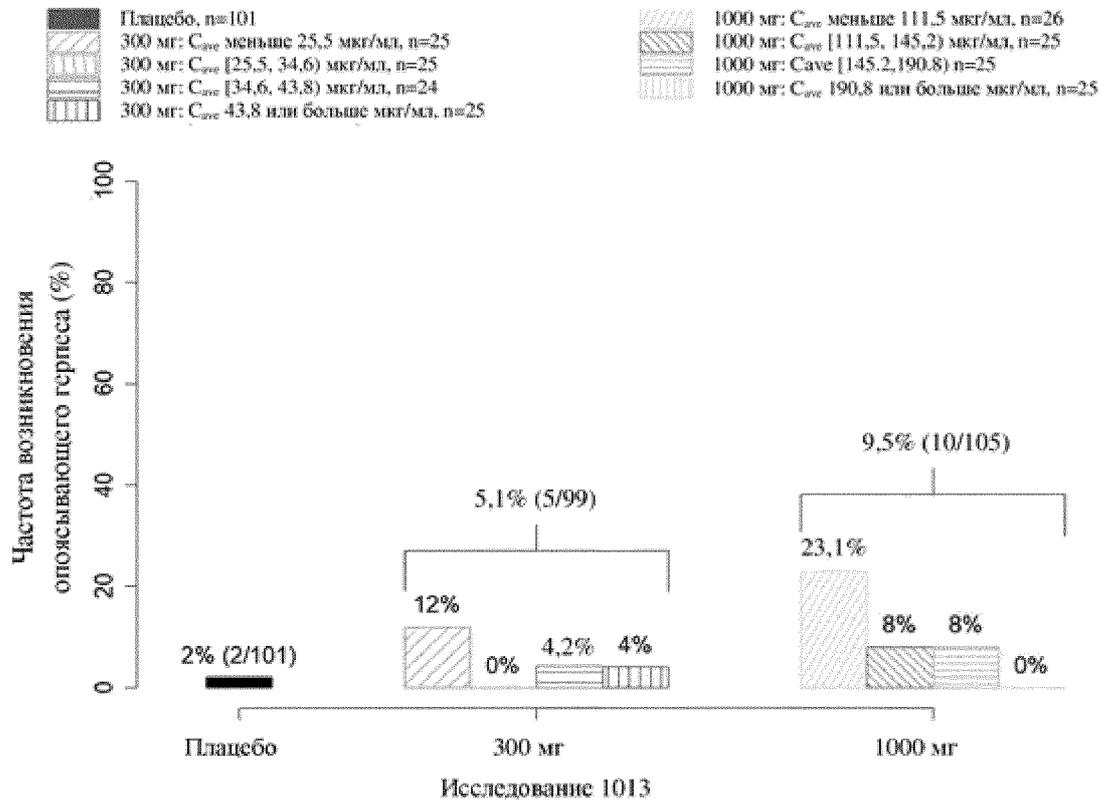
ФИГ. 30А



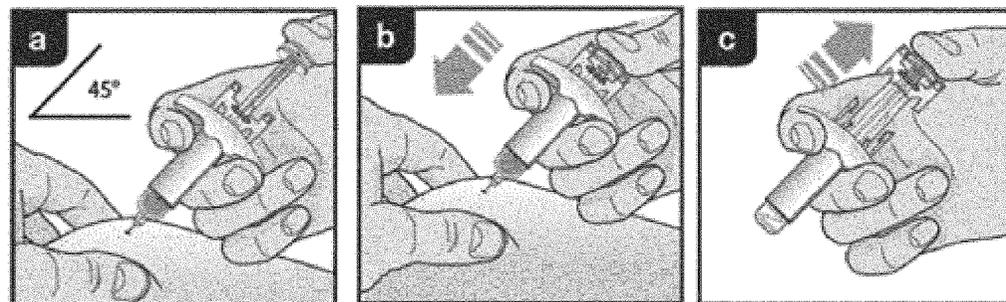
ФИГ. 30В



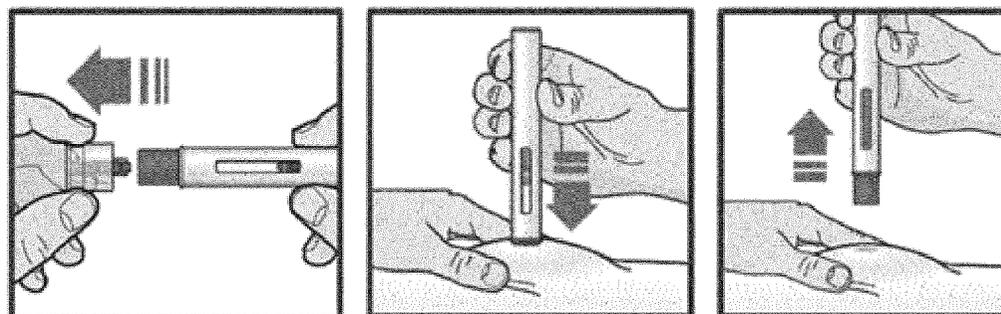
ФИГ. 31



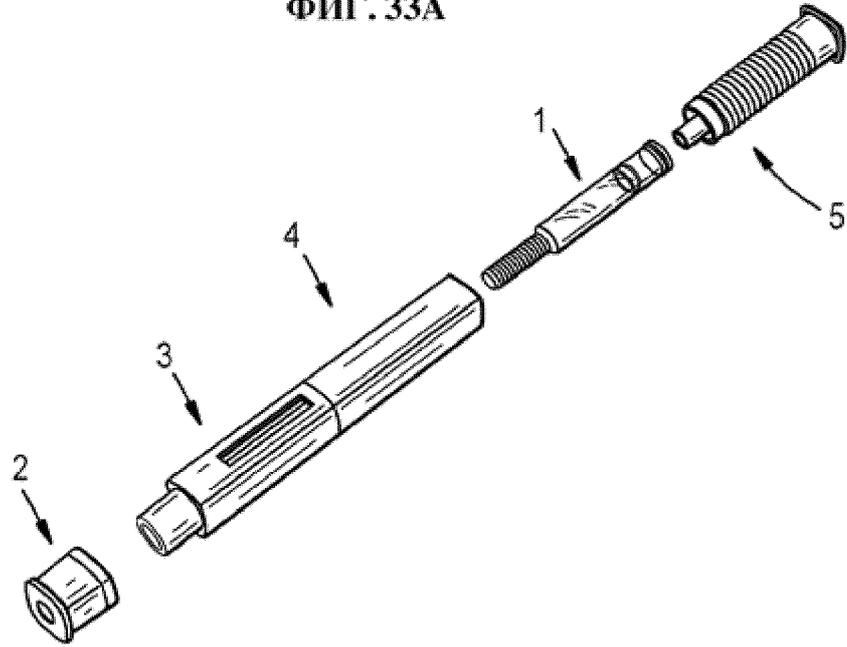
ФИГ. 32А



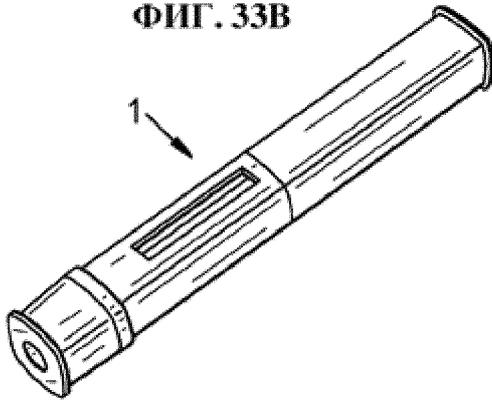
ФИГ. 32В



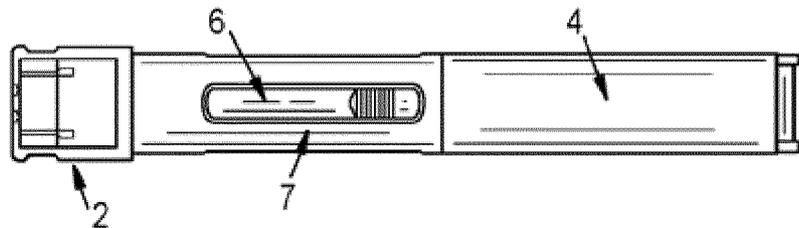
ФИГ. 33А



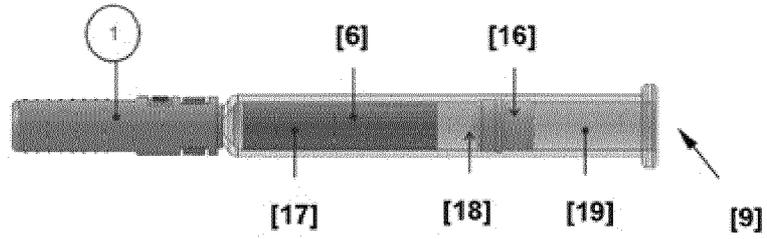
ФИГ. 33В



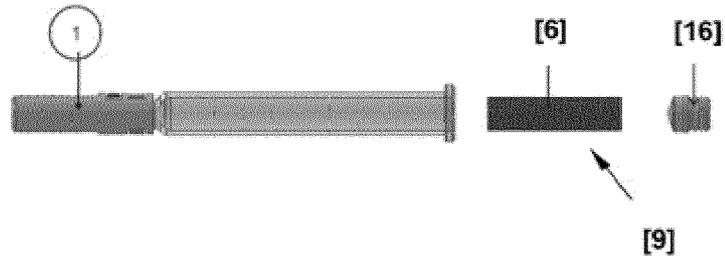
ФИГ. 33С



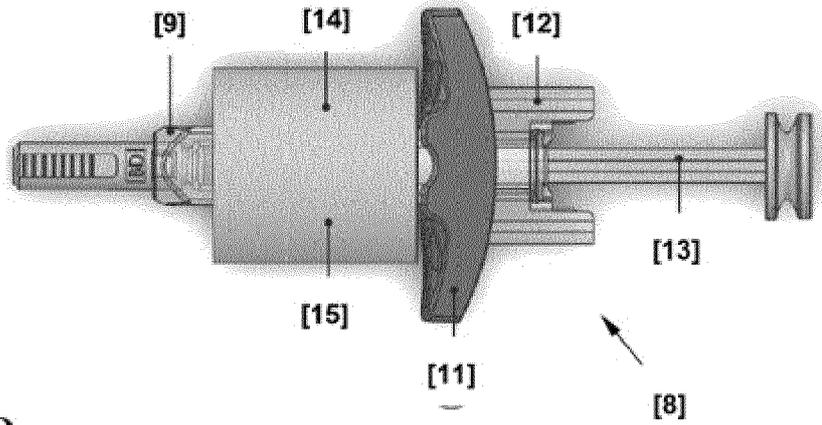
ФИГ. 34А



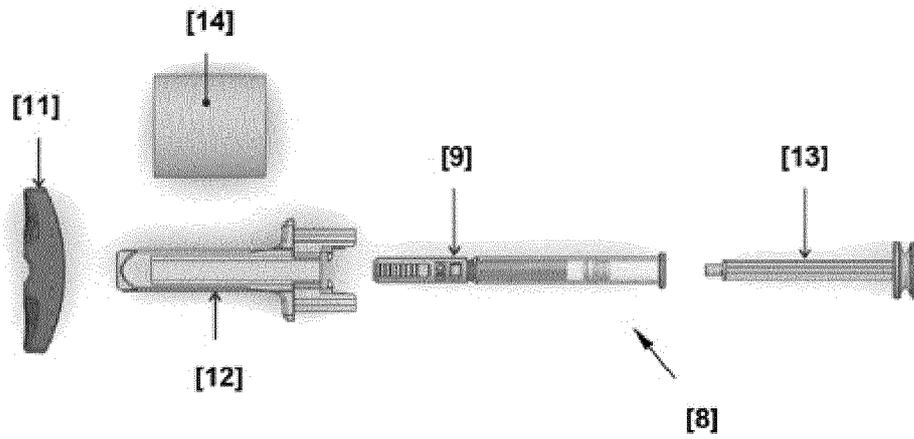
ФИГ. 34В



ФИГ. 34С



ФИГ. 34D



ФИГ. 35

