

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392959 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.01

(22) Дата подачи заявки
2022.05.11

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРФЕРОНА ТИПА 1 ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ДОЗЫ
ВВОДИМЫХ СТЕРОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

(31) 63/187,485; 63/230,113

(32) 2021.05.12; 2021.08.06

(33) US

(86) PCT/EP2022/062770

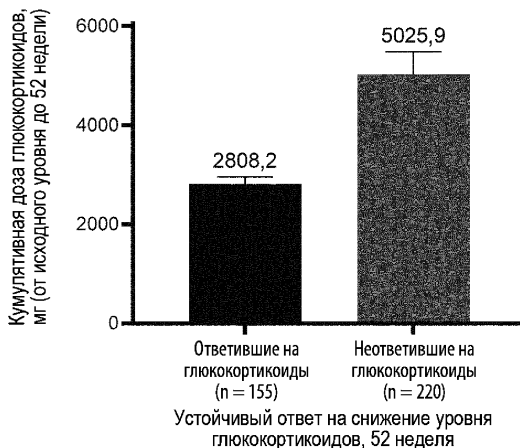
(87) WO 2022/238479 2022.11.17

(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Абреу Габриель (SE), Туммала
Раджендра (US)

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

(57) Данное изобретение относится к способам и композициям для лечения системной красной волчанки (СКВ).



A1

202392959

202392959

A1

ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРФЕРОНА ТИПА 1 ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ДОЗЫ ВВОДИМЫХ СТЕРОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

1 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

1.1 Системная красная волчанка (СКВ)

[0001] Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое мультисистемное инвалидизирующее аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии. Существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в лечении СКВ, особенно у пациентов с заболеванием умеренной или тяжелой степени. Долгосрочный прогноз остается неблагоприятным для многих субъектов.

[0002] Существенной проблемой, связанной с лечением СКВ, является гетерогенные клинические проявления СКВ¹. При СКВ может поражаться любой орган, чаще всего поражаются кожа, суставы и почки²⁻⁴. Неполный контроль заболевания приводит к прогрессирующему повреждению органов, ухудшению качества жизни и увеличению смертности, причем примерно у половины всех пациентов с СКВ развивается поражение органов в течение 10 лет после постановки диагноза^{5,6}. Сохраняется потребность в медицинском вмешательстве, которое способствовало бы улучшению показателей активности заболевания при СКВ по нескольким системам.

[0003] Клинические проявления СКВ включают, помимо прочего, конституциональные симптомы, алопецию, сыпь, серозит, артрит, нефрит, васкулит, лимфаденопатию, спленомегалию, гемолитическую анемию, когнитивную дисфункцию и другие поражения нервной системы. Увеличение числа госпитализаций и побочных эффектов лекарственных средств, включая пероральные кортикостероиды (ПКС, англ.: OCS — oral corticosteroids) для длительного применения и другие иммуносупрессивные методы лечения, усугубляют бремя заболеваний при СКВ⁷⁻⁹.

[0004] Все методы лечения, используемые в настоящее время для лечения СКВ, имеют хорошо известные профили побочных эффектов, и существует медицинская потребность в выявлении новых таргетных методов лечения, особенно агентов, которые могут снизить потребность в кортикостероидах и цитотоксических агентах. За примерно 50 лет с тех пор, как гидроксихлорохин был одобрен для применения при дискоидной волчанке и СКВ, только 1 новый препарат (белимумаб) для лечения СКВ был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Однако белимумаб одобрен не везде, и его распространение было весьма незначительным. Многие препараты, используемые в настоящее время для лечения СКВ, такие как азатиоприн, циклофосфамид

и микофенолата мофетил/микофеноловая кислота, не были одобрены для лечения данного заболевания. Кроме того, все эти препараты имеют хорошо задокументированные проблемы безопасности и не эффективны у всех пациентов при всех проявлениях волчанки. Противомаларийные средства (например, гидроксихлорохин) и кортикостероиды можно использовать для контроля артралгии, артрита и сыпи. Другие методы лечения включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); анальгетики при лихорадке, артралгии и артрите; и местные солнцезащитные средства для минимизации фоточувствительности. Часто бывает трудно полностью отказаться от кортикостероидов у пациентов с заболеванием умеренной или тяжелой степени, которые приводят к продолжительному течению болезни и могут способствовать ранней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний^{8,10}. Даже небольшие ежедневные дозы от 5 до 10 мг преднизона, применяемые в течение длительного времени, несут повышенный риск побочных эффектов, таких как катаракта, остеопороз и ишемическая болезнь сердца⁸.

1.2 Стероиды

[0005] Глюкокортикоиды остаются основным методом лечения СКВ, дозы которых варьируются в зависимости от тяжести проявления заболевания. Не существует «безопасной» дозы пероральных глюкокортикоидов с точки зрения риска развития вызванных глюкокортикоидами поражений, таких как катаракта, остеопороз и ишемическая болезнь сердца, и хотя было показано, что более высокое воздействие глюкокортикоидов связано с увеличением общего накопления поражений, довольно низкие и умеренные дозы также могут быть связаны с более сильным поражением.

[0006] Глюкокортикоиды являются наиболее часто используемой терапией для пациентов с СКВ благодаря их иммуносупрессивным и противовоспалительным свойствам, которые снижают активность заболевания и предотвращают обострения. До 80% пациентов с СКВ подвергаются воздействию глюкокортикоидов, причем большинство из них получают длительное лечение. Хотя это может обеспечить краткосрочную эффективность, частое или поддерживающее применение пероральных глюкокортикоидов несет в себе значительную токсичность, которая может независимо способствовать заболеваемости и смертности и может отрицательно влиять на качество жизни, связанное со здоровьем. Следовательно, необходимы новые, эффективные и долгосрочные методы лечения СКВ, которые позволят снизить общую активность заболевания и снизить использование глюкокортикоидов.

1.3 Проблема поиска варианта лечения СКВ

[0007] Клиническая разработка нового лекарственного средства представляет собой длительный и дорогостоящий процесс с низкими шансами на успех. Менее 10% молекул, которые попадают в клиническую разработку, в конечном итоге будут одобрены

регулирующими органами здравоохранения¹¹. Более того, ранняя клиническая разработка биотерапевтических средств занимает гораздо больше времени, чем разработка малых молекул.

[0008] Исследования фазы II проводятся с участием небольшого количества добровольцев, у которых имеется представляющее интерес заболевание. Они предназначены для проверки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики. Исследование фазы II может предоставить предварительные доказательства эффективности препарата. Однако небольшое количество участников и основные проблемы безопасности в рамках исследования фазы II обычно ограничивают его возможности по установлению эффективности. Для демонстрации эффективности и безопасности клинического кандидата требуется исследование фазы III. Крайне важно, что многие клинические кандидаты, показавшие многообещающие результаты в фазе II, оказываются неэффективными в фазе III. Более 90% новых терапевтических средств, которые попадают в исследования фазы I, не проходят стадию клинической разработки, в первую очередь из-за недостаточной эффективности или безопасности. Вероятность успеха в фазе III после успешной фазы II составляет менее 50%¹².

[0009] Процесс разработки лекарственных средств особенно сложен при СКВ. Это связано с тем, что СКВ является особенно сложным и плохо изученным заболеванием. Не только наше понимание генетики СКВ является рудиментарным, но наши представления о патогенезе большинства клинических проявлений все еще относительно ограничены по сравнению с другими заболеваниями.

[0010] Сложность СКВ ставит перед желающими разработать новые методы лечения проблему обширной неоднородности популяции пациентов¹³. Это еще больше затрудняет разработку протоколов клинических исследований при СКВ, например, в отношении выбора критериев включения, а также первичных и вторичных конечных точек. Кроме того, трудно предсказать течение заболевания у каждого пациента. Это неизбежно увеличивает фоновый шум, который снижает статистическую мощность исследования. Высокий уровень ответа на плацебо ограничивает диапазон, в котором исследуемое новое лекарственное средство может показывать сигнал об эффективности, что еще больше затрудняет проведение и интерпретацию клинических исследований.

[0011] Сложность разработки эффективных методов лечения СКВ приводит к еще более высокому показателю неэффективности в клинических исследованиях препаратов в этой области по сравнению с препаратами для других показаний. Таким образом, разработка новых терапевтических средств для лечения СКВ оказалась чрезвычайно сложной. Существует множество примеров клинических кандидатов, которые показали

многообещающие результаты в фазе II, но не смогли продемонстрировать эффективность и/или безопасность в исследованиях последующих фаз или исследованиях фазы III.

1.4 Табалумаб

[0012] Табалумаб (LY2127399) представляет собой моноклональное антитело человека IgG4, которое связывает как растворимый, так и мембраносвязанный фактор активации В-клеток (BAFF). Эффективность и безопасность табалумаба оценивали в двух 52-недельных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III у пациентов с СКВ умеренной и тяжелой степени (ILLUMINATE-1 и ILLUMINATE-2). Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших ответа по индексу ответа на терапию СКВ 5 (SRI-5) на 52 неделе. В ILLUMINATE-1 (NCT01196091) первичная конечная точка не была достигнута. Ключевые вторичные конечные точки эффективности (снижение дозы вводимого ПКС, время до тяжелого обострения, наибольшая утомляемость за последние 24 часа) также не достигли статистической значимости, несмотря на фармакодинамические доказательства биологической активности табалумаба (значительное снижение анти-дцДНК, общего количества В-клеток и иммуноглобулинов)¹⁴. Первичная конечная точка была достигнута в исследовании ILLUMINATE-2 (NCT01205438) в группе с более высокими дозами (табалумаб 120 мг один раз в 2 недели). Однако не было достигнуто никаких вторичных конечных точек, включая снижение дозы вводимого ПКС¹⁵. После ILLUMINATE-1 и ILLUMINATE-2 разработка табалумаба была приостановлена из-за небольшой величины эффекта и неспособности достичь других важных клинических результатов.

1.5 Блисибимод

[0013] Блисибимод представляет собой слитый белок, состоящий из четырех BAFF-связывающих доменов, слитых с N-концевым Fc-фрагментом Ig человека IgG1. Блисибимод для лечения СКВ показал многообещающие результаты в фазе II, но оказался неэффективным в фазе III. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 2 (PEARL-SC) пациенты с серологически активной СКВ и показателем SELENA-SLEDAI ≥ 6 баллов были рандомизированы на 3 различные дозы блисибимода или плацебо (NCT01162681). На неделе 24 группа с самой высокой дозой (200 мг один раз в неделю) имела значительно более высокий уровень ответа по SRI-5, чем группа плацебо¹⁶. Однако в последующем плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III (CHABLIS-SC1), проведенном с участием серопозитивных пациентов с СКВ со стойкой высокой активностью заболевания (SELENA-SLEDAI ≥ 10 баллов), первичная конечная точка (SRI-6) не была достигнута (NCT01395745). Вторичные конечные точки (SRI-4 и SRI-

8) также не были достигнуты ¹⁷.

1.6 Атацицепт

[0014] Атацицепт (TACI-Ig) представляет собой полностью человеческий рекомбинантный слитый белок, который нейтрализует как BAFF, так и APRIL. Эффективность атацицепта для лечения СКВ оценивалась в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях фазы II/III (APRIL-LN и APRIL-SLE). В исследовании APRIL-LN сравнивали ответ со стороны почек на атацицепт и плацебо в сочетании со стандартным лечением (вновь начатое лечение ММФ и глюкокортикоидами) у пациентов с нефритом, вызванным СКВ. Исследование было прекращено после сообщения о серьезных нежелательных явлениях. В исследовании APRIL-SLE первичная конечная точка, определенная как значительное снижение доли пациентов, у которых развилось новое обострение по показателям доменов BILAG A или BILAG B, не была достигнута в группе с более низкой дозой (75 мг) (NCT00624338). Лечение пациентов, принимавших более высокие дозы (150 мг), было прекращено из-за серьезных НЯ¹⁸.

1.7 Абетимус

[0015] Абетимус (LJP 394) состоит из четырех синтетических олигодезоксинуклеотидов, присоединенных к триэтиленгликольному остову, причем более 97% этих олигонуклеотидов происходят из дцДНК. Препарат был разработан для нейтрализации антител к дцДНК. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с СКВ лечение LJP 394 у пациентов с высокоаффинными антителами к его эпитопу ДНК продлевало время до обострения волчаночного нефрита, уменьшало количество эпизодов обострений нефрита¹⁹. Однако в последующем исследовании фазы III (NCT00089804) с использованием более высоких доз абетимуса с первичной конечной точкой времени до обострения волчаночного нефрита исследование и дальнейшая разработка препарата были прекращены, когда промежуточный анализ не показал эффективности²⁰.

1.8 Ритуксимаб

[0016] Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к CD20. Ритуксимаб является эффективным средством для лечения ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит и АНЦА-васкулит. Небольшое количество неконтролируемых исследований волчаночного нефрита показало, что ритуксимаб также может быть потенциально эффективен у пациентов с волчаночным нефритом. Эффективность и безопасность ритуксимаба оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III у пациентов с волчаночным нефритом, получавших одновременно микофенолата мофетил (ММФ) и кортикостероиды (LUNAR) (NCT00282347). Терапия ритуксимабом не улучшила клинические результаты

после 1 года лечения²¹. Эффективность и безопасность ритуксимаба у пациентов с СКВ умеренной и тяжелой степени оценивали в многоцентровом плацебо-рандомизированном контролируемом исследовании фазы II/III (EXPLORER). В ходе исследования пациенты с исходной активной СКВ (определяемой как ≥ 1 новых баллов по BILAG A или ≥ 2 новых баллов по BILAG B) были рандомизированы в группу ритуксимаба или плацебо. Первичной конечной точкой была доля пациентов, принимавших ритуксимаб, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, достигшими полного клинического ответа (CCR), частичного клинического ответа (PCR) или отсутствия ответа на неделе 52. Первичная конечная точка не была достигнута, при этом частота полных и частичных ответов в группах ритуксимаба и плацебо была одинаковой через неделю 52. Различия во времени до первого умеренного или тяжелого обострения и изменении качества жизни также не были значительными (HRQOL)²².

1.9 Абатацепт

[0017] Абатацепт представляет собой слитый белок CTLA-4, который связывается с CD80/86 на поверхности антигенпредставляющих клеток и блокирует передачу сигналов через CD-28, необходимую для активации Т-клеток. В доклинических исследованиях было показано, что абатацепт обладает иммуномодулирующей активностью у мышей линии NZB/NZW на мышинной модели волчанки²³. Применение абатацепта для лечения почечной СКВ оценивалось в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы IIb²⁴ (NCT00119678). Первичной конечной точкой была доля пациентов с новым обострением (подтвержденным) согласно шкале A/B по индексу Британской группы по изучению системной красной волчанки (BILAG) после начала снижения дозы стероидов. Первичные и вторичные конечные точки не были достигнуты.

1.10 Эпратузумаб

[0018] Эпратузумаб представляет собой моноклональное антитело, которое модулирует активность В-клеток путем связывания CD22 на поверхности зрелых В-клеток. Эпратузумаб первоначально продемонстрировал эффективность при лечении СКВ в исследовании фазы II, но это не было подтверждено в последующем исследовании второй фазы IIb или последующем исследовании фазы III. В двух исследованиях фазы IIb оценивалась эффективность эпратузумаба с первичной конечной точкой, основанной на BILAG, у пациентов с СКВ умеренной и тяжелой степени (ALLEVIATE 1 и 2). Наблюдалась тенденция к клинической эффективности, и первичная конечная точка была достигнута у большего числа пациентов, получавших эпратузумаб, чем плацебо. Лечение эпратузумабом также привело к улучшению качества жизни, связанного со здоровьем

(HRQOL), и средней дозе глюкокортикоидов²⁵. В другом исследовании фазы IIb (EMBLEM) пациенты с СКВ умеренной и тяжелой степени были рандомизированы на одну из пяти доз еспратузамаба или плацебо. Ответ по BICLA через 12 недель (первичная конечная точка) был выше при использовании всех доз еспратузамаба, чем при приеме плацебо, но эффект не был статистически значимым. В последующих многоцентровых исследованиях фазы III EMBODY 1 и EMBODY 2 у пациентов с СКВ умеренной и тяжелой степени первичная конечная точка эффективности, ответ по BICLA через 48 недель, не была достигнута. Никаких существенных различий не наблюдалось по вторичным конечным точкам, таким как общий показатель SLEDAI-2K, PGA или средняя доза глюкокортикоидов²⁶.

1.11 PF-04236921

[0019] PF-04236921 представляет собой моноклональное антитело, которое связывает растворимый IL-6, цитокин, уровень которого повышается у пациентов с СКВ. Эффективность PF-04236921 оценивалась в RCT фазы II у пациентов с активной СКВ (BUTTERFLY) (NCT01405196). Пациенты были рандомизированы для получения либо подкожный PF-04236921 в дозе 10 мг, 50 мг или 200 мг, либо плацебо один раз в 8 недель; исследование в группе с дозой 200 мг было досрочно прекращено из-за 3 смертей. Первичной конечной точкой эффективности был ответ по SRI-4 через 24 недели, и BICLA в качестве вторичной конечной точки. Первичная конечная точка не была достигнута²⁷.

1.12 Белимумаб

[0020] Белимумаб представляет собой антитело к BAFF, одобренное для лечения пациентов с СКВ. Белимумаб остается единственным новым препаратом для лечения СКВ, одобренным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в течение примерно 60 лет. Белимумаб также является единственным биологическим препаратом, одобренным для лечения СКВ. Однако белимумаб не позволяет снизить дозу вводимого стероида, как показали три многоцентровых двойных слепых 52-недельных исследования фазы 3 у взрослых пациентов с активной СКВ (BLISS-52, BLISS-76 и BLISS-SC)²⁸⁻³⁰. В этих исследованиях устойчивое снижение дозы вводимых стероидов у пациентов, получавших белимумаб (в/в или п/к), не достигло статистической значимости²⁸⁻³⁰. Например, у пациентов, получавших исходную дозу преднизона > 7,5 мг/день, только 18–19% пациентов, получавших белимумаб в дозе 10 мг/кг, смогли снизить дозу преднизона на $\geq 25\%$ до $\leq 7,5$ мг/день в течение 12 недель по сравнению с 12–13% пациентов, получавших плацебо²⁸. В апостериорном анализе наборов данных BLISS-52 и BLISS-76 общее воздействие всех кортикостероидов фактически увеличилось в среднем как для групп лечения белимумабом, так и для групп плацебо³¹.

1.13 IFN типа I и анифролумаб

[0021] Анифролумаб (MEDI-546) представляет собой моноклональное антитело (mAb) человеческого иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ), направленное против субъединицы 1 рецептора интерферона типа I (IFNAR1). Он состоит из 2 идентичных легких цепей и 2 идентичных тяжелых цепей с общей молекулярной массой около 148 кДа. Анифролумаб ингибирует связывание IFN типа I с рецептором интерферона типа I (IFNAR) и ингибирует биологическую активность всех IFN типа I.

[0022] Интерфероны типа I (IFN) представляют собой цитокины, которые участвуют в патогенезе СКВ на основании обнаружения повышенной IFN-стимулированной экспрессии генов у большинства пациентов с СКВ. В исследовании фазы 3 анифролумаба TULIP-2 у пациентов с СКВ умеренной и тяжелой степени ответ на лечение (оцененный с помощью комплексной оценки волчанки [BICLA] на основе критериев Британской группы по изучению системной красной волчанки [BILAG]) был достигнут у значительно большего количества пациентов, получавших анифролумаб, по сравнению с плацебо на неделе 52³². Аналогичные результаты с этой комбинированной конечной точкой наблюдались в исследованиях фазы 2 MUSE и фазы 3 TULIP-1^{33,34}. Важно отметить, что комбинированные конечные точки, используемые в исследованиях СКВ, такие как BICLA и индекс ответа на терапию СКВ (SRI), дихотомизируют изменения активности заболевания в различных доменах органов, образуя бинарный результат: ответивший или неответивший. Хотя этот подход полезен для окончательной демонстрации эффективности, он ограничивает возможность интерпретировать эффективность лечения во многих доменах органов, которые потенциально влияют на пациентов с СКВ.

1.14 Заключение

[0023] Существует огромная неудовлетворенная потребность в терапии СКВ с лучшим профилем эффективности и безопасности, чем у доступных в настоящее время методов лечения^{35,36}. Как описано выше, большое количество и широкий спектр различных биологических препаратов были предложены и подвергнуты клиническим исследованиям, но эти в этих исследованиях не были достигнуты клинически значимые конечные точки в опорных исследованиях. Первоначальные предположения, полученные в фазе II исследования многих предложенных терапевтических средств, не были воплощены в значительный и значимый клинический эффект в последующих опорных клинических исследованиях фазы III. Кроме того, существует потребность в терапии СКВ, которая была бы эффективна в отношении нескольких доменов органов. Более того, даже одобренные методы лечения СКВ не позволяют снизить дозу стероидов у многих пациентов.

[0024] Таким образом, сохраняется потребность в безопасном и эффективном лечении

СКВ, которое имеет доказанную клиническую пользу, например, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы III³⁷. СКВ является очень гетерогенным заболеванием, и сохраняется потребность в лечении проявлений СКВ, которое было бы эффективным в отношении многих систем органов, включая скелетно-мышечный, слизисто-кожный и иммунологический домены.

[0025] Данное изобретение решает одну или более вышеупомянутых проблем.

2 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0026] Настоящее изобретение относится к способу снижения дозы вводимых стероидов у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1) и стероида, при этом дозу стероида, вводимую субъекту постепенно снижают с исходной дозы на исходном уровне до уменьшенной дозы, при этом у субъекта наблюдается системная красная волчанка (СКВ).

[0027] Данное изобретение также относится к способу лечения СКВ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора IFNAR1, причем лечение снижает или предотвращает повышенное введение стероида субъекту. Данное изобретение также относится к способу лечения СКВ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора IFNAR1, причем лечение снижает или предотвращает повышенное введение стероида субъекту.

[0028] Данное изобретение также относится к способу лечения СКВ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1), при этом способ не включает введение субъекту стероида.

[0029] Данное изобретение подтверждается, *среди прочего*, данными, представленными в данном документе впервые, включая *апостериорный* анализ исследования MUSE фазы 2 и исследований TULIP-1 и TULIP-2 фазы 3 (NCT01438489, NCT02446912 и NCT02446899, соответственно). Данные показывают, что по сравнению с плацебо лечение ингибитором IFNAR1 у пациентов с СКВ позволяет снизить дозу стероидов, вводимых пациенту, и одновременно лечить заболевание, связанное с СКВ. Данные также показывают, что лечение ингибитором IFNAR1 предотвращает увеличение дозы стероидов, вводимых пациентам с СКВ, по сравнению с плацебо. Кроме того, показано, что ингибитор IFNAR1 уменьшает поражение органов, связанное со стероидами, и увеличивает массу тела пациентов с СКВ с недостаточной массой тела.

3 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: Распределение баллов транскрипта IFN.

Фиг. 2: Изменения дозы глюкокортикоидов в результате устойчивого ответа на снижение дозы глюкокортикоидов в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

[0030] AUC глюкокортикоидов до недели 52 для пациентов с устойчивым ответом на снижение дозы глюкокортикоидов, и пациентов, не отвечающих на терапию. Средняя кумулятивная доза глюкокортикоидов в течение 52 недель лечения была на 44% ниже среди пациентов, ответивших на снижение дозы глюкокортикоидов, по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию. Планки погрешностей отображают СОС. Устойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне. AUC, площадь под кривой; СОС — стандартная ошибка среднего.

Фиг. 3: Ответ согласно PRO на неделе 52 с устойчивым ответом на снижение дозы глюкокортикоидов в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные).

[0031] В группе пациентов с устойчивым ответом на снижение дозы глюкокортикоидов было больше пациентов с клинически значимыми улучшениями показателей по FACIT-F, PCS SF-36 и MCS SF-36 (все $P < 0,001$) по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию. Пациенты с ответом по FACIT-F (Фиг. 3А), определяемым как улучшение от исходного уровня до недели 52 > 3 ; (Фиг. 3В) PCS SF-36, определяемым как увеличение с исходного уровня до недели 52 $> 3,4$ в домене PCS; и (Фиг. 3С) MCS SF-36, определяемым как увеличение от исходного уровня к неделе 52 $> 4,6$ в домене MCS. Фиг. 3А–С, планки погрешностей отображают 95% ДИ. Частота ответов, 95% ДИ и номинальные значения P были рассчитаны с использованием стратифицированного подхода Кокрана — Мантела — Хензеля.

[0032] ДИ — доверительный интервал; FACIT-F — Функциональная оценка терапии хронических заболеваний — утомляемость; MCS — показатель психологического компонента; PCS — показатель физического компонента; PRO — исход, сообщаемый пациентом; SF-36 — Краткий опросник по качеству жизни из 36 пунктов. ^aУстойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

Фиг. 4: Ответ на терапию глюкокортикоидами и изменения дозировки у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

[0033] Используя более строгий порог снижения дозы глюкокортикоидов до ≤ 5 мг/день, большее количество пациентов также достигло устойчивого снижения уровня глюкокортикоидов до ≤ 5 мг/день с недели 40 по неделю 52 при приеме анифлумаба по сравнению с плацебо. Пациенты, достигшие устойчивого снижения дозы пероральных глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день (**Фиг. 4А**) и ≤ 5 мг/день на 52 неделе (**Фиг. 4В**). Планки погрешностей отображают 95% ДИ.

[0034] Средняя кумулятивная доза глюкокортикоидов в течение 52 недель лечения была на 8% ниже в группе анифлумаба по сравнению с группой плацебо и на 44% ниже среди пациентов с ответом на терапию глюкокортикоидами по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию. **Фиг. 4С**: AUC пероральных глюкокортикоидов до недели 52 на группу лечения. Планки погрешностей отображают СОС. **Фиг. 4D**: AUC глюкокортикоидов при пероральном приеме до недели 52 для пациентов, отвечающих на терапию глюкокортикоидами, и пациентов, не ответивших на терапию. Планки погрешностей отображают СОС. Ответ на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

[0035] AUC — площадь под кривой; ДИ — доверительный интервал; МНК — метод наименьших квадратов; СОС — стандартная ошибка среднего.

Фиг. 5: Устойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов у пациентов, классифицированных по ответу по BICLA, на неделе 52 у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные).

[0036] В общей сложности 46,8% (89/190) пациентов, получавших анифлумаб и получавших глюкокортикоиды на исходном уровне в дозе ≥ 10 мг/день, достигли ответа по BICLA на неделе 52 по сравнению с 31,4% (58/185) пациентов, получавших плацебо.

[0037] BICLA — Комплексная оценка волчанки на основе критериев Британской группы по изучению системной красной волчанки; BILAG-2004 — Британская группа по изучению системной красной волчанки 2004; PtGA — общая оценка пациентом; SLEDAI-2K — индекс активности заболевания при системной красной волчанке 2000; ВАШ — визуальная аналоговая шкала. ^aУстойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне. ^bОтвет по BICLA определялся как снижение всех исходных показателей А и В по BILAG-2004 при отсутствии ухудшения показателей по другим системам органов, отсутствии ухудшения по сравнению с исходным уровнем по SLEDAI-2K и отсутствии

увеличения на $\geq 0,3$ балла по 3-балльной ВАШ PtGA по сравнению с исходным уровнем.

Фиг. 6: Ответ согласно PRO на неделе 52 у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные).

[0038] Лечение анифролумабом по сравнению с плацебо привело к увеличению числа пациентов с номинально значимым улучшением показателей MCS SF-36 ($P=0,03$), но не показателей PCS SF-36 или FACIT-F. В группе пациентов, отвечающих на терапию глюкокортикоидами, было больше пациентов с номинально значимыми улучшениями по всем PRO (все $P<0,001$) по сравнению с группой пациентов, не ответивших на терапию. Пациенты с ответом по FACIT-F, определяемым как улучшение от исходного уровня до недели 52 >3 (Фиг. 6А, Фиг. 6D); PCS SF-36, определяемым как увеличение с исходного уровня до недели 52 $>3,4$ в домене PCS (Фиг. 6В, Фиг. 6Е); и MCS SF-36, определяемым как увеличение от исходного уровня до недели 52 $>4,6$ в домене MCS (Фиг. 6С, Фиг. 6F). Фиг. 6А–F, Планки погрешностей отображают 95% ДИ. Частота ответов, ДИ и номинальные значения P были рассчитаны с использованием стратифицированного подхода Кокрана — Мантела — Хензеля.

[0039] ДИ — доверительный интервал; FACIT-F — Функциональная оценка терапии хронических заболеваний — утомляемость; MCS — показатель психологического компонента; PCS — показатель физического компонента; PRO — исход, сообщаемый пациентом; SF-36 — Краткий опросник по качеству жизни из 36 пунктов. Ответ на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

Фиг. 7: Устойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов у пациентов, классифицированных по ответу по BICLA, на неделе 52 у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

[0040] BICLA — Комплексная оценка волчанки на основе критериев Британской группы по изучению системной красной волчанки; BILAG-2004 — Британская группа по изучению системной красной волчанки 2004; PtGA — общая оценка пациентом; SLEDAI-2K — Индекс активности заболевания при системной красной волчанке 2000; ВАШ — визуальная аналоговая шкала. Ответ на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне. Ответ по BICLA определяется как снижение всех исходных показателей А и В BILAG-2004 при

отсутствии ухудшения показателей по другим системам органов, отсутствии ухудшения по сравнению с исходным уровнем по SLEDAI-2K и отсутствии увеличения $\geq 0,30$ баллов по 3-балльной шкале ВАШ PtGA по сравнению с исходным уровнем.

Фиг. 8: Комбинированный ответ по BICLA и по SIR(4) и строгие определения ответа по BICLA на неделе 52 у пациентов с СКВ в исследованиях MUSE, TULIP-1 и TULIP-2.

[0041] Частоты, различия, 95% ДИ и номинальные значения P рассчитывались с использованием стратифицированного подхода Кокрана — Мантела — Хензеля (факторы стратификации: оценка по SLEDAI-2K при скрининге, доза ГК в 1 день и статус теста IFNGS при скрининге). Ответ по всем конечным точкам не требовал прекращения исследуемого лечения или использования лекарственных средств, имеющих ограничения по применению в соответствии с протоколом. Ответ по BICLA, относительно исходного уровня: улучшения показателей по доменам органов по BILAG-2004 (оценки А и В до В/С/Д и С/Д, соответственно, отсутствие ухудшения показателей по доменам BILAG-2004, ухудшение ответа по SRI(4); отсутствие ухудшения PGA ($\geq 0,3$ балла).

Фиг. 9: ответ crBICLA (требующий полного разрешения всех оценок А/В BILAG-2004) у пациентов с СКВ.

[0042] Критерии ответа crBICLA определены в Таблице 9-1. Планки погрешностей отображают стандартную ошибку среднего значения. *Номинальное $P < 0,05$; **номинальное $P < 0,01$; ***номинальное $P < 0,001$.

Фиг. 10: Устройство доставки

[0043] Анифролумаб вводят с помощью инъекционного устройства [1] [9], такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (Фиг. 10А) или автоинжектор (АИ) (Фиг. 10В).

Фиг. 11. Автоинжектор

[0044] Автоинжектор для введения анифролумаба его функционального варианта в разобранном виде (Фиг. 11А), собранном (Фиг. 11В) и заполненном лекарственным веществом (Фиг. 11С).

Фиг. 12. Предварительно заполненный шприц с принадлежностями

[0045] Предварительно заполненный шприц с принадлежностями (APFS) для анифролумаба или его функционального варианта. Первичная трубка показана в собранном виде (Фиг. 12А) и в разобранном виде (Фиг. 12В). APFS с дополнительными компонентами показан в собранном виде (Фиг. 12С) и в разобранном виде на (Фиг. 12Д).

Фиг. 13. Упаковка устройства доставки

4 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

4.1 Способ снижения дозы стероидов

[0046] Данное изобретение относится к способу снижения дозы вводимых стероидов у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1) и стероида, при этом дозу стероида, вводимую субъекту постепенно снижают с исходной дозы на исходном уровне до уменьшенной дозы, при этом у субъекта наблюдается системная красная волчанка (СКВ).

[0047] Способ не должен ухудшать активность заболевания при СКВ у субъекта. Уменьшенная доза может составлять $\leq 75\%$ от исходной дозы. Уменьшенная доза может составлять $\leq 50\%$ от исходной дозы. Уменьшенная доза может составлять $\leq 25\%$ от исходной дозы. Уменьшенная доза может составлять $\leq 10\%$ от исходной дозы. Уменьшенная доза может составлять около 60% от исходной дозы.

[0048] Исходная доза стероида и уменьшенная доза стероида могут представлять собой суточные дозы. Исходная доза может составлять около ≥ 10 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. Уменьшенная доза может составлять около ≤ 7 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. Уменьшенная доза может составлять около ≤ 5 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. Уменьшенную дозу можно поддерживать в течение ≥ 12 недель. Уменьшенную дозу можно поддерживать в течение ≥ 12 недель, при этом уменьшенная доза составляет $\leq 7,5$ мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. Уменьшенную дозу можно поддерживать в течение ≥ 12 недель, при этом уменьшенная составляет ≤ 5 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. Уменьшенную дозу можно поддерживать в течение по меньшей мере 1 недели.

[0049] Данное изобретение также относится к способу лечения СКВ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора IFNAR1, при этом лечение снижает или предотвращает необходимость повышенного введения стероида субъекту.

[0050] Способ мог быть продемонстрирован в клиническом исследовании фазы III.

4.2 Предотвращение поражения органов

[0051] Способ по данному изобретению не должен ухудшить активность заболевания при СКВ у субъекта. Данный способ может уменьшить и/или предотвратить побочные эффекты, связанные со стероидами, у субъекта. Данный способ может снизить артериальное давление у субъекта. Данный способ может уменьшить и/или предотвратить поражение органов, связанное со стероидами. Данный способ может снизить диастолическое артериальное давление у субъекта. Данный способ может снизить систолическое артериальное давление у субъекта. Данный способ может снизить частоту

сердечных сокращений у субъекта в состоянии покоя. Данный способ может предотвратить повышение артериального давления у субъекта. Данный способ может предотвратить повышение диастолического артериального давления у субъекта. Данный способ может предотвратить повышение систолического артериального давления у субъекта.

4.3 *Стероиды*

[0052] Стероид может представлять собой глюкокортикоид (ГК). Стероид может включать пероральный глюкокортикоид. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором стероид включает гидрокортизон, мометазон, флутиказон, флуоцинолона ацетонид, флуоцинолон, флурандренолона ацетонид, циклесонид, будесонид, беклометазон, дефлазакорт, флунизол, беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона валерат, метилпреднизолон, дексаметазон, преднизолон, кортизол, триамцинолон, клобетазол, клобетазола пропионат, клобетазола бутират, кортизон, кортикостерон, клокортолон, дигидроксикортизон, алклометазон, амцинонид, дифлукортолона валерат, флукортолон, флупредниден, флуандренолон, фторметолон, галцинонид, галобетазол, дезонид, дифлоразон, флуандренолид, флуоцинонид, предникарбат, дезоксиметазон, флупреднизолон, преднизон, азеластин, дексаметазона 21-фосфат, флудрокортизон, флуметазон, флуоцинонид, галопредон, гидрокортизона 17-валерат, гидрокортизона 17-бутират, гидрокортизона 21-ацетат, преднизолон, преднизолона 21-фосфат, клобетазола пропионат, триамцинолона ацетонид или их смесь.

[0053] Стероид может включать преднизон.

4.4 *Снижение активности заболевания при СКВ*

[0054] Данный способ может снизить активность заболевания при СКВ у субъекта. Снижение активности заболевания при СКВ может включать улучшение показателя MCS SF-36 у субъекта. Снижение активности заболевания при СКВ может включать ответ по BICLA. Снижение активности заболевания при СКВ может включать как ответ по BICLA, так и ответ по SRI(4). Снижение активности заболевания при СКВ может включать ответ по BICLA, при этом уменьшенную дозу поддерживают в течение ≥ 12 недель. Снижение активности заболевания при СКВ может включать полный ответ по BICLA (cgBICLA). Ответ cgBICLA может быть достигнут к неделе 32 лечения. Снижение активности заболевания при СКВ может включать уменьшение количества обострений СКВ. Данный способ может увеличить индекс массы тела (ИМТ) у субъекта. Данный способ может увеличить вес субъекта. До лечения субъект может иметь недостаточный вес, при этом недостаточный вес определяется по ИМТ.

[0055] Способность ингибитора IFNAR1 снижать активность заболевания при СКВ у субъекта могла быть продемонстрирована в клиническом исследовании фазы III.

[0056] Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта имеется СКВ от умеренной до тяжелой степени.

4.5 Ингибитор IFNAR1

[0057] Термин «ингибитор рецептора интерферона типа I» относится к молекуле, которая является антагонистом рецептора лигандов интерферона типа I, таких как интерферон- α и интерферон- β . Такие ингибиторы после введения пациенту предпочтительно обеспечивают снижение экспрессии по меньшей мере 1 (предпочтительно по меньшей мере 4) фармакодинамических (ФД) маркерных генов, выбранных из группы, состоящей из IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, HERC5, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPST1, IFIT3, LY6E, OAS2, PLSCR1, SIGLECI, USP18, RTP4 и DNAPTP6. По меньшей мере 4 гена могут представлять собой IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2. «Рецептор интерферона типа I» предпочтительно представляет собой рецептор интерферона- α/β (IFNAR).

[0058] Например, ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который ингибирует активность IFN типа I (путем ингибирования рецептора). Примером подходящего антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (который ингибирует активность IFN типа I) является антагонист рецептора интерферона- α/β (IFNAR). Ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который ингибирует активность IFN типа I. Дополнительно или альтернативно, ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой низкомолекулярный ингибитор рецептора интерферона типа I (например, для фармакологического ингибирования активности рецептора интерферона типа I).

[0059] Ингибитор IFNAR1 может представлять собой моноклональное антитело человека, специфичное к IFNAR1. Ингибитор IFNAR1 может представлять собой модифицированное моноклональное антитело человека класса IgG1, специфичное к IFNAR1.

[0060] Антитело может содержать область 1, определяющую комплементарность вариабельной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. Антитело может содержать область 2, определяющую комплементарность вариабельной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. Антитело может содержать область 3, определяющую комплементарность вариабельной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. Антитело может содержать область 1, определяющую комплементарность вариабельной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: Антитело может содержать область 2, определяющую комплементарность вариабельной области

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

[0061] Антитело может содержать вариабельную область тяжелой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. Антитело может содержать вариабельную область легкой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. Антитело может содержать константную область легкой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9. Антитело может содержать константную область тяжелой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10. Антитело может содержать в области Fc аминокислотную замену L234F, пронумерованную по индексу EU, как указано в системе нумерации Кабат, и при этом указанное антитело проявляет пониженную аффинность к по меньшей мере одному лиганду Fc по сравнению с немодифицированным антителом. Антитело может содержать тяжелую цепь человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. Антитело может содержать легкую цепь человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

[0062] Антитело может содержать: (a) область 1, определяющую комплементарность вариабельной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (b) область 2, определяющую комплементарность вариабельной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; c) область 3, определяющую комплементарность вариабельной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; (d) область 1, определяющую комплементарность вариабельной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; (b) область 2, определяющую комплементарность вариабельной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; c) область 3, определяющую комплементарность вариабельной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0063] Антитело может содержать (a) тяжелую цепь человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (b) легкую цепь человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

[0064] Ингибитор IFNAR1 может представлять собой анифролумаб или его функциональный вариант.

4.6 Дозы и способы применения

[0065] Данный способ может включать введение субъекту внутривенной дозы анифролумаба или его функционального варианта. Внутривенная доза может составлять ≥ 300 мг анифролумаба или его функционального варианта. Внутривенная доза может составлять ≤ 1000 мг. Внутривенная доза может составлять около 300 мг, около 900 мг или около 1000 мг. Внутривенную дозу можно вводить один раз в четыре недели (Q4W).

[0066] Данный способ может включать введение подкожной дозы анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять >105 мг и <150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять ≤ 135 мг анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять около 120 мг. Подкожную дозу можно вводить за один этап введения. Подкожно дозу можно вводить с интервалом 6-8 дней. Подкожную дозу можно вводить один раз в неделю. Подкожная доза может иметь объем от около 0,5 до около 1 мл. Подкожная доза может иметь объем около 0,8 мл.

[0067] У субъекта может быть СКВ от умеренной до тяжелой степени перед лечением. У субъекта может быть СКВ легкой степени. СКВ от умеренной до тяжелой степени может быть определена как показатель $CLASI \geq 10$.

[0068] Субъектом может быть пациент с высоким показателем стимулируемой интерфероном типа I генной сигнатуры (IFNGS) по результатам теста перед лечением. Данный способ может включать идентификацию субъекта как пациента с высоким уровнем IFNGS по результатам теста перед лечением.

[0069] Многие пациенты с СКВ получают кортикостероиды (глюкокортикоиды, пероральные кортикостероиды, ПКС). Однако кортикостероиды ассоциируются с поражением органов. Анифролумаб позволяет постепенно снижать дозу кортикостероидов (глюкокортикоидов) у пациентов с СКВ (снижение дозы вводимых стероидов). Данный способ лечения или способ может включать введение субъекту кортикостероида, необязательно при этом кортикостероид представляет собой пероральный кортикостероид. Данный способ может включать постепенное снижение дозы кортикостероидов, вводимых субъекту (снижение дозы вводимых стероидов). Данный способ может включать введение первой дозы кортикостероида и последующее введение второй дозы кортикостероида, причем вторая доза кортикостероида ниже, чем первая доза кортикостероида. Вторая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную около 7,5 мг преднизона, или меньшую дозу. Вторая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную 5 мг преднизона, или меньшую дозу. Данный способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в день. Первая доза

кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную около 10 мг преднизона. Данный способ может включать снижение дозы кортикостероида, вводимого пациенту, с 10 мг или более в день до менее чем 10 мг в день. Данный способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в день. Данный способ может позволить вводить уменьшенную дозу кортикостероидов, поддерживаемую в течение нескольких недель. Вторая доза кортикостероида может вводиться в течение по меньшей мере 24 недель. Вторая доза кортикостероида может вводиться в течение по меньшей мере 28 недель.

[0070] Данный способ может включать снижение дозы вводимых стероидов у субъекта, при этом доза стероида, вводимого субъекту, снижается от исходной дозы на исходном уровне до уменьшенной дозы. Уменьшенная доза может составлять $\leq 7,5$ мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. Исходная доза может составлять 20 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. Стероид может включать глюкокортикоид. Стероид может включать пероральный глюкокортикоид. Стероид может быть выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, мометазона, флутиказона, флуоцинолона ацетонида, флуоцинолона, флурандренолона ацетонида, циклесонида, будесонида, беклометазона, дефлазакорта, флунизотида, беклометазона дипропионата, бетаметазона, бетаметазона валерата, метилпреднизолона, дексаметазона, преднизолона, кортизола, триамцинолона, клобетазола, клобетазола пропионата, клобетазола бутирата, кортизона, кортикостерона, клокортолона, дигидроксикортизона, алклометазона, амцинонида, дифлукортолона валерата, флукортолона, флупреднидена, флуандренолона, фторметолона, гальцинонида, галобетазола, дезонида, дифлоразона, флуандренолида, 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. Стероидом может представлять собой преднизон.

[0071] Данное изобретение также относится к единичной дозе для применения в способах по настоящему изобретению, причем единичная доза включает >105 мг и ≤ 150 мг анифролумаба или его функционального варианта.

[0072] Единичная доза может содержать ≤ 135 мг (т.е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может состоять по существу из >105 мг и <150 мг анифролумаба или его функционального варианта.

Единичная доза может состоять по существу из ≤ 135 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может состоять по существу из около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Концентрация анифролумаба или его функционального варианта в стандартной дозе может составлять около 150 мг/мл. Объем единичной дозы может составлять менее 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем от около 0,5 до около 1 мл. Концентрация единичной дозы может составлять около 0,8 мл. Объем единичной дозы может составлять 0,8 мл. Единичная доза может включать состав с концентрацией от около 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза может включать состав с концентрацией от 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза включает состав, состоящий из 25 мМ гистидина HCL, 130 мМ трегалозы и 0,05% масс./об. полисорбата 80. Состав может иметь pH около 5,9.

[0073] В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения СКВ у субъекта, причем способ включает подкожное введение дозы анифролумаба или его функционального варианта, при этом введение дозы один раз в неделю обеспечивает концентрацию в плазме у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме, обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели. Введение дозы один раз в неделю может обеспечить концентрацию в плазме у субъекта, превышающую концентрацию в плазме, обеспечиваемую внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели. Введение дозы один раз в неделю может обеспечить концентрацию в плазме у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели. Дозу можно вводить за один этап введения. Доза, вводимая субъекту, может составлять < 150 мг (т.е. менее 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять > 105 мг (т.е. более 105 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять ≤ 135 мг (т.е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

[0074] Введение дозы или единичной дозы может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у пациента ≥ 10 мкг (т.е. 10 мкг или более) анифролумаба или его функционального варианта на мл плазмы (т.е. концентрация в

плазме ≥ 10 мкг/мл). Введение дозы или единичной дозы может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у субъекта около 10-100 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у субъекта около 20-80 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у субъекта около 30-70 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта ≥ 20 мкг/мл (т.е. 20 мкг/мл или более). Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта ≥ 30 мкг/мл (т.е. 30 мкг/мл или более). Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта ≥ 40 мкг/мл (т.е. 40 мкг/мл или более). Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта около 20-100 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта около 30-80 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта около 40-70 мкг/мл.

4.7 Субъект

[0075] Субъектом может быть человек. Субъектом может быть взрослый человек. Субъектом может быть пациент с повышенным показателем стимулируемой IFN типа I генной сигнатуры. Субъектом может быть пациент с высоким показателем стимулируемой интерфероном типа I генной сигнатуры (IFNGS) по результатам теста перед введением дозы или единичной дозы. У субъекта может быть повышен уровень генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови. Данный способ может включать идентификацию субъекта как пациента с высоким уровнем IFNGS по результатам теста перед лечением дозой или единичной дозой. Данный способ может включать измерение экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови субъекта. Данный способ может включать измерение экспрессии генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 в цельной крови субъекта с помощью ОТ-ПЦР.

[0076] У субъекта может быть СКВ от умеренной до тяжелой степени.

4.8 Дозы и способы применения

[0077] Данный способ может включать введение субъекту внутривенной дозы анифролумаба или его функционального варианта. Внутривенная доза может составлять ≥ 300 мг анифролумаба или его функционального варианта. Внутривенная доза может

составлять ≤ 1000 мг. Внутривенная доза может составлять около 300 мг, около 900 мг или около 1000 мг. Внутривенную дозу можно вводить один раз в четыре недели (Q4W).

[0078] Данный способ может включать введение подкожной дозы анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять >105 мг и <150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять ≤ 135 мг анифролумаба или его функционального варианта. Подкожная доза может составлять около 120 мг. Подкожную дозу можно вводить за один этап введения. Подкожную дозу можно вводить с интервалом 6-8 дней. Подкожную дозу можно вводить один раз в неделю. Подкожная доза может иметь объем от около 0,5 до около 1 мл. Подкожная доза может иметь объем около 0,8 мл.

[0079] У субъекта может быть СКВ от умеренной до тяжелой степени перед лечением. У субъекта может быть СКВ легкой степени.

[0080] Субъектом может быть пациент с высоким показателем стимулируемой интерфероном типа I генной сигнатуры (IFNGS) по результатам теста перед лечением. Данный способ может включать идентификацию субъекта как пациента с высоким уровнем IFNGS по результатам теста перед лечением.

[0081] Многие пациенты с СКВ получают кортикостероиды (глюкокортикоиды, пероральные кортикостероиды, ПКС). Однако кортикостероиды ассоциируются с поражением органов. Анифролумаб позволяет постепенно снижать дозу кортикостероидов (глюкокортикоидов) у пациентов с СКВ (снижение дозы вводимых стероидов). Данный способ лечения или способ может включать введение субъекту кортикостероида, необязательно при этом кортикостероид представляет собой пероральный кортикостероид. Данный способ может включать постепенное снижение дозы кортикостероидов, вводимых субъекту (снижение дозы вводимых стероидов). Данный способ может включать введение первой дозы кортикостероида и последующее введение второй дозы кортикостероида, причем вторая доза кортикостероида ниже, чем первая доза кортикостероида. Вторая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную около 7,5 мг преднизона, или меньшую дозу. Вторая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную 5 мг преднизона, или меньшую дозу. Данный способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в день. Первая доза кортикостероида может представлять собой дозу, эквивалентную около 10 мг преднизона. Данный способ может включать снижение дозы кортикостероида, вводимого пациенту, с 10 мг или более в день до менее чем 10 мг в день. Данный способ или способ лечения может включать введение второй дозы кортикостероида один раз в день. Данный способ может позволить вводить уменьшенную дозу кортикостероидов, поддерживаемую в течение

нескольких недель. Вторая доза кортикостероида может вводиться в течение по меньшей мере 24 недель. Вторая доза кортикостероида может вводиться в течение по меньшей мере 28 недель.

[0082] Данный способ может включать снижение дозы вводимых стероидов у субъекта, при этом доза стероида, вводимого субъекту, снижается от исходной дозы на исходном уровне до уменьшенной дозы. Уменьшенная доза может составлять $\leq 7,5$ мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. Исходная доза может составлять 20 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. Стероид может включать глюкокортикоид. Стероид может включать пероральный глюкокортикоид. Стероид может быть выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, мометазона, флутиказона, флуоцинолона ацетонида, флуоцинолона, флурандренолона ацетонида, циклесонида, будесонида, беклометазона, дефлазакорта, флунизолида, беклометазона дипропионата, бетаметазона, бетаметазона валерата, метилпреднизолона, дексаметазона, преднизолона, кортизола, триамцинолона, клобетазола, клобетазола пропионата, клобетазола бутирата, кортизона, кортикостерона, клокортолона, дигидроксикортизона, алклометазона, амцинонида, дифлукортолона валерата, флукортолона, флупреднидена, флуандренолона, фторметолона, 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. Стероидом может представлять собой преднизон.

[0083] Данное изобретение также относится к единичной дозе для применения в способах по настоящему изобретению, причем единичная доза включает >105 мг и ≤ 150 мг анифролумаба или его функционального варианта.

[0084] Единичная доза может содержать ≤ 135 мг (т.е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может состоять по существу из >105 мг и <150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может состоять по существу из ≤ 135 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может состоять по существу из около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Концентрация анифролумаба или его функционального варианта в стандартной дозе может составлять около 150 мг/мл. Объем единичной дозы может составлять менее 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем

от около 0,5 до около 1 мл. Концентрация единичной дозы может составлять около 0,8 мл. Объем единичной дозы может составлять 0,8 мл. Единичная доза может включать состав с концентрацией от около 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза может включать состав с концентрацией от 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза включает состав, состоящий из 25 мМ гистидина HCL, 130 мМ трегалозы и 0,05% масс./об. полисорбата 80. Состав может иметь pH около 5,9.

[0085] В другом аспекте данное изобретение относится к способу снижения дозы вводимых стероидов у субъекта, страдающего СКВ, причем способ включает подкожное введение дозы анифролумаба или его функционального варианта, при этом введение дозы один раз в неделю обеспечивает концентрацию в плазме у субъекта, которая находится на уровне по меньшей мере эквивалентном концентрации в плазме, обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели. Введение дозы один раз в неделю может обеспечить концентрацию в плазме у субъекта, превышающую концентрацию в плазме, обеспечиваемую внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели. Введение дозы один раз в неделю может обеспечить концентрацию в плазме у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели. Дозу можно вводить за один этап введения. Доза, вводимая субъекту, может составлять <150 мг (т.е. менее 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять >105 мг (т.е. более 105 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять ≤ 135 мг (т.е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Доза, вводимая субъекту, может составлять около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

[0086] Введение дозы или единичной дозы может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у пациента ≥ 10 мкг (т.е. 10 мкг или более) анифролумаба или его функционального варианта на мл плазмы (т.е. концентрация в плазме ≥ 10 мкг/мл). Введение дозы или единичной дозы может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у субъекта около 10-100 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у субъекта около 20-80 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального

варианта в плазме у субъекта около 30-70 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта ≥ 20 мкг/мл (т.е. 20 мкг/мл или более). Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта ≥ 30 мкг/мл (т.е. 30 мкг/мл или более). Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта ≥ 40 мкг/мл (т.е. 40 мкг/мл или более). Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта около 20-100 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта около 30-80 мкг/мл. Введение дозы или единичной дозы может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта около 40-70 мкг/мл.

[0087] Доза или единичная доза может обеспечивать терапевтический эффект у субъекта, который по меньшей мере эквивалентен терапевтическому эффекту, обеспечиваемому введением внутривенной дозы 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, вводимой один раз в четыре недели (Q4W). Доза или единичная доза может обеспечивать минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, превышающую минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта, обеспечиваемую внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели (Q4W). Анифролумаб или его функциональный вариант могут содержаться в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать от около 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 mM лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 mM лизина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 mM дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 mM гистидина/гистидина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 mM лизина HCl, 130 mM дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 mM гистидина/гистидина HCl.

[0088] Способы по данному изобретению могут включать введение дозы или единичной дозы с интервалами в 6-8 дней. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю (QW). Доза или единичная доза может составлять 120 мг анифролумаба или его

функционального варианта, при этом способ включает введение дозы за один этап введения один раз в неделю (QW). Другими словами, способ включает введение 120 мг один раз в неделю анифролумаба его функционального варианта. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 4 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 8 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 12 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 16 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 20 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 24 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 28 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 32 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение около 8 недель. Доза или единичная доза могут иметь объем, позволяющий ее подходящую доставку за один этап подкожного введения. Доза или единичная доза может иметь объем от около 0,5 до около 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем менее 1 мл. Доза или единичная доза может иметь объем около 0,8 мл.

4.9 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

[0089] Данное изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения в способе лечения СКВ у субъекта, при этом способ включает подкожное введение фармацевтической композиции субъекту, при этом фармацевтическая композиция содержит дозу анифролумаба или его функционального варианта, при этом доза составляет >105 мг и <150 мг. Доза анифролумаба его функционального варианта может представлять собой единичную дозу (единичная дозированная форма, фармацевтическая единичная дозированная доза, фармацевтическая единичная доза). Функциональные варианты анифролумаба включают антигенсвязывающие фрагменты анифролумаба, а также антитела и производные иммуноглобулинов анифролумаба.

[0090] В другом аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в способе по настоящему изобретению, при этом способ включает подкожное введение фармацевтической композиции субъекту, при этом фармацевтическая композиция содержит дозу анифролумаба или его функционального варианта, при этом введение фармацевтической композиции один раз в неделю обеспечивает концентрацию в плазме у субъекта, которая по меньшей мере эквивалентна концентрации в плазме, обеспечиваемой внутривенным введением 300 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели. Введение дозы один раз в неделю может обеспечить

концентрацию в плазме у субъекта, приблизительно эквивалентную концентрации в плазме, обеспечиваемой внутривенным введением 400 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели. Доза может составлять <150 мг (т.е. менее 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять >105 мг (т.е. более 105 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять ≤ 135 мг (т.е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Доза может составлять 120 мг анифролумаба или его функционального варианта.

[0091] Фармацевтическую композицию можно вводить с интервалом 6-8 дней. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю (QW). Фармацевтическую композицию можно вводить за один этап введения. Доза может составлять 120 мг анифролумаба или его функционального варианта, а способ лечения может включать введение дозы за один этап введения один раз в неделю (QW). Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 4 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 8 недель. Дозу или единичную дозу можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 12 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 16 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 20 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 24 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 28 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение по меньшей мере около 32 недель. Фармацевтическую композицию можно вводить один раз в неделю в течение около 8 недель. Фармацевтическая композиция может иметь объем, допускающий ее подходящую доставку за один этап подкожного введения. Фармацевтическая композиция может иметь объем от около 0,5 до около 1 мл. Фармацевтическая композиция может иметь объем менее 1 мл. Фармацевтическая композиция может иметь объем около 0,8 мл.

[0092] Введение фармацевтической композиции может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у пациента ≥ 10 мкг (т.е. 10 мкг или более) анифролумаба или его функционального варианта на мл плазмы (т.е. концентрация в плазме ≥ 10 мкг/мл). Введение фармацевтической композиции может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у субъекта около 10-100 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у субъекта около

20-80 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечить концентрацию анифролумаба или его функционального варианта в плазме у субъекта около 30-70 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта ≥ 20 мкг/мл (т.е. 20 мкг/мл или более). Введение фармацевтической композиции может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта ≥ 30 мкг/мл (т.е. 30 мкг/мл или более). Введение фармацевтической композиции может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта ≥ 40 мкг/мл (т.е. 40 мкг/мл или более). Введение фармацевтической композиции может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта около 20-100 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта около 30-80 мкг/мл. Введение фармацевтической композиции может обеспечить минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта около 40-70 мкг/мл.

[0093] Фармацевтическая композиция может обеспечивать терапевтический эффект у субъекта, который по меньшей мере эквивалентен терапевтическому эффекту, обеспечиваемому введением внутривенной дозы 300 мг анифролумаба или его функционального варианта, вводимого один раз в 4 недели (Q4W). Фармацевтическая композиция может обеспечивать минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта у субъекта, превышающую минимальную концентрацию анифролумаба или его функционального варианта, обеспечиваемую введением внутривенной дозы 300 мг анифролумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели (Q4W). Анифролумаб или его функциональный вариант могут содержаться в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать от около 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 mM лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 mM лизина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 mM дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 mM гистидина/гистидина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 mM лизина HCl, 130 mM дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 mM гистидина/гистидина HCl.

[0094] Фармацевтическая композиция может содержать от около 150 до 200 мг/мл

анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать от около 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 мМ гистидина/гистидина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизина HCl, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидина HCl.

4.10 Устройство

[0095] Данное изобретение также относится к инъекционному устройству, содержащему единичную дозу по данному изобретению или фармацевтическую композицию для применения по любому из изобретений.

[0096] Фармацевтический препарат в инъекционном устройстве может содержать >105 мг (т.е. более 105 мг) и <150 мг (т.е. менее 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Концентрация анифролумаба или его функционального варианта в фармацевтической композиции в инъекционном устройстве может составлять 150 мг/мл. Объем фармацевтической композиции в инъекционном устройстве может составлять по меньшей мере около 0,8 мл. Объем фармацевтической композиции может составлять около 0,8 мл.

[0097] Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать от около 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать 50 мМ лизина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 130

мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать от около 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженное вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 мМ лизина HCl. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать 130 мМ дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать 25 мМ гистидина/гистидина HCl. Фармацевтическая композиция в инъекционном устройстве может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 мМ лизина HCl, 130 мМ дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 мМ гистидина/гистидина HCl.

[0098] В другом аспекте данное изобретение относится к инъекционному устройству, содержащему единичную дозу. Единичная доза может содержать >105 мг (т.е. по меньшей мере 105 мг) и <150 мг (т.е. менее 150 мг) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать ≤ 135 мг (т.е. 135 мг или менее) анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза может содержать около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в инъекционном устройстве может содержать 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в инъекционном устройстве может состоять по существу из >105 мг и <150 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в инъекционном устройстве может состоять по существу из ≤ 135 мг анифролумаба или его функционального варианта. Единичная доза в инъекционном устройстве может состоять по существу из около 120 мг анифролумаба или его функционального варианта. Концентрация анифролумаба или его функционального варианта в стандартной дозе в инъекционном устройстве может составлять около 150 мг/мл. Объем единичной дозы в инъекционном устройстве может составлять менее 1 мл. Единичная доза в инъекционном устройстве может иметь объем от около 0,5 до около 1 мл. Концентрация единичной дозы может составлять около 0,8 мл. Объем единичной дозы может составлять 0,8 мл. Единичная доза в инъекционном устройстве может включать состав с концентрацией от около 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза в инъекционном устройстве может включать состав с концентрацией от 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от 25 до 150 мМ лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Единичная доза включает состав, состоящий из 25 мМ

гистидина HCL, 130 мМ трегалозы и 0,05% масс./об. полисорбата 80. Состав может иметь рН около 5,9.

[0099] Инъекционное устройство может представлять собой предварительно заполненный шприц (PFS). Инъекционное устройство может представлять собой предварительно заполненный шприц с принадлежностями (AFPS). Инъекционное устройство может представлять собой автоинжектор (АИ).

4.11 Набор

[0100] В другом аспекте данное изобретение относится к набору, содержащему стандартную дозу по данному изобретению и инструкцию по применению, причем инструкция по применению включает инструкции по подкожному введению стандартной дозы субъекту. В другом аспекте данное изобретение относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию для применения по данному изобретению, в котором инструкция по применению включает инструкции по подкожному введению фармацевтической композиции субъекту. В другом аспекте данное изобретение относится к набору, включающему инъекционное устройство по любому из изобретений и инструкцию по применению, причем инструкция по применению включает инструкции по использованию инъекционного устройства для подкожного введения единичной дозы или фармацевтической композиции субъекту.

[0101] Набор по данному изобретению может содержать упаковку, причем упаковка приспособлена для хранения инъекционного устройства и инструкций по применению. К инъекционному устройству может быть приложена инструкция по применению. Инструкция по применению может включать инструкции по введению >105 мг и <150 мг анифлумаба или его функционального варианта. Инструкция по применению может включать инструкции по введению ≤ 135 мг анифлумаба или его функционального варианта. Инструкция по применению может включать инструкции по введению 120 мг анифлумаба или его функционального варианта. Инструкция по применению может включать инструкции по введению 120 мг анифлумаба или его функционального варианта один раз в 4 недели. В инструкции по применению может быть указано, что у субъекта имеется заболевание, опосредованное IFN типа I. В инструкции субъект может быть определен как имеющий СКВ. В инструкции может быть определено, что у субъекта имеется СКВ от умеренной до тяжелой степени. Инструкция по применению может представлять собой письменную инструкцию.

[0102] В инструкции по применению может быть указано, что инъекционное устройство, единичная доза и/или фармацевтическая композиция предназначены для применения при лечении СКВ. Инструкция по применению включает инструкции по введению 120 мг

анифлумаба или его функционального варианта один раз в неделю.

[0103] В инструкции по применению может быть указано, что введение ингибитора IFNAR1 субъекту позволяет снизить дозу стероидов. В инструкции по применению может быть указано, что субъект имеет СКВ от умеренной до тяжелой степени. В инструкции по применению может быть указано, что субъект имеет активную СКВ. В инструкции по применению может быть указано, что у субъекта имеется поражение органов, связанное со стероидами. В инструкции по применению может быть указано снижение дозы стероида, вводимого субъекту.

[0104] В инструкции по применению может быть указано, что введение ингибитора IFNAR1 субъекту может позволить снизить дозу стероидов от исходной дозы на исходном уровне до уменьшенной дозы. Уменьшенная доза может составлять $\leq 75\%$, $\leq 50\%$, $\leq 25\%$ или $\leq 10\%$ от исходной дозы. В инструкции по применению может быть указано, что стероид включает гидрокортизон, мометазон, флутиказон, флуоцинолона ацетонид, флуоцинолон, флурандренолона ацетонид, циклесонид, будесонид, беклометазон, дефлазакорт, флунизолид, беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона валерат, метилпреднизолон, дексаметазон, преднизолон, кортизол, триамцинолон, клобетазол, клобетазола пропионат, клобетазола бутират, кортизон, кортикостерон, клокортолон, дигидроксикортизон, алклометазон, амцинонид, дифлукортолона валерат, флукортолон, флупредниден, флуандренолон, фторметолон, галцинонид, галобетазол, дезонид, дифлоразон, флурандренолид, флуоцинонид, предникарбат, дезоксиметазон, флупреднизолон, преднизон, азеластин, дексаметазона 21-фосфат, флудрокортизон, флуметазон, флуоцинонид, галопредон, гидрокортизона 17-валерат, гидрокортизона 17-бутират, гидрокортизона 21-ацетат, преднизолон, преднизолона 21-фосфат, клобетазола пропионат, триамцинолона ацетонид или их смесь.

[0105] В инструкции по применению может быть указано, что введение ингибитора IFNAR1 субъекту может уменьшить и/или предотвратить побочные эффекты, связанные со стероидами, у субъекта. В инструкции по применению может быть указано, что введение ингибитора IFNAR1 субъекту может снизить активность заболевания при СКВ у субъекта. Снижение активности заболевания при СКВ может включать улучшение показателя MCS SF-36 у субъекта. В инструкции по применению может быть указано, что снижение активности заболевания при СКВ может включать ответ по BICLA. В инструкции по применению может быть указано, что снижение активности заболевания при СКВ может включать как ответ по BICLA, так и ответ по SRI(4). В инструкции по применению может быть указано, что снижение активности заболевания при СКВ может включать ответ по BICLA, при этом в инструкции по применению указывается, что уменьшенную дозу

следует поддерживать в течение ≥ 12 недель. В инструкции по применению может быть указано, что снижение активности заболевания при СКВ включает полный ответ по BICLA (crBICLA). В инструкции по применению может быть указано, что ответ по crBICLA может быть достигнут к неделе 32 лечения. В инструкции по применению может быть указано, что снижение активности заболевания при СКВ может заключаться в уменьшении количества обострений СКВ.

[0106] В инструкции по применению может быть указано, что введение ингибитора IFNAR1 может увеличить индекс массы тела (ИМТ) субъекта. В инструкции по применению может быть указано, что введение IFNAR1 может увеличить вес субъекта.

[0107] В инструкции по применению может быть указано, что способность ингибитора IFNAR1 снижать активность заболевания при СКВ у субъекта была продемонстрирована в клиническом исследовании фазы III.

[0108] В инструкции по применению может быть указано, что ингибитор IFNAR1 представляет собой анифролумаб или его функциональный вариант.

[0109] В инструкции по применению может быть указан способ, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1) и стероида, при этом дозу стероида, вводимую субъекту постепенно снижают с исходной дозы на исходном уровне до уменьшенной дозы, при этом у субъекта наблюдается системная красная волчанка (СКВ). В инструкции может быть указано, что способ не ухудшает активность заболевания при СКВ. В инструкции может быть указано, что уменьшенная доза составляет $\leq 75\%$ от исходной дозы. В инструкции может быть указано, что уменьшенная доза составляет $\leq 50\%$ от исходной дозы. В инструкции может быть указано, что уменьшенная доза составляет $\leq 25\%$ от исходной дозы. В инструкции может быть указано, что уменьшенная доза составляет $\leq 10\%$ от исходной дозы. В инструкции может быть указано, что уменьшенная доза составляет около 60% исходной дозы, при этом исходная доза стероида и уменьшенная доза стероида представляют собой суточные дозы.

[0110] В инструкции по применению может быть указано выполнение любого из способов по данному изобретению.

[0111] В инструкции может быть указано, что исходная доза стероидов составляет около ≥ 10 мг/день или эквивалентную преднизону дозу. В инструкции может быть указано, что уменьшенная доза стероидов составляет около ≤ 7 мг/день или эквивалентную преднизону дозу. В инструкции может быть указано, что уменьшенная доза стероидов составляет около ≤ 5 мг/день или эквивалентную преднизону дозу. В инструкции может быть указано, что уменьшенную дозу следует поддерживать в течение ≥ 12 недель. В инструкции может быть

указано, что уменьшенную дозу следует поддерживать в течение ≥ 12 недель, и уменьшенная доза должна составлять $\leq 7,5$ мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. В инструкции может быть указано, что уменьшенную дозу следует поддерживать в течение ≥ 12 недель, и уменьшенная доза должна составлять ≤ 5 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу. В инструкции может быть указано, что уменьшенная доза стероидов составляет около 0 мг/день или эквивалентную преднизону дозу. В инструкции может быть указано, что уменьшенную дозу следует поддерживать в течение по меньшей мере 1 недели.

4.12 Составы

[0112] Анифролумаб или его функциональный вариант могут содержаться в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать от около 150 до 200 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, от около 25 до 150 mM лизиновой соли и незаряженного вспомогательного вещества. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта. Фармацевтическая композиция может содержать 50 mM лизина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 130 mM дигидрата трегалозы. Фармацевтическая композиция может содержать 0,05% полисорбата 80. Фармацевтическая композиция может содержать 25 mM гистидина/гистидина HCl. Фармацевтическая композиция может содержать 150 мг/мл анифролумаба или его функционального варианта, 50 mM лизина HCl, 130 mM дигидрата трегалозы, 0,05% полисорбата 80 и 25 mM гистидина/гистидина HCl.

[0113] Стабильные составы, подходящие для введения субъектам и содержащие анифролумаб, подробно описаны в патенте США 10125195 B1, который включен в данный документ во всей своей полноте.

5 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

5.1 Ингибитор рецепторов IFN типа I

[0114] Термин «ингибитор рецептора интерферона типа I» относится к молекуле, которая является антагонистом рецептора лигандов интерферона типа I, таких как интерферон- α и интерферон- β . Такие ингибиторы после введения пациенту предпочтительно обеспечивают снижение экспрессии по меньшей мере 1 (предпочтительно по меньшей мере 4) фармакодинамических (ФД) маркерных генов, выбранных из группы, состоящей из IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, HERC5, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPST1, IFIT3, LY6E, OAS2, PLSCR1, SIGLECI, USP18, RTP4 и DNAPTP6. По меньшей мере 4 гена могут представлять собой IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2. «Рецептор интерферона типа I» предпочтительно представляет собой рецептор интерферона- α/β (IFNAR).

[0115] Например, ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой

антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который ингибирует активность IFN типа I (путем ингибирования рецептора). Примером подходящего антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (который ингибирует активность IFN типа I) является антагонист рецептора интерферона- α/β (IFNAR).

[0116] Дополнительно или альтернативно, ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой низкомолекулярный ингибитор рецептора интерферона типа I (например, для фармакологического ингибирования активности рецептора интерферона типа I).

[0117] Ингибитор рецептора интерферона типа I может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который ингибирует активность IFN типа I. Особенно предпочтительным ингибитором рецептора интерферона типа I является антитело анифролумаб или его функциональный вариант. Анифролумаб представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на IFNAR1 (рецептор интерферонов α , β и ω). Раскрытие информации, относящейся к анифролумабу, можно найти в патенте США № 7 662 381 и патенте США № 9 988 459, которые включены в данный документ посредством ссылки.

5.1.1 Анифролумаб

[0118] Анифролумаб (MEDI-546, анифро, ANI) представляет собой моноклональное антитело (mAb) каппа-цепи иммуноглобулина G1 (IgG1к) человека, направленное против субъединицы 1 рецептора интерферона типа I (IFNAR1). Анифролумаб подавляет передачу сигналов IFNAR и подавляет экспрессию генов, индуцируемых IFN. Информация, относящаяся к анифролумабу, может быть найдена в патенте США № 7 662 381 и патенте США № 9 988 459, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Информация о последовательности анифролумаба представлена в **Таблице 5-1: Последовательности**.

Таблица 5-1: Последовательности

VH анифролумаба (SEQ ID NO: 1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT <u>NYWIA</u> WVRQMPGK GLESMG <u>IIYPGDSDIRYSPSFQG</u> QVTISADKSITTAYLQWSSLKA SDTAMYYCAR <u>HDIEGFDY</u> WGRGTLTVSS
VL анифролумаба (SEQ ID NO: 2)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSFF</u> AWYQQKPGQAP RLLIY <u>GASSRAT</u> GIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC <u>Q</u> <u>QYDSSAIT</u> FGQGTRLEIK
HCDR1 (SEQ ID NO:3)	NYWIA
HCDR2 (SEQ ID NO:4)	IIYPGDSDIRYSPSFQG

NO: 4)	
HCDR3 (SEQ ID NO: 5)	HDIEGFDY
LCDR1 (SEQ ID NO: 6)	RASQSVSSSFFA
LCDR2 (SEQ ID NO: 7)	GASSRAT
LCDR3 (SEQ ID NO: 8)	QQYDSSAIT
Константная область легкой цепи (SEQ ID NO: 9)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Константная область тяжелой цепи (SEQ ID NO: 10)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 11)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGK GLESMGHIYPGDSDIRYSPSFQGQVTISADKSITTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARHDIEGFDYWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
Легкая цепь (SEQ ID NO: 12)	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE

	PEDFAVYYCQ	QYDSSAITFG
	QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT	ASVVCLLNNF
	YPREAKVQWK	
	VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYA	
	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	

[0119] Анифролумаб представляет собой иммуноглобулин, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3 с SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5, соответственно (или его функциональный вариант); и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 соответственно (или его функциональный вариант). Анифролумаб представляет собой иммуноглобулин, содержащий тяжелую цепь SEQ ID NO: 1 и легкую цепь SEQ ID NO: 2.

[0120] Константная область анифролумаба была модифицирована таким образом, что анифролумаб проявляет пониженную аффинность к по меньшей мере одному лиганду Fc по сравнению с немодифицированным антителом. Анифролумаб представляет собой модифицированное моноклональное антитело класса IgG, специфичное к IFNAR1, содержащее в Fc-области аминокислотную замену L234F, пронумерованную по индексу ЕС, как указано в системе нумерации Кабат (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.). Анифролумаб представляет собой модифицированное моноклональное антитело класса IgG, специфичное к IFNAR1, содержащее в Fc-области аминокислотную замену L234F, L235E и/или P331S, пронумерованную по индексу ЕС, как указано в системе нумерации Кабат (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.). Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее константную область легкой цепи SEQ ID NO: 9. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее константную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее константную область легкой цепи SEQ ID NO: 9 и константную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь SEQ ID NO: 11. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее легкую цепь SEQ ID NO: 12. Анифролумаб представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12.

[0121] 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 имеют ту же эффекторную функцию,

что и анифролумаб. Функциональные варианты анифролумаба включают антигенсвязывающие фрагменты анифролумаба, а также антитела и производные иммуноглобулинов анифролумаба. Функциональные варианты включают биоаналоги и взаимозаменяемые продукты. Термины «биоподобный» и «взаимозаменяемый продукт» определены FDA и ЕМА. Термин «биоаналог» относится к биологическому продукту, который очень похож на одобренный (например, одобренный FDA) биологический продукт (эталонный продукт, например, анифролумаб) по структуре и не имеет клинически значимых отличий от эталонного препарата с точки зрения фармакокинетики, безопасности и эффективности. Наличие клинически значимых различий биоаналога можно оценить в ходе фармакокинетических (воздействие) и фармакодинамических (ответ) исследований с участием людей, а также при оценке клинической иммуногенности. Взаимозаменяемый продукт представляет собой биоаналог, который, как ожидается, даст тот же клинический результат, что и эталонный продукт, у любого конкретного пациента.

[0122] Например, вариант эталонного антитела (анифролумаб) может содержать: CDR1 тяжелой цепи, имеющую различия не более чем в 2 аминокислоты по сравнению с SEQ ID NO: 3; CDR2 тяжелой цепи, имеющую различия не более чем в 2 аминокислоты по сравнению с SEQ ID NO: 4; CDR3 тяжелой цепи, имеющую различия не более чем в 2 аминокислоты по сравнению с SEQ ID NO: 5; CDR1 легкой цепи, имеющую различия не более чем в 2 аминокислоты по сравнению с SEQ ID NO: 6; CDR2 легкой цепи, имеющую различия не более чем в 2 аминокислоты по сравнению с SEQ ID NO: 7; и CDR3 легкой цепи, имеющую различия не более чем в 2 аминокислоты по сравнению с SEQ ID NO: 8; при этом вариант антитела связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR) и предпочтительно с такой же аффинностью.

[0123] Вариант эталонного антитела (анифролумаб) может содержать: CDR1 тяжелой цепи, имеющую различие не более чем в 1 аминокислоту по сравнению с SEQ ID NO: 3; CDR2 тяжелой цепи, имеющую различие не более чем в 1 аминокислоту по сравнению с SEQ ID NO: 4; CDR3 тяжелой цепи, имеющую различие не более чем в 1 аминокислоту по сравнению с SEQ ID NO: 5; CDR1 легкой цепи, имеющую различие не более чем в 1 аминокислоту по сравнению с SEQ ID NO: 6; CDR2 легкой цепи, имеющую различие не более чем в 1 аминокислоту по сравнению с SEQ ID NO: 7; и CDR3 легкой цепи, имеющую различие не более чем в 1 аминокислоту по сравнению с SEQ ID NO: 8; при этом вариант антитела связывается с мишенью анифролумаба (например, IFNAR), необязательно с той же аффинностью.

[0124] Вариант антитела может иметь различия не более чем 5, 4 или 3 аминокислоты в общей сложности в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным антителом

(анифролумаб) при условии, что на CDR имеются различия не более чем 2 аминокислоты (необязательно различие не более чем в 1 аминокислоту). Вариант антитела может иметь различия не более чем в 2 аминокислоты (необязательно различие не более чем в 1 аминокислоту) в общей сложности в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным антителом (анифролумаб) при условии, что на каждый CDR имеются различия не более чем в 2 аминокислоты. Вариант антитела может иметь различия не более чем в 2 аминокислоты (необязательно различие не более чем в 1 аминокислоту) в общей сложности в его CDR по сравнению с соответствующим эталонным антителом (анифролумаб) при условии, что на каждый CDR имеется различие не более чем в 1 аминокислоту.

[0125] Вариант антитела может иметь различия не более чем в 5, 4 или 3 аминокислоты в общей сложности в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным антителом (анифролумаб) при условии, что имеются различия не более чем в 2 аминокислоты (необязательно различие не более чем в 1 аминокислоту) на каждую каркасную область. Необязательно, вариант антитела имеет различия не более чем в 2 аминокислоты (необязательно различие не более чем в 1 аминокислоту) в общей сложности в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным антителом (анифролумаб) при условии, что имеются различия не более чем 2 аминокислоты на каркасную область. Необязательно, вариант антитела имеет различия не более чем в 2 аминокислоты (необязательно различие не более чем в 1 аминокислоту) в общей сложности в его каркасных областях по сравнению с соответствующим эталонным антителом (анифролумаб) при условии, что имеется различие не более чем в 1 аминокислоту на каждую каркасную область.

[0126] Вариант антитела может содержать переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, как описано в настоящем документе, причем: тяжелая цепь имеет различия не более чем в 14 аминокислот (различия не более чем 2 аминокислоты в каждой CDR и различия не более чем в 2 аминокислоты в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью тяжелой цепи, представленной в данном документе; и легкая цепь имеет различия не более чем в 14 аминокислот (различия не более чем в 2 аминокислоты в каждой CDR и различия не более чем в 2 аминокислоты в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью легкой цепи по данному изобретению; при этом вариант антитела связывается с тем же целевым антигеном, что и эталонное антитело (анифролумаб) (например, IFNAR), и предпочтительно с той же аффинностью.

[0127] Варианты тяжелых или легких цепей могут называться «функциональными эквивалентами» эталонных тяжелых или легких цепей. Вариант антитела может содержать

вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, как описано в настоящем документе, причем: тяжелая цепь имеет различия не более чем в 7 аминокислот (различие не более чем в 1 аминокислоту в каждой CDR и различие не более чем в 1 аминокислоту в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью тяжелой цепи, представленной в данном документе; и легкая цепь имеет различия не более чем в 7 аминокислот (различие не более чем в 1 аминокислоту в каждой CDR и различие не более чем в 1 аминокислоту в каждой каркасной области) по сравнению с последовательностью легкой цепи по данному изобретению; при этом вариант антитела связывается с тем же целевым антигеном, что и эталонное антитело (анифролумаб) (например, IFNAR), и предпочтительно с той же аффинностью.

[0128] Функциональные варианты анифролумаба включают антитела, описанные в WO 2018/023976 A1, включенный в данный документ посредством ссылки (**Таблица 5-2**).

Таблица 5-2: Последовательности антител к IFNAR

Описание	SEQ ID	Последовательность
H15D10 (VH)	13	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTNYWVAW VRQMPGKGGLESMGIIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADK SISTAY
L8C3 (VL)	14	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQNVGNYNWYQ QKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQMEHAPPTFGQG GTKVEIKR
L16C11 (VL)	15	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVIGYYLAWYQ QKPGQAPRLLIYSVSTLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYYRFPITFGQG GTKVEIK
H19B7 (VH)	16	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTNYWMAW VRQMPGKGGLESMGIIYPSDSDTRYSPSFQGHVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARHDVEGYDYWGQG TLVTVSS

[0129] Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH SEQ ID NO: 13. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH SEQ ID NO: 16. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 14. Функциональные варианты включают антитела, содержащие аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 15. Функциональные варианты включают антитела,

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

[0130] Ингибиторы IFNAR могут представлять собой моноклональные антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH SEQ ID NO: 13. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VH SEQ ID NO: 16. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 14. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 15. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 16. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 16. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 15. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 15. Антитела к IFNAR могут содержать последовательность VH SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 14.

[0131] Функциональные варианты анифролумаба и антител к IFNAR включают антитело QX006N, описанное в CN 11327807, включенное в настоящий документ посредством ссылки.

Таблица 3: Последовательности антител QX006N

ОПИСАНИЕ	SEQ ID NO	Последовательность
QX006N (VH)	17	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSYYMT WVRQAPGKGLEWVSVINVYGGTTYASWAKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREDVAVY MAIDLWGQGTLVTVSS
QX006N (VL)	18	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIQSLSWYQ QKPGKAPKLLIYDASSLASGVPSRFSGRSGTKFTLT ISSLPEDFATYYCLGIYGDGADDGIAFGGGTKVEIK

QX006N (HCDR1)	19	SYMYT
QX006N (HCDR2)	20	VINVYGGTYYSWAKG
QX006N (HCDR3)	21	EDVAVYMAIDL
QX006N (LCDR1)	22	QASQSIQNQLS
QX006N (LCDR2)	23	DASSLAS
QX006N (LCDR3)	24	LGIYGDGADDGIA

[0132] Ингибиторы IFNAR могут представлять собой моноклональные антитела, содержащие аминокислотную последовательность VH SEQ ID NO: 17. Антитела к IFNAR могут содержать аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 18.

[0133] QX006N представляет собой иммуноглобулин, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3 SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 и SEQ ID NO: 21, соответственно (или его функциональный вариант); и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 23 соответственно (или его функциональный вариант). QX006N представляет собой иммуноглобулин, содержащий аминокислотную последовательность VH SEQ ID NO: 17 и аминокислотную последовательность VL SEQ ID NO: 18.

5.2 *Стероиды*

[0134] Пероральные кортикостероиды (ПКС, глюкокортикоиды) включают преднизон, кортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон и триамцинолон. Примеры эквивалентных доз перорального преднизона показаны в **Таблице 5-4**.

Таблица 5-4: Примеры эквивалентных доз перорального преднизона

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

5.3 Клинические исследования

5.3.1 Опорные исследования фазы 2/фазы II

[0135] В исследованиях фазы II собираются предварительные данные об эффективности. В исследованиях фазы 2 исследователи вводят препарат группе пациентов с заболеванием или состоянием, для лечения которого разрабатывается препарат. Обычно в этих исследованиях участвуют несколько сотен пациентов, но они недостаточно масштабны, чтобы показать, будет ли препарат оказывать благоприятное воздействие. Вместо этого исследования фазы 2 предоставляют исследователям дополнительные данные о безопасности. Исследователи используют эти данные для уточнения данных касательно предмета исследования, разработки методов исследования и разработки новых протоколов исследований фазы 3.

5.3.2 Опорные исследования или испытания фазы 3/фазы III

[0136] Исследователи разрабатывают исследования фазы 3, чтобы продемонстрировать, приносит ли препарат пользу для лечения конкретной популяции. В этих исследованиях, иногда называемых опорными исследованиями, принимают участие от 300 до 3000 участников. Исследования фазы 3 предоставляют большую часть данных о безопасности. В предыдущих исследованиях вполне возможно, что менее распространенные побочные эффекты могли остаться незамеченными. Поскольку эти исследования являются более масштабными и продолжительными, результаты с большей вероятностью покажут долгосрочные или редкие побочные эффекты. Перед одобрением нового лекарственного препарата регулирующие органы, такие как EMA и FDA, обычно требуют проведения клинических исследований фазы III, демонстрирующих, что препарат является безопасным и имеет не меньшую (если не большую) эффективность, чем существующие лекарственные препараты. Клинические исследования фазы III обычно терпят неудачу, даже если они

следуют за успешными клиническими исследованиями фазы II.

5.4 Лекарственные формы

[0137] Единичная доза (также называемая единичной дозированной формой, фармацевтической единичной дозой или фармацевтической единичной дозированной формой) представляет собой дозу, образованную из одной единицы. Единичная доза (единичная дозированная форма) подходит для введения субъекту за один этап введения. Единичная доза (единичная дозированная форма) может быть упакована в однократный контейнер, например, в одноразовый предварительно заполненный шприц или автоинжектор. Преимущество единичных доз заключается в том, что их можно заказывать, упаковывать, обрабатывать и вводить в виде разовых доз, содержащих предварительно определенное количество лекарственного средства. Единичные дозы уменьшают ошибки при применении и сокращают отходы.

5.5 ФК/ФД

[0138] Уровни в плазме, достигаемые при подкожном введении и внутривенном введении, можно сравнивать на основе кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени (AUC), которая отражает воздействие антитела на организм после введения дозы лекарственного средства. Например, в ходе проведения клинического исследования можно построить график зависимости концентрации лекарственного средства в плазме пациента от времени путем измерения концентрации в плазме в несколько моментов времени. При использовании подхода моделирования *in silico* можно спрогнозировать зависимость концентрации лекарственного средства в плазме от времени для любой заданной дозы. Затем AUC (площадь под кривой) можно рассчитать путем интегрирования кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени. Подходящая методология описана в публикации Tummala et. al.⁴¹, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. В описанных в данном документе примерах фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью некомпартментного анализа с помощью Phoenix WinNonlin V/6.2 (Certara, Inc., Принстон, Нью-Джерси, США) и включали площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке от времени (AUC), клиренс (CL, CL/F), максимальную концентрацию в сыворотке (C_{max}) и время достижения максимальной концентрации в сыворотке (t_{max}). Все данные были проанализированы с помощью системы SAS V.9.2 (SAS Institute, Inc., Кэри, Северная Каролина, США).

[0139] Удобно, что можно рассчитать отношение AUC, получаемой при подкожном введении, к AUC, получаемой при внутривенном введении (AUC_{sc} / AUC_{iv}), что позволяет провести численное сравнение биодоступности, обеспечиваемой способами дозирования.

Ссылка на «соотношение AUC» в данном документе означает соотношение AUC_{Sc} / AUC_{IV} . Чтобы обеспечить статистическую надежность, соотношение AUC предпочтительно представляет собой среднее, медианное или модальное значение (например, среднее), рассчитанное на основе множества повторных экспериментов (или компьютерного моделирования). Этот подход продемонстрирован со ссылкой на Примеры. Среднее, медианное или модальное значение (предпочтительно среднее значение) могут быть получены путем объединения данных, полученных от нескольких пациентов (или нескольких компьютерных моделирований). Таким образом, соотношение AUC может отражать среднее значение, медианное или модальное значение (предпочтительно среднее значение) AUC у нескольких пациентов.

5.6 *Фармакокинетический глоссарий*

[0140] Площадь под кривой (AUC): площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени, которая служит мерой воздействия лекарственного средства.

[0141] C_{ave} : средняя равновесная концентрация.

[0142] C_{max} : максимальная (или пиковая) концентрация лекарственного средства в плазме.

[0143] C_{min} : минимальная концентрация лекарственного средства в плазме.

[0144] C_{trough} : равновесная концентрация лекарственного средства в плазме непосредственно перед введением следующей дозы. Концентрация лекарственного средства в плазме непосредственно перед введением следующей дозы (измеренная концентрация в конце интервала дозирования в равновесном состоянии [измеряется непосредственно перед следующим введением]).

[0145] LLOQ: нижний предел количественного определения, наименьшее количество анализируемого вещества в образце, которое можно определить количественно с подходящей точностью и достоверностью.

[0146] Линейная фармакокинетика: когда концентрация лекарственного средства в крови или плазме увеличивается пропорционально увеличению дозы, и скорость выведения пропорциональна концентрации, тогда это означает, что лекарственное средство демонстрирует линейную фармакокинетику. Клиренс и объем распределения этих лекарственных средств не зависят от дозы.

[0147] Нелинейная фармакокинетика: в отличие от линейной фармакокинетики, концентрация лекарственного средства в крови или плазме не увеличивается пропорционально увеличению дозы. Клиренс и объем распределения лекарственных средств могут варьироваться в зависимости от введенной дозы. Нелинейность может быть связана с любым компонентом процессов абсорбции, распределения и/или выведения.

5.7 Устройство доставки

[0148] Помимо обеспечения подкожного введения антитела, возможность самостоятельного введения (например, для домашнего использования) может быть дополнительно улучшена за счет подкожного введения с помощью предварительно заполненного шприца с принадлежностями (APFS), автоинжектора (АИ) или их комбинации. Было обнаружено, что такие устройства хорошо переносятся и надежны для подкожного введения доз антитела, и предоставляют дополнительные возможности для оптимизации ухода за пациентами. Действительно, такие устройства могут снизить нагрузку на пациентов, связанных с частыми посещениями клиники. Пример подходящего устройства APFS описан в публикации Ferguson *et. al.*⁴², которая полностью включена сюда посредством ссылки.

[0149] Доза, раскрытая авторами изобретения, дает еще преимущества в контексте введения с помощью APFS, поскольку устройство APFS обычно вводит максимальный объем 1 мл. Доза в диапазоне от >105 мг до <155 мг может быть легко размещена в объеме ~0,8 мл, так что доза(-ы) по данному изобретению однозначно подходят для введения с помощью APFS и АИ. Для сравнения: из-за вязкости анифролумаба более высокие дозы (особенно дозы > 150 мг) необходимо будет вводить в объеме > 1 мл, что потребует по меньшей мере двух подкожных инъекций, что неудобно для пациента и потребует множество предварительно заполненных устройств.

[0150] Устройство доставки может представлять собой одноразовую систему, предназначенную для ручного подкожного введения дозы.

5.8 Конечные точки

5.8.1 BILAG-2004 (Британская группа по изучению системной красной волчанки-2004)

[0151] BILAG-2004 представляет собой трансляционный индекс по 9 системам органов (общая, слизисто-кожная, нервно-психическая, опорно-двигательная, сердечно-дыхательная, желудочно-кишечная, офтальмологическая, почечная и гематологическая), который способен фиксировать изменение тяжести клинических проявлений. Он изначально имеет порядковые шкалы и не имеет общего балла; скорее, он фиксирует активность заболевания по различным системам органов путем сравнения последних 4 недель с 4 неделями, предшествующими им. Он основан на принципе «анализа всех рандомизированных пациентов» и классифицирует активность заболевания на 5 различных уровней от А до Е:

- Степень А представляет собой очень активное заболевание, требующее иммунодепрессантов и/или дозы преднизона >20 мг/день или эквивалентной дозы.
- Степень В представляет собой умеренную активность заболевания, требующую

более низких доз кортикостероидов, местных стероидов, местных иммунодепрессантов, противомаларийных препаратов или НПВП.

- Степень С указывает на стабильное заболевание легкой степени.
- Степень D подразумевает отсутствие активности заболевания, но система ранее была поражена.
- Степень E указывает на отсутствие текущей или предыдущей активности заболевания.

[0152] Хотя BILAG-2004 был разработан на основе принципа «анализа всех рандомизированных пациентов», лечение не влияет на оценочный индекс. На оценку влияет только наличие активных проявлений.

[0001] Улучшение, определяемое BILAG, по слизисто-кожной или скелетно-мышечной системам органов было характерно для сыпи или артрита, соответственно.

5.8.2 BICLA (комплексная оценка волчанки на основе критериев BILAG)

[0153] BICLA представляет собой составной индекс, который первоначально был получен на основе консенсуса экспертов по индексам активности заболевания. Ответ по BICLA определяется как (1) по меньшей мере одна градация улучшения исходных показателей BILAG по всем системам организма с умеренной или тяжелой степенью активности заболевания на момент включения в исследование (например, все показатели A (тяжелое заболевание) снижаются до B (умеренная), C (легкая степень заболевания) или D (отсутствие активности) и все показатели B снижаются до C или D); (2) отсутствие новых оценок BILAG A или более одной новой оценки BILAG B; (3) отсутствие ухудшения общего показателя по SLEDAI по сравнению с исходным уровнем; (4) отсутствие значительного ухудшения ($\leq 10\%$) общей оценки врачом; и (5) отсутствие неэффективности лечения (начало непротокольного лечения).

[0154] В частности, субъект является ответившим по BICLA, если соблюдены следующие критерии:

- a) Снижение всех исходных показателей BILAG-2004 A до B/C/D и исходных показателей BILAG-2004 B до C/D, и отсутствие ухудшения BILAG-2004 по другим системам органов, что определяется 1 новым показателем по BILAG-2004 A или более чем 1 новым показателем BILAG-2004 B;
- b) Отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем по SLEDAI-2K, что определяется как увеличение по сравнению с исходным уровнем >0 баллов по SLEDAI-2K;
- c) Отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем активности волчанки у субъектов, определяемое увеличением $\geq 0,30$ баллов по 3-балльной ВАШ PGA;
- d) Запрещается прекращать прием исследуемого продукта или использовать

лекарственные средства, имеющие ограничения по применению, сверх разрешенного протоколом порога перед оценкой.

[0155] Полное разрешение (сrBICLA, также называемое модифицированным ответом по BICLA (mBICLA)) требует полного разрешения всей исходной активности BILAG-2004 (все исходные показатели A/B до D; отсутствие ухудшения показателей C или D).

5.8.3 CLASI (индекс распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки)

[0156] Индекс распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI) был разработан в 2005 году как средство специфического отслеживания активности заболевания и степени поражения кожи у пациентов с ККВ⁴³. CLASI представляет собой простой одностраничный инструмент, позволяющий отдельно количественно оценить активность кожных заболеваний и степени поражения по каждой части тела⁴⁴. CLASI включает сводную оценку активности заболевания (CLASI-A) и общую оценку степени поражения кожи (CLASI-D).

[0157] Индекс распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки (CLASI) количественно определяет активность заболевания и степени поражения при кожной красной волчанке. Он может различать различные уровни ответа на лечение, например, он способен обнаружить определенное процентное снижение показателя активности по сравнению с исходным уровнем или может быть сообщен по среднему/медианному показателю. В частности, CLASI представляет собой проверенный индекс, используемый для оценки кожных поражений при волчанке, и состоит из 2 отдельных показателей: первый суммирует воспалительную активность заболевания; второй представляет собой меру степени поражения болезнью. Оценка активности учитывает эритему, чешуйки/гипертрофию, поражения слизистых оболочек, недавнее выпадение волос и нерубцовую алопецию. Оценка степени поражения отражает диспигментацию, рубцевание/атрофию/панникулит и рубцевание кожи головы. Субъектов спрашивают, продолжалась ли их диспигментация 12 месяцев или дольше, и в этом случае показатель диспигментации удваивается. Каждый из вышеперечисленных параметров измеряется в 13 различных анатомических областях, включенных специально потому, что они чаще всего поражаются при кожной красной волчанке (ККВ). Измеряется наиболее тяжелое поражение в каждой области.

[0158] Модифицированный CLASI (mCLASI) определяется как часть активности CLASI, которая описывает эритему кожи, шелушение/гипертрофию и воспаление кожи головы. Активность язв в полости рта и алопеция без воспаления кожи головы исключаются из анализа mCLASI, как и все показатели поражения. Клинически значимое улучшение в

отношении сыпи, измеренное с помощью mCLASI, определяется снижением исходного показателя активности на $\geq 50\%$.

5.8.4 SRI (индекс ответа на терапию системной красной волчанки ≥ 4)

[0159] Субъект достигает SRI(4), если соблюдены все следующие критерии:

- Снижение по сравнению с исходным уровнем ≥ 4 баллов по шкале SLEDAI-2K;
- Отсутствие поражения новой системы органов, как определено по показателю 1 или более по BILAG-2004 A, или 2 или более по BILAG-2004 B по сравнению с исходным уровнем с использованием BILAG-2004;
- Отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем в отношении активности волчанки у субъектов, определяемое увеличением $\geq 0,30$ баллов по 3-балльной VAS PGA.

[0160] SRI(X) (X=5, 6, 7 или 8) определяется долей субъектов, соответствующих следующим критериям:

- Снижение по сравнению с исходным уровнем на $\geq X$ баллов по шкале SLEDAI-2K;
- Отсутствие поражения новой системы органов, как определено по показателю 1 или более по BILAG-2004 A, или 2 или более по BILAG-2004 B по сравнению с исходным уровнем с использованием BILAG-2004;
- Отсутствие ухудшения по сравнению с исходным уровнем в отношении активности волчанки у субъектов, определяемой увеличением $\geq 0,30$ балла по 3-балльной VAS PGA

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

[0161] Индекс активности заболевания SLEDAI-2K представляет собой перечень органических проявлений, каждое из которых имеет определение. Сертифицированный исследователь или назначенный врач проведет оценку по SLEDAI-2K и решит, «присутствует» или «отсутствует» каждое проявление за последние 4 недели. Оценка также включает в себя забор крови и мочи для оценки лабораторных категорий SLEDAI-2K.

[0162] Оценка SLEDAI-2K состоит из 24 пунктов, связанных с волчанкой. Это взвешенный инструмент, в котором дескрипторы умножаются на «массу» конкретного органа. Например, дескрипторы почек умножаются на 4, а дескрипторы центральной нервной системы на 8, и эти взвешенные органические проявления суммируются в окончательный балл. Диапазон баллов SLEDAI-2K составляет от 0 до 105 баллов, где 0 указывает на неактивное заболевание. Шкала SLEDAI-2K является валидной, надежной и чувствительной клинической оценкой активности заболевания при волчанке. Было показано, что SLEDAI-2K, рассчитанный с использованием периода времени в 30 дней до визита для клинических и лабораторных показателей, аналогичен SLEDAI-2K с 10-дневным окном⁴⁵.

[0163] Разрешение сыпи, определяемое SLEDAI-2K, определяется как балл 0 на неделе 52 для пациентов с оценкой сыпи ≥ 2 баллов на исходном уровне.

5.9 *Стимулируемая IFN типа I генная сигнатура (IFNGS)*

[0164] Считается, что IFN типа I играет центральную роль в патогенезе заболевания СКВ, и анифролумаб нацелен на ингибирование этого пути. Чтобы понять взаимосвязь между экспрессией IFN типа I и ответом на терапию антителами к IFN, необходимо знать, обусловлено ли заболевание субъекта активацией IFN типа I. Однако прямое измерение уровня IFN типа I остается сложной задачей. Таким образом, был разработан маркер на основе транскриптов для оценки влияния сверхэкспрессии целевого белка на определенный набор маркеров мРНК. Экспрессия этих маркеров легко обнаруживается в цельной крови и демонстрирует корреляцию с экспрессией в пораженных тканях, таких как кожа, при СКВ. Бимодальное распределение показателей транскриптов для субъектов с СКВ подтверждает определение субпопуляции с высоким и низким уровнем IFN по результатам теста (Фиг. 1). Тест на IFN типа I описан в WO 2011028933 A1, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. Стимулируемую IFN типа I генную сигнатуру можно использовать для идентификации субъекта, имеющего высокий показатель стимулируемой интерфероном типа I генной сигнатуры (IFNGS), или субъекта с низким показателем IFNGS по результатам теста. Тест IFNGS измеряет экспрессию генов IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2 по сравнению с 3 эталонными генами; 18S, ACTB и GAPDH в цельной крови субъекта. Результатом теста является балл, который сравнивается с заранее установленным пороговым значением, которое классифицирует пациентов на 2 группы с низким или высоким уровнем экспрессии генов, индуцируемых IFN (Фиг. 1).

[0165] Экспрессию генов можно измерить с помощью ОТ-ПЦР. Подходящие праймеры и зонды для обнаружения генов можно найти в WO2011028933. Подходящим набором для измерения экспрессии генов для теста IFNGS является набор QIAGEN[®] *therascreen*[®] IFIGx RGQ RT-PCR (набор IFIGx), как описано в публикации Brohawn et al.⁴⁶, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

5.10 *Стимулируемая IFN типа I генная сигнатура (IFNGS)*

[0166] Интерфероновая генная сигнатура (IFNGS) определяется как набор специфических генных транскриптов, экспрессия которых увеличивается после активации рецептора IFN (IFNAR1) путем связывания лигандов IFN типа I (IFN- α , IFN- β и IFN- ω). Две интерфероновые генные сигнатуры используются в рамках исследований препаратов Сафнело и Сифалимумаб для получения различных показателей: 4-генная интерфероновая генная сигнатура представляет собой сигнатуру периферической крови, которая была получена в результате полногеномных исследований экспрессии генов и дополнительно подтверждена тестом методом количественной ПЦР (разработанные для специфического измерения экспрессии гена IFN на основе 4 генов). Далее ее используют на исходном

уровне, чтобы понять, вызвано ли заболевание или заболевание конкретного пациента IFN типа I. 21-генная интерфероновая сигнатура представляет собой сигнатуру периферической крови, полученную в результате полногеномных исследований экспрессии генов. Она используется для изучения фармакодинамического эффекта Сафнело путем измерения ингибирования передачи сигналов интерферона типа 1 после лечения.

[0167] 21-генная IFN-сигнатура (IFNGS) является валидированным фармакодинамическим маркером передачи сигналов IFN типа I, уровень которого повышен у пациентов с заболеваниями, опосредованными IFN I типа, включая СКВ, волчаночный нефрит, миозит, болезнь Шегрена и склеродермию.

[0168] Показатель IFNGS для 4 генов рассчитывается путем измерения экспрессии IFI27, IFI44, IFI44L и RSAD2. Показатель IFNGS для 5 генов рассчитывается путем измерения экспрессии IFI27, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6. Показатель IFNGS для 21 гена рассчитывают путем измерения генов, показанных в **Таблице 5**. Экспрессию гена можно измерить путем обнаружения мРНК в цельной крови или ткани субъекта. Показатель IFNGS (4 гена, 5 генов или 21 ген) может быть обнаружен у субъекта путем измерения экспрессии гена IFNGS (например, мРНК) в крови или ткани субъекта и сравнения уровней экспрессии генов с экспрессией обычных генов или контрольных генов, например, АСТВ, GAPDH и 18S рРНК, в крови или тканях.

Таблица 5: IFNGS для 21 гена

Название гена	Символ	
	гена	Идентификатор гена
Интерферон, альфа-индуцируемый белок 27	IFI27	202411
Интерферон, альфа-индуцируемый белок 6	IFI6	204415
Радикальный S-аденозилметиониновый домен, содержащий 2	RSAD2	213797
Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	214059
Интерферон-индуцированный белок подобный 44	IFI44L	204439
Убиквитинспецифическая пептидаза 18	USP18	219211
Комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E	LY6E	202145
2,5-олигоаденилатсинтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	202869
Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1, сиалоадгезин	SIGLEC1	44673
Убиквитиноподобный модификатор ISG15	ISG15	205483
Интерферон-индуцированный белок c	IFIT1	203153

тетратрикопептидными повторами 1		
2'-5'-олигоденилатсинтаза 3, 100 кДа	OAS3	218400
Домен Nect и RLD 5	HERC5	219863
Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1	MX1	202086
Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3	205569
Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (молочная железа)	EPSTI1	227609
Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 3	IFIT3	204747
2'-5'-олигоденилатсинтаза 2, 69/71 кДа	OAS2	204972
Рецепторный (хемосенсорный) белок-транспортёр 4	RTP4	219684
Фосфолипидная скрамблаза 1	PLSCR1	241916
Белок 6, трансактивированный ДНК-полимеразой	DNAPTP6	241812

6 Пример 1: MUSE, Идентификатор ClinicalTrial.gov: NCT01438489

[0169] MUSE представляло собой многонациональное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности 2 схем внутривенного (в/в) лечения у взрослых участников с хронической, умеренной и тяжелой активной СКВ с неадекватным ответом на стандартное лечение (SOC) при СКВ. Исследуемый препарат (анифролумаб или плацебо) вводили в фиксированной дозе один раз в 4 недели (28 дней), всего 13 доз.

[0170] Более подробно MUSE описано в публикации *Furie et al. 2017*³³, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

7 Пример 2: TULIP I и II, Идентификаторы ClinicalTrial.gov: NCT02446912 и NCT02446899

[0171] TULIP I и TULIP II представляли собой многоцентровые, многонациональные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования фазы 3 для оценки эффективности и безопасности схемы внутривенного (в/в) лечения двумя дозами анифролумаба по сравнению с плацебо у пациентов с умеренной и тяжелой формой активной, положительной на аутоантитела системной красной волчанки (СКВ) при получении стандартного лечения (SOC).

7.1.1 Лекарственные средства, имеющие ограничения по применению

[0172] Если субъект получал 1 из следующих, субъект считался не имеющим ответ на

стандартное лечение: сульфасалазин; даназол; дапсон; азатиоприн >200 мг/день или в суточной дозе, большей чем на неделе 0 (день 1); микофенолата мофетил >2,0 г/день или микофеноловая кислота >1,44 г/день или один раз в день; в дозе, большей чем на неделе 0 (день 1); метотрексат перорально, подкожно или внутримышечно >25 мг/неделю или в суточной дозе, большей чем на неделе 0 (день 1); мизорибин >150 мг/день или в суточной дозе, большей чем на неделе 0 (день 1); любое изменение пути введения метотрексата перорально, подкожно или внутримышечно; внутривенные кортикостероиды >40 мг/день, но ≤ 1 г/день, метилпреднизолон или его эквивалент; внутримышечные кортикостероиды >80 мг/день, метилпреднизолон или его эквивалент; подкожные или внутримышечные предшественники кортикостероидов; лечение ПКС >40 мг/день преднизона или его эквивалента; лечение ПКС выше дозы в день 1 в течение периода дозирования >14 дней; кортикостероиды с длительным биологическим периодом полувыведения (например, дексаметазон, бетаметазон); другие иммунодепрессанты, включая, помимо прочего, ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин, такролимус [в том числе для местного применения]) или лефлуномид. Глазные капли циклоспорин были приемлемы для использования в исследовании.

[0173] *TULIP I описано более подробно в публикации Furie et al. 2019³⁴, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. Результаты TULIP II представлены в публикации Morand et al. 2020³², которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.*

8 ПРИМЕР 3: Снижение дозы стероидов

8.1 Краткое изложение

8.1.1 Предпосылки и цели

[0174] Глюкокортикоиды являются основой лечения системной красной волчанки (СКВ), несмотря на то, что они ассоциируются со значительной токсичностью. Поэтому приоритетной целью лечения СКВ является снижение использования глюкокортикоидов. Снижение дозы вводимых глюкокортикоидов является ключевым приоритетом в лечении системной красной волчанки (СКВ). Авторы изобретения проанализировали объединенные данные исследований TULIP-1 и TULIP-2 фазы 3 у пациентов с СКВ умеренной и тяжелой степени, чтобы оценить влияние анифролумаба на снижение дозы глюкокортикоидов.

8.1.2 Способы

[0175] TULIP-1 и TULIP-2 представляли собой рандомизированные плацебо-контролируемые 52-недельные исследования внутривенного введения анифролумаба (300 мг один раз в 4 недели в течение 48 недель). Авторы изобретения оценили изменения в дозировке глюкокортикоидов, клинические и лабораторные оценки, исходы, сообщаемые

пациентами (PRO), и безопасность у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне, по группам лечения и по ответам на снижение дозы глюкокортикоидов, независимо от группы лечения. В объединенной когорте пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне, авторы изобретения оценивали изменения дозировки глюкокортикоидов, исходы, сообщаемые пациентами (PRO), и безопасность у пациентов, которые достигли устойчивого ответа на снижение дозы глюкокортикоидов, определенного как достижение $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 и сохранение данного уровня до недели 52.

8.1.3 Результаты

[0176] В общей сложности 50,5% (96/190) пациентов, получавших ≥ 10 мг/день глюкокортикоидов на исходном уровне и получавших анифролумаб, достигли устойчивого снижения уровня глюкокортикоидов ($\leq 7,5$ мг/день, 40–52 недели; ответ на терапию глюкокортикоидами) по сравнению с 31,8% (59/185) пациентов, получавших плацебо (номинальное $P < 0,001$). Средняя кумулятивная доза глюкокортикоидов была снижена на 8% в группе анифролумаба по сравнению с плацебо и на 44% для пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, по сравнению с теми, кто не ответил на лечение. Большинство пациентов, классифицированных как отвечающие на лечение анифролумабом (комплексная оценка волчанки на основе критериев Британской группы по изучению системной красной волчанки), также отвечали на терапию глюкокортикоидами (80% [72/89]). Безопасность была одинаковой во всех группах. Однако у пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами, отмечались более серьезные побочные эффекты.

8.1.4 Заключение

[0177] Анифролумаб улучшал показатель активности заболевания при одновременном снижении дозы глюкокортикоидов. Снижение дозы глюкокортикоидов также связано с дополнительными преимуществами для здоровья. У пациентов с СКВ умеренной и тяжелой степени устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов связано с улучшением показателей PRO, артериального давления и меньшим количеством СНЯ. Вместе с более высокими показателями снижения дозы глюкокортикоидов у пациентов, получавших анифролумаб, эти результаты иллюстрируют способность анифролумаба снижать количество побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами, что является ключевой целью лечения СКВ.

8.2 Вступление

[0178] Глюкокортикоиды используются до 80% пациентами с СКВ; большинство лечатся долгосрочно. Несмотря на краткосрочные преимущества, глюкокортикоиды связаны со значительным бременем токсичности. По сравнению с пациентами, не принимавшими

глюкокортикоиды, у пациентов с СКВ, принимавших среднюю дозу преднизона $>7,5$ мг/день в течение 4 лет, риск поражения органов, включая катаракту, остеопоротические переломы, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, был почти в 10 раз выше. Напротив, суточные дозы $\leq 7,5$ мг/день связаны с меньшим количеством побочных эффектов.

[0179] По сравнению с отсутствием применения глюкокортикоидов у пациентов с СКВ, средние дозы преднизона $>7,5$ мг/день в течение 4 лет были связаны с почти 10-кратным увеличением риска поражения органов, включая катаракту, остеопоротические переломы, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Напротив, ежедневные дозы $<7,5$ мг связаны с меньшим количеством побочных эффектов, и этот порог дозы преднизона используется при определении состояния низкой активности заболевания при волчанке, которое связано с более низким риском неблагоприятных исходов, хотя у пациентов с низкой активностью волчанки, получавших преднизон даже в низких дозах, все равно может наблюдаться плохое эмоциональное состояние. Следовательно, необходимы новые, эффективные и долгосрочные методы лечения СКВ, которые позволят снизить общую активность заболевания и снизить использование глюкокортикоидов.

[0180] В этом анализе объединенных данных исследований TULIP-1 и TULIP-2 мы дополнительно изучили влияние лечения анифролумабом по сравнению с плацебо на снижение дозы глюкокортикоидов. Кроме того, авторы изобретения исследовали наличие каких-либо изменений, связанных со снижением уровня глюкокортикоидов, в отношении исходов, сообщаемых пациентами (PRO), клинических и лабораторных показателей, серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и сердечно-сосудистых нежелательных явлений (НЯ). Анализ проводился как по группам лечения, так и по группам, не связанным с лечением (пациенты, у которых была возможность снизить дозу глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день; пациенты, ответившие на терапию глюкокортикоидами), чтобы лучше определить потенциальную пользу для здоровья от снижения дозы глюкокортикоидов.

8.3 Способы

8.3.1 Пациенты и дизайн исследования

[0181] Это был *апостериорный* анализ объединенных данных 52-недельных исследований анифролумаба TULIP-1 и TULIP-2, в которых пациенты с СКВ умеренной и тяжелой степени, несмотря на стандартную терапию глюкокортикоидами, противомаларийными препаратами и/или иммунодепрессантами, были рандомизированы для получения внутривенных инфузий анифролумаба 300 мг или плацебо один раз в 4 недели в течение 48 недель. Дизайн и методы исследования были подробно описаны ранее^{32,34}. Вкратце, к участию в исследовании допускались пациенты в возрасте от 18 до 70 лет,

соответствующие классификационным критериям СКВ Американской коллегии ревматологов 1997 года. Для пациентов, получавших перорально глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день (преднизон или его эквивалент) на исходном уровне, между неделями 8 и 40 требовалась предусмотренная протоколом попытка снижения дозы до $\leq 7,5$ мг/день; разрешалось постепенное снижение дозы у пациентов, получавших пероральные глюкокортикоиды < 10 мг/день на исходном уровне. Стабильная пероральная доза глюкокортикоидов требовалась у всех пациентов между неделями 40 и 52.

8.3.2 Конечные точки исследования и оценки

[0182] В этом анализе авторы изобретения оценили заранее заданную вторичную конечную точку устойчивого снижения дозы глюкокортикоидов на неделе 52 на основе объединенных данных TULIP-1 и TULIP-2 для пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне. В анализ включались только пациенты, получавшие глюкокортикоид в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне, рандомизированные для приема анифролумаба в дозе 300 мг или плацебо; группа анифролумаба в дозе 150 мг в TULIP-1 была исключена из этого анализа. Объединенные данные пациентов оценивались по группам лечения и/или по ответу на снижение дозы глюкокортикоидов, независимо от распределения по группам лечения. Пациенты, ответившие на глюкокортикоиды, определялись как достигшие пероральной дозы глюкокортикоидов $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40, имеющие стабильную дозу глюкокортикоидов с недели 40 по неделю 52 и преждевременно не прекратившие прием исследуемого препарата или использования лекарственных средств, имеющих ограничения по применению, сверх разрешенного протоколом порога. Если какое-либо из состояний не удавалось оценить на неделе 52 (например, из-за отсутствия значений), пациента определяли как не ответившего на лечение.

8.3.3 Оценка результатов в группах лечения анифролумабом и плацебо

[0183] Показатели результатов сравнивались между пациентами, рандомизированными для приема анифролумаба в дозе 300 мг и плацебо, включая процент пациентов, достигших устойчивого снижения дозы пероральных глюкокортикоидов, изменения по методу наименьших квадратов (МНК) в суточной дозе глюкокортикоидов на исходном уровне и кумулятивную дозу глюкокортикоидов, измеренную с помощью средней площади под кривой (AUC). Изменения по PRO оценивались с исходного уровня до недели 52, включая ответы по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний — утомляемости [FACIT-F] (определяемые как улучшение > 3 баллов), ответы по Краткому опроснику по качеству жизни из 36 пунктов, версия 2 [SF-36-v2] [острая фаза] с оценкой показателя физического компонента [PCS] и оценкой показателя психологического

компонента [MCS] (определяется как улучшение $>3,4$ по PCS и $>4,6$ по MCS). Разницы средних значений, рассчитанных по МНК, оценивали с исходного уровня до недели 24 и недели 52 по массе, индексу массы тела (ИМТ), уровню глюкозы натощак, уровню холестерина, гематологическим показателям (гематокрит, эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы и тромбоциты), а также показателям сердечно-сосудистой системы (диастолическое и систолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений). Также оценивались серьезные нежелательные явления (СНЯ) и сердечно-сосудистые нежелательные явления (НЯ).

8.3.4 Результаты оценивались в группах лечения анифролумабом 300 мг и плацебо.

[0184] Показатели исходов также сравнивались между пациентами, получавшими глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне, рандомизированными в группы, получавшие анифролумаб в дозе 300 мг и плацебо, включая процент пациентов, достигших устойчивого ответа на снижение дозы глюкокортикоидов, средние изменения МНК от исходной суточной дозы глюкокортикоидов, кумулятивную дозу глюкокортикоидов, улучшение ответов по PRO и безопасности. Между группами лечения сравнивались дополнительные анализы процента пациентов с устойчивым ответом на снижение дозы глюкокортикоидов, и пациентов с ответом согласно комплексной оценки волчанки (BICLA) на основе критериев Британской группы по изучению системной красной волчанки (BILAG), как это определено в исследованиях TULIP.

8.3.5 Оценка исходов у пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, и пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами

[0185] Кумулятивная дозировка глюкокортикоидов, PRO, клинические и лабораторные показатели, и безопасность также сравнивались между ответившими на терапию глюкокортикоидами и не ответившими на терапию на неделе 52, независимо от распределения по группам лечения. Кроме того, между группами лечения сравнивался процент пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, и пациентов с ответом согласно комплексной оценки волчанки (BICLA) на основе критериев Британской группы по изучению системной красной волчанки (BILAG). Ответ по BICLA определялся как снижение всех исходных показателей A и B по BILAG-2004 при отсутствии ухудшения показателей по другим системам органов, отсутствии ухудшения по сравнению с исходным уровнем по SLEDAI-2K и отсутствии увеличения $\geq 0,30$ баллов по 3-балльной визуальной аналоговой шкале общей оценки пациентом по сравнению с исходным уровнем.

8.3.6 Статистический анализ

[0186] Аналогичный дизайн исследований TULIP-1 и TULIP-2 позволил объединить результаты. Размеры выборки были выбраны для TULIP-1 и TULIP-2 на основе мощности

первичных и ключевых вторичных конечных точек, а также для обеспечения адекватной базы данных по безопасности. В исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 180 пациентов/группа имели >99% и 88% мощности соответственно для отклонения гипотезы (отсутствие различий в первичной конечной точке) с использованием 2-стороннего альфа 0,05. Изменения по сравнению с исходным уровнем анализировались с использованием смешанной модели с повторными измерениями (MMRM), доля ответивших на лечение и не ответивших рассчитывалась с использованием стратифицированного подхода Кокрана — Мантела — Хензеля, и AUC глюкокортикоидов анализировалась с помощью анализа ковариационной модели. Модели включали фиксированные эффекты и факторы стратификации для исходного значения, включая дозу пероральных глюкокортикоидов (<10 мг/день или ≥ 10 мг/день), группу лечения, визит (включая исследование для объединенного анализа), взаимодействие между лечением и визитом и факторы стратификации (оценка по SLEDAI-2K при скрининге [<10 баллов против ≥ 10 баллов] и результат теста на генную сигнатуру IFN типа 1 при скрининге [высокий против низкого]). Все значения P , 95% ДИ и стандартные ошибки основаны на этих моделях. Поскольку эти анализы не были частью официальной стратегии тестирования, все значения P являются номинальными. Недостающие данные были рассчитаны с использованием последнего наблюдения, перенесенного на первый визит с отсутствующими данными; последующие визиты с недостающими данными в расчет не брались.

8.4 Результаты

8.4.1 Демографические данные пациентов и клинические характеристики

[0187] В 2 исследованиях TULIP 726 пациентов были рандомизированы на получение анифролумаба в дозе 300 мг ($n=360$ [180 пациентов в каждом исследовании]) или плацебо ($n=366$ [184 и 182 пациента в TULIP-1 и TULIP-2, соответственно]). Большинство пациентов 595/726 (82%) на исходном уровне получали пероральные глюкокортикоиды (преднизон или его эквивалент), из них 375 получали ≥ 10 мг/день ($n=190$, анифролумаб; $n=185$ плацебо), средняя суточная доза 15,2 мг для обеих групп лечения. Демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики были сопоставимы между группами лечения пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в объединенных исследованиях TULIP (**Таблица 8-1**).

Таблица 8-1: Демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики пациентов, получающих

	Пациенты с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне (n=375)			
Исходная характеристика	Плацебо (n=185)	Анифролума б (n=190)	Ответившие на терапию глюкокортик оидами ^a (n = 155)	Не ответившие на терапию глюкокортикоида ми ^a (n=220)
Возраст, среднее значение (СО), лет	39,0 (11,15)	39,7 (11,62)	40,2 (11,54)	38,7 (11,25)
Женщины, n (%)	170 (91,9)	172 (90,5)	140 (90,3)	202 (91,8)
Раса, n (%)				
Белый	131 (70,8)	116 (61,1)	101 (65,2)	146 (66,4)
Черный или афроамериканец	19 (10,3)	27 (14,2)	15 (9,7)	31 (14,1)
Азиат	15 (8,1)	23 (12,1)	19 (12,3)	19 (8,6)
Коренной житель Гавайских островов или других тихоокеанских островов Островитянин	0	0	0	0
Американский индеец или коренной житель Аляски	0	0	0	0
Другое	17 (9,2)	20 (10,5)	17 (11,0)	20 (9,1)
Этническая группа, n (%)				
Испанец или латиноамериканец	45 (24,3)	49 (25,8)	40 (25,8)	54 (24,5)
Высокий уровень IFNGS при скрининге, n (%)	160 (86,5)	168 (88,4)	134 (86,5)	194 (88,2)

Время от постановки диагноза СКВ до рандомизации, медиана (диапазон), месяцев	83,0 (4–494)	97,0 (6–493)	84,0 (6–450)	88,0 (4–494)
BILAG-2004				
≥1 А, n (%)	87 (47,0)	98 (51,6)	80 (51,6)	105 (47,7)
Отсутствие ответа по части А и ≥2 баллов в части В, n (%)	82 (44,3)	81 (42,6)	68 (43,9)	95 (43,2)
Отсутствие ответа по части А и <2 баллов в части В, n (%)	16 (8,6)	11 (5,8)	7 (4,5)	20 (9,1)
Оценка по SLEDAI- 2К, среднее значение (СО)	11,9 (3,99)	11,6 (3,74)	11,2 (3,21)	12,2 (4,21)
< 10, n (%)	44 (23,8)	53 (27,9)	44 (28,4)	53 (24,1)
≥10, n (%)	141 (76,2)	137 (72,1)	111 (71,6)	167 (75,9)
Оценка PGA, среднее значение (СО)	1,91 (0,36)	1,84 (0,44)	1,80 (0,43)	1,93 (0,37)
Оценка активности CLASI, среднее значение (СО)	8,0 (6,44)	9,6 (8,54)	9,5 (7,68)	8,4 (7,55)
<10, n (%)	126 (68,1)	121 (63,7)	94 (60,6)	153 (69,5)
≥10, n (%)	69 (36,3)	59 (31,9)	61 (39,4)	67 (30,5)
0, n (%)	12 (6,5)	7 (3,7)	8 (5,2)	11 (5,0)
>0, n (%)	173 (93,5)	183 (96,3)	147 (94,8)	209 (95,0)
Общий показатель по SDI, среднее значение (СО)	0,5 (0,80)	0,6 (1,00)	0,5 (0,94)	0,6 (0,89)
Число опухших суставов, среднее значение (СО)	7,3 (5,93)	6,2 (5,33)	6,1 (4,93)	7,3 (6,07)

Число болезненных суставов, среднее значение (СО)	10,7 (7,65)	10,0 (7,49)	10,3 (7,29)	10,4 (7,78)
Применение пероральных глюкокортикоидов^b				
Среднее значение (СО)	15,21 (7,52)	15,21 (10,44)	13,49 (5,87)	16,42 (10,67)
Глюкокортикоид ≥ 10 мг/день, n (%)	185 (100)	190 (100)	155 (100)	220 (100)
Только пероральный глюкокортикоид, n (%)	28 (15,1)	42 (22,1)	29 (18,7)	41 (18,6)
Только пероральный глюкокортикоид, среднее значение (СО)	15,71 (7,29)	13,69 (5,16)	12,50 (4,53)	15,91 (6,75)
Пероральный глюкокортикоид с противомаларийным и препаратами и/или иммунодепрессантами, n (%)	157 (84,9)	148 (77,9)	126 (81,3)	179 (81,4)
Среднее значение (СО)	15,12 (7,58)	15,64 (11,49)	13,72 (6,12)	16,54 (11,40)
Время приема глюкокортикоидов до рандомизации, медиана (диапазон), мес.	5,16 (0–398)	4,83 (0–310)	4,90 (0–198)	5,14 (0–398)
Показатели жизненно важных функций, среднее значение (СО)				

Диастолическое артериальное давление в положении сидя, мм рт. ст.	74,68 (9,64)	74,56 (8,945)	75,20 (9,17)	74,21 (9,37)
Систолическое артериальное давление в положении сидя, мм рт.ст.	119,27 (13,84)	118,72 (13,13)	119,33 (12,84)	118,75 (13,92)
Частота сердечных сокращений, уд/мин	75,50 (10,94)	75,71 (11,68)	74,17 (10,99)	76,62 (11,44)
Лабораторные параметры, среднее значение (СО)				
Масса, кг	70,46 (16,62)	71,79 (18,93)	69,69 (16,78)	72,15 (18,48)
ИМТ, кг/м ²	26,31 (5,82)	27,25 (6,63)	26,61 (5,93)	26,91 (6,49)
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	4,77 (0,76)	4,85 (1,05)	4,87 (1,04)	4,78 (0,81)
Уровень общего холестерина, ммоль/л	5,01 (1,12)	4,98 (1,12)	4,95 (1,11)	5,03 (1,12)
ЛПВП, ммоль/л	1,48 (0,42)	1,52 (0,49)	1,52 (0,45)	1,48 (0,46)
ЛПНП, ммоль/л	2,83 (0,92)	2,73 (0,88)	2,71 (0,87)	2,83 (0,92)
Триглицериды, ммоль/л	1,51 (0,72)	1,57 (0,85)	1,54 (0,84)	1,55 (0,75)
Гематокрит	0,38 (-0,05)	0,38 (-0,05)	0,39 (0,04)	0,38 (-0,05)
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,27 (0,50)	4,23 (0,51)	4,31 (0,49)	4,21 (0,51)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,17 (2,58)	5,81 (2,48)	5,73 (2,26)	6,16 (2,70)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,28 (0,68)	1,26 (0,73)	1,29 (0,68)	1,26 (0,72)
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,45 (2,28)	4,10 (2,04)	3,98 (1,85)	4,47 (2,34)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	258,67 (86,14)	240,59 (80,12)	242,17 (79,41)	254,68 (86,11)

BILAG-2004 — Британская группа по изучению системной красной волчанки-2004; ИМТ — индекс массы тела; CLASI — индекс распространенности и тяжести кожной формы

красной волчанки; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; IFNGS — интерфероновая генная сигнатура; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; PGA — общая оценка врачом; СО — стандартное отклонение; SDI — индекс степени поражения Международной организации сотрудничества клиник по лечению системной волчанки/Американской коллегии ревматологов; СКВ — системная красная волчанка; SLEDAI-2K — Индекс активности заболевания при СКВ, 2000.

^aУстойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне. ^b Пероральный глюкокортикоид включает преднизон или его эквивалент.

[0188] Независимо от распределения по группам лечения, среди пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне, на неделе 52 было 155 пациентов, классифицированных как отвечающие на терапию глюкокортикоидами, и 220 как не отвечающие на терапию глюкокортикоидами. Демографические данные и клинические характеристики пациентов также были схожими в группах, ответивших на терапию глюкокортикоидами, и в группах, не ответивших на терапию глюкокортикоидами, хотя большая часть пациентов чернокожих/афроамериканцев были не ответившими на глюкокортикоиды, а у не ответивших на глюкокортикоиды была более высокая средняя суточная доза глюкокортикоидов на исходном уровне по сравнению с ответившими на лечение (Таблица 8-1).

8.4.2 Исходы для пациентов с устойчивым ответом на снижение уровня глюкокортикоидов, по сравнению с не ответившими на терапию

[0189] Средняя кумулятивная доза глюкокортикоидов в течение 52 недель лечения была на 44% ниже среди пациентов, ответивших на снижение дозы глюкокортикоидов, по сравнению с не ответившими (среднее [COC] AUC на 52 неделе: 2808,2 [76,0] мг против 5025,9 [231,7] мг) (Фиг. 2). В группе пациентов с устойчивым ответом на снижение дозы глюкокортикоидов было больше пациентов с клинически значимыми улучшениями показателей по FACIT-F, PCS SF-36 и MCS SF-36 (все $P < 0,001$) по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию (Фиг. 3А-С).

[0190] В ходе 52-недельных исследований процент пациентов с ≥ 1 НЯ составил 90,3% (140/155) пациентов с устойчивым ответом на снижение дозы глюкокортикоидов, и 83,2% (183/220) пациентов, не ответивших на терапию. Частота серьезных НЯ составила 16,8% (26/155) у пациентов с устойчивым ответом на снижение дозы глюкокортикоидов, и 28,2% (62/220) у пациентов, не ответивших на терапию (Таблица 8-2). Из серьезных НЯ чаще всего сообщалось о серьезных инфекциях, включая пневмонию, возникавших у 5,8%

(9/155) пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, и 13,2% (29/220) пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами, а ухудшение СКВ было зарегистрировано у 2,6% (4/155) пациентов, ответивших на снижение дозы глюкокортикоидов, и 5% (11/220) тех, кто не ответил на терапию (**Таблица 8-2**). Сердечно-сосудистые НЯ были зарегистрированы у 12,3% (19/155) и 11,4% (25/220) пациентов, ответивших на снижение дозы глюкокортикоидов, и не ответивших на терапию глюкокортикоидами, соответственно (**Таблица 8-3**). Гипертензия была наиболее частым сердечно-сосудистым НЯ, зарегистрированным как у ответивших, так и у неответивших на лечение пациентов.

Таблица 8-2: СНЯ во время лечения в результате устойчивого ответа на снижение дозы глюкокортикоидов в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Пациенты, получавшие глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне (n=375)	
СНЯ, n (%)	Пациенты, ответившие на устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов^a (n=155)	Пациенты, не ответившие на устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов^a (n=220)
Пациенты с любым СНЯ	26 (16,8)	62 (28,2)
Системная красная волчанка	4 (2,6)	11 (5,0)
Пневмония	2 (1,3)	12 (5,5)
Грипп	2 (1,3)	0
Опоясывающий герпес	1 (0,6)	2 (0,9)
Ишемическая болезнь сердца	1 (0,6)	1 (0,5)
Волчаночный нефрит	1 (0,6)	1 (0,5)
Остеонекроз	1 (0,6)	1 (0,5)
Легочная эмболия	1 (0,6)	1 (0,5)
Аборт самопроизвольный	1 (0,6)	0
Острый коронарный синдром	1 (0,6)	0
Артрит	1 (0,6)	0

Дисплазия шейки матки	1 (0,6)	0
Боль в груди	1 (0,6)	0
Холелитиаз	1 (0,6)	0
Одышка	1 (0,6)	0
Рожа	1 (0,6)	0
Перелом костей лица	1 (0,6)	0
Опоясывающий герпес диссеминированный	1 (0,6)	0
Менингит, вызванный вирусом опоясывающего герпеса-	1 (0,6)	0
Перелом плечевой кости	1 (0,6)	0
Реакции гиперчувствительности	1 (0,6)	0
Ущемленная грыжа	1 (0,6)	0
Стеноз пищевода	1 (0,6)	0
Плевральный выпот	1 (0,6)	0
Пневмония стафилококковая	1 (0,6)	0
Постгерпетическая невралгия	1 (0,6)	0
Нарушение функции почек	1 (0,6)	0
Разрыв сухожилия	1 (0,6)	0
Тендосиновит	1 (0,6)	0
Перелом верхней конечности	1 (0,6)	0
Уросепсис	1 (0,6)	0
Крапивница	1 (0,6)	0
Опущение матки	1 (0,6)	0
Желудочковая аритмия	1 (0,6)	0
Острое поражение почек	0	3 (1,4)
Пиелонефрит	0	3 (1,4)
НЕКОДИРОВАННЫЙ	0	2 (0,9)

Острая дыхательная недостаточность	0	2 (0,9)
Астма	0	2 (0,9)
Бронхит	0	2 (0,9)
Синкопе	0	2 (0,9)
Инфекция мочевыводящих путей	0	2 (0,9)
Абсцесс	0	1 (0,5)
Абсцесс конечности	0	1 (0,5)
Анемия	0	1 (0,5)
Мерцательная аритмия	0	1 (0,5)
В-клеточная лимфома	0	1 (0,5)
Сердечная недостаточность	0	1 (0,5)
Целлюлит	0	1 (0,5)
Хроническая болезнь почек	0	1 (0,5)
Колит	0	1 (0,5)
Конверсионное расстройство	0	1 (0,5)
Лихорадка Денге	0	1 (0,5)
Гипертрофия эндометрия	0	1 (0,5)
Падение	0	1 (0,5)
Гастроэнтерит	0	1 (0,5)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	0	1 (0,5)
Генитальный герпес	0	1 (0,5)
Гемангиома печени	0	1 (0,5)
Геморроидальное кровотечение	0	1 (0,5)
Гидронефроз	0	1 (0,5)
Гиперкальциемия	0	1 (0,5)
Гипестезия	0	1 (0,5)
Гипотензия	0	1 (0,5)

Железодефицитная анемия	0	1 (0,5)
Инфекция толстой кишки	0	1 (0,5)
Злокачественная гипертензия	0	1 (0,5)
Вирусный менингит	0	1 (0,5)
Скелетно-мышечная боль в груди	0	1 (0,5)
Миастения гравис	0	1 (0,5)
Инфаркт миокарда	0	1 (0,5)
Нефролитиаз	0	1 (0,5)
Нейтропения	0	1 (0,5)
Несердечная боль в груди	0	1 (0,5)
Боль	0	1 (0,5)
Воспалительные заболевания органов малого таза	0	1 (0,5)
Паратонзиллярный абсцесс	0	1 (0,5)
Пневмония бактериальная	0	1 (0,5)
Постпроцедурное осложнение	0	1 (0,5)
Послеоперационная раневая инфекция	0	1 (0,5)
Легочное альвеолярное кровотечение	0	1 (0,5)
Пиелонефрит острый	0	1 (0,5)
Почечная недостаточность	0	1 (0,5)
Нарушение дыхания	0	1 (0,5)
Сепсис	0	1 (0,5)
Септический шок	0	1 (0,5)

Компрессионный перелом позвоночника	0	1 (0,5)
Стеноз позвоночного канала	0	1 (0,5)
Стрептококковая инфекция мочевыводящих путей	0	1 (0,5)
Суправентрикулярная тахикардия	0	1 (0,5)
Отек лица	0	1 (0,5)
Синовиальная киста	0	1 (0,5)
Травматический перелом	0	1 (0,5)
Язвенный кератит	0	1 (0,5)
Рак матки	0	1 (0,5)
Маточно-влагалищный пролапс	0	1 (0,5)
Венозный тромбоз конечности	0	1 (0,5)
Раневая инфекция стафилококковая	0	1 (0,5)

СНЯ — серьезное нежелательное явление. ^aУстойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

[0191] На неделе 40, когда требовалось, чтобы доза глюкокортикоидов была стабильной, у пациентов с устойчивым ответом на снижение дозы глюкокортикоидов, было более низкое систолическое и диастолическое артериальное давление в положении сидя по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию ($P=0,023$ и $P<0,001$, соответственно); различия в диастолическом ($P=0,010$), но не в систолическом ($P=0,381$) артериальном давлении в положении сидя сохранялись на неделе 52 (**Таблица 8-4**). В ходе 52-недельных исследований меньшее количество пациентов с устойчивым ответом на снижение уровня глюкокортикоидов, по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию, начали прием новых дополнительных препаратов для коррекции артериального давления (7,5% [11/155] против 15,9% [35/220]) ($P=0,029$).

Таблица 8-3: Сердечно-сосудистые НЯ во время лечения в результате устойчивого ответа на снижение дозы глюкокортикоидов в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Пациенты, получавшие глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне (n=375)	
НЯ, n (%)	Результаты для пациентов с устойчивым ответом на снижение уровня глюкокортикоидов, по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию^a (n=155)	Пациенты, не ответившие на устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов^a (n=220)
Пациенты с любым НЯ	19 (12,3)	25 (11,4)
Гипертензия	5 (3,2)	10 (4,5)
Эссенциальная гипертензия	1 (0,6)	0
Гипотензия	0	1 (0,5)
Тромбоз	0	1 (0,5)
Вазодилатация	0	1 (0,5)
Венозный тромбоз конечности	0	1 (0,5)
Ощущение сердцебиения	1 (0,6)	2 (0,9)
Ишемическая болезнь сердца	1 (0,6)	1 (0,5)
Синусовая брадикардия	1 (0,6)	1 (0,5)
Острый коронарный синдром	1 (0,6)	0
Брадикардия	1 (0,6)	0
Блокада правой ножки пучка Гиса	1 (0,6)	0
Расширение левого желудочка	1 (0,6)	0
Желудочковая аритмия	1 (0,6)	0

Суправентрикулярная тахикардия	0	2 (0,9)
Тахикардия	0	2 (0,9)
Мерцательная аритмия	0	1 (0,5)
Сердечная недостаточность	0	1 (0,5)
Кардиомиопатия	0	1 (0,5)
Инфаркт миокарда	0	1 (0,5)
Синкопе	0	4 (1,8)

НЯ — нежелательное явление. ^aУстойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

[0192] Средние изменения массы, ИМТ, уровня глюкозы натощак, холестерина и лабораторных гематологических показателей показаны в **Таблице 8-5**. На неделе 52 средние изменения в целом были одинаковыми у пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, и у пациентов, не ответивших на терапию. В обеих группах наблюдалось умеренное увеличение массы тела и ИМТ с исходного уровня до недели 52. У пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, также наблюдалось умеренное снижение уровня триглицеридов на неделе 52 по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию, у которых не было изменений (**Таблица 8-5**).

Таблица 8-4: Изменение артериального давления и частоты пульса на неделе 40 и неделе 52 в результате устойчивого ответа на снижение дозы глюкокортикоидов в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Пациенты, получавшие глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне (n=375)	
	Пациенты, ответившие на устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов ^a (n=155)	Пациенты, не ответившие на устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов ^a (n=220)
Систолическое, артериальное давление в положении сидя, мм рт.ст.		
Исходный уровень, среднее значение	119,3 (12,8)	118,8 (13,9)

(CO)		
Неделя 40, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	-2,3 (1,2)	0,9 (1,1)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	-3,2 (-5,9, -0,4)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,023	
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	-0,1 (1,2)	1,2 (1,2)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	-1,3 (-4,1, 1,6)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,381	
Диастолическое артериальное давление в положении сидя, мм рт.ст.		
Исходный уровень, среднее значение (CO)	75,2 (9,2)	74,2 (9,4)
Неделя 40, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	-2,4 (0,8)	1,0 (0,8)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	-3,4 (-5,3, -1,5)	
Номинальное значение <i>P</i>	<0,001	
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	-1,2 (0,8)	1,6 (0,8)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	-2,7 (-4,8, -0,7)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,010	
Частота пульса, уд/мин		
Исходный уровень, среднее значение (CO)	74,2 (11,0)	76,6 (11,4)
Неделя 40, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	-1,1 (0,8)	0,7 (0,8)

Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	-1,8 (-3,8, 0,2)	
Номинальное значение P	0,080	
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	-1,6 (0,8)	-1,1 (0,8)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	-0,5 (-2,48, 1,47)	
Номинальное значение P	0,615	

ДИ — доверительный интервал; МНК — метод наименьших квадратов; СО — стандартное отклонение; СОС — стандартная ошибка среднего. ^aУстойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

Таблица 8-5: Изменения лабораторных показателей по сравнению с исходным уровнем на неделе 52 в результате устойчивого ответа на снижение дозы глюкокортикоидов в TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Пациенты, получавшие глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне (n=375)	
	Пациенты, ответившие на устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов^a (n=155)	Пациенты, не ответившие на устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов^a (n=220)
Среднее значение (СО)		
Средняя масса, кг (СО)		
Исходный уровень	69,7 (16,8)	72,2 (18,5)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	1,7 (6,6)	1,4 (5,3)
ИМТ, кг/м², среднее значение (СО)		
Исходный уровень	26,6 (5,9)	26,9 (6,5)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	0,6 (2,5)	0,5 (2,0)
Уровень глюкозы натощак,		

ммоль/л, среднее значение (СО)		
Исходный уровень	4,9 (1,0)	4,8 (0,8)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	0,1 (1,1)	0,0 (0,9)
Общий уровень холестерина, ммоль/л, среднее значение (СО)		
Исходный уровень	5,0 (1,1)	5,0 (1,1)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	-0,1 (0,8)	-0,0 (0,9)
ЛПВП, ммоль/л, среднее (СО)		
Исходный уровень	1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	-0,0 (0,3)	-0,0 (0,3)
ЛПНП, ммоль/л		
Исходный уровень	2,7 (0,9)	2,8 (0,9)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	-0,0 (0,7)	-0,0 (0,7)
Триглицериды		
Исходный уровень	1,5 (0,8)	1,6 (0,7)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	-0,1 (0,8)	0,0 (0,6)
Гематокрит		
Исходный уровень	0,4 (0,0)	0,4 (0,0)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	-0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Эритроциты, 10¹²/л		
Исходный уровень	4,3 (0,5)	4,2 (0,5)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	0,1 (0,3)	0,1 (0,4)
Лейкоциты, 10⁹/л		
Исходный уровень	5,7 (2,3)	6,2 (2,7)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	0,6 (2,3)	0,4 (2,7)
Лимфоциты, 10⁹/л		

Исходный уровень	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	0,2 (0,7)	0,1 (0,7)
Нейтрофилы, 10⁹/л		
Исходный уровень	4,0 (1,9)	4,5 (2,3)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	0,3 (2,1)	0,2 (2,5)
Тромбоциты, 10⁹/л		
Исходный уровень	242,2 (79,4)	254,7 (86,1)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем	19,2 (57,0)	9,5 (60,1)

ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СО — стандартное отклонение. ^aУстойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

8.4.3 Снижение дозы глюкокортикоидов

[0193] Демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики были сопоставимы между группами лечения у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне из объединенной когорты (Таблица 8-6).

Таблица 8-6: Демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики по группам лечения у пациентов, получавших глюкокортикоид ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Пациенты, получавшие глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне (n=375)	
Исходная характеристика	Плацебо (n=185)	Анифролумаб (n=190)
Возраст, среднее значение (СО), лет	39,0 (11,2)	39,7 (11,6)
Женщины, n (%)	170 (91,9)	172 (90,5)
Раса, n (%)		
Белый	131 (70,8)	116 (61,1)
Черный или афроамериканец	19 (10,3)	27 (14,2)
Азиат	15 (8,1)	23 (12,1)

Другое	17 (9,2)	20 (10,5)
Этническая группа, n (%)		
Испанец или латиноамериканец	45 (24,3)	49 (25,8)
Высокий уровень IFNGS при скрининге, n (%)	160 (86,5)	168 (88,4)
Время от постановки диагноза СКВ до рандомизации, медиана (диапазон), месяцев	83,0 (4–494)	97,0 (6–493)
BILAG-2004		
≥1 A, n (%)	87 (47,0)	98 (51,6)
Отсутствие ответа по части A и ≥2 баллов в части B, n (%)	82 (44,3)	81 (42,6)
Отсутствие ответа по части A и <2 баллов в части B, n (%)	16 (8,6)	11 (5,8)
Оценка по SLEDAI-2K, среднее значение (CO)	11,9 (4,0)	11,6 (3,7)
<10, n (%)	44 (23,8)	53 (27,9)
≥10, n (%)	141 (76,2)	137 (72,1)
Оценка PGA, среднее значение (CO)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)
Оценка активности CLASI, среднее значение (CO)	8,0 (6,4)	9,6 (8,5)
<10, n (%)	126 (68,1)	121 (63,7)
≥10, n (%)	59 (31,9)	69 (36,3)
0, n (%)	12 (6,5)	7 (3,7)
>0, n (%)	173 (93,5)	183 (96,3)
Общий показатель по SDI, среднее значение (CO)	0,5 (0,8)	0,6 (1,0)
Число опухших суставов, среднее значение (CO)	7,3 (5,9)	6,2 (5,3)
Число болезненных суставов, среднее значение (CO)	10,7 (7,7)	10,0 (7,5)
Применение перорального глюкокортикоида ^a		

Среднее значение (СО)	15,2 (7,5)	15,2 (10,4)
Пероральный глюкокортикоид ≥ 10 мг/день, n (%)	185 (100)	190 (100)
Только пероральный глюкокортикоид, n (%)	28 (15,1)	42 (22,1)
Только пероральный глюкокортикоид, среднее значение (СО)	15,7 (7,3)	13,7 (5,2)
Пероральный глюкокортикоид с противомалярийными препаратами и/или иммунодепрессантами, n (%)	157 (84,9)	148 (77,9)
Среднее значение (СО)	15,1 (7,6)	15,6 (11,5)
Время приема глюкокортикоидов до рандомизации, медиана (диапазон), месяцев	5,2 (0–398)	4,8 (0–310)
Показатели жизненно важных функций, среднее значение (СО)		
Систолическое артериальное давление в положении сидя, мм рт.ст.	119,3 (13,8)	118,7 (13,1)
Диастолическое артериальное давление в положении сидя, мм рт.ст.	74,7 (9,6)	74,6 (8,95)
Частота пульса, уд/мин	75,5 (10,9)	75,7 (11,7)
Лабораторные параметры, среднее значение (СО)		
Масса, кг	70,5 (16,6)	71,8 (18,9)
ИМТ, кг/м ²	26,3 (5,8)	27,3 (6,6)
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	4,8 (0,8)	4,9 (1,1)
Уровень общего холестерина, ммоль/л	5,0 (1,1)	5,0 (1,1)
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (0,4)	1,5 (0,5)
ЛПНП, ммоль/л	2,8 (0,9)	2,7 (0,9)

Триглицериды, ммоль/л	1,5 (0,7)	1,57 (0,9)
Гематокрит	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3 (0,5)	4,2 (0,5)
Лейкоциты, $10^9/л$	6,2 (2,6)	5,8 (2,5)
Лимфоциты, $10^9/л$	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Нейтрофилы, $10^9/л$	4,5 (2,3)	4,1 (2,0)
Тромбоциты, $10^9/л$	258,7 (86,1)	240,6 (80,1)

BILAG-2004 — Британская группа по изучению системной красной волчанки-2004; ИМТ — индекс массы тела; CLASI — индекс распространенности и тяжести кожной формы красной волчанки; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; IFNGS — интерфероновая генная сигнатура; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; PGA — общая оценка врачом; СО — стандартное отклонение; SDI — индекс степени поражения Международной организации сотрудничества клиник по лечению системной волчанки/Американской коллегии ревматологов; СКВ — системная красная волчанка; SLEDAI-2K — Индекс активности заболевания при СКВ, 2000. ^aПероральный глюкокортикоид включает преднизон или его эквивалент.

[0194] В предварительно определенных вторичных конечных точках исследований TULIP-1 и TULIP-2 в отношении устойчивого снижения дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день у пациентов, получавших дозу ≥ 10 мг/день на исходном уровне, больше пациентов в объединенном наборе данных, получавших анифролумаб, по сравнению с плацебо, достигли ответа на терапию глюкокортикоидами (50,5% [96/185] против 31,8% [59/185]) ($P < 0,001$). Используя более строгий порог снижения уровня глюкокортикоидов до ≤ 5 мг/день, большее количество пациентов также достигло устойчивого снижения дозы глюкокортикоидов до ≤ 5 мг/день с недели 40 по неделю 52 при приеме анифролумаба по сравнению с плацебо ($P = 0,003$) (**Фиг. 4А; Фиг. 4В**)

8.4.4 Изменение дозировки глюкокортикоидов во время исследования

[0195] Среднее по МНК (СО) процентное снижение суточной дозы глюкокортикоидов по сравнению с исходным уровнем составило -42,5% (4,5) среди пациентов в группе анифролумаба по сравнению с -27,7% (4,6) среди пациентов в группе плацебо (разница средних значений по МНК -14,8%, 95% ДИ от -27,17% до -2,42%, номинальное $P < 0,019$). У большего количества пациентов в группе анифролумаба, чем в группе плацебо, также наблюдалось более резкое устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов от исходного уровня между неделями 40 и 52, включая устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов $\geq 25\%$ ($P < 0,001$), $\geq 50\%$ ($P = 0,001$), $\geq 75\%$ ($P = 0,06$) и $\geq 90\%$ ($P = 0,09$) (**Таблица 8-7**). Шесть пациентов в группе анифролумаба и 5 пациентов в группе плацебо, достигшие пероральной

дозы глюкокортикоидов $\leq 7,5$ мг/день на неделе 40, увеличили дозу до $>7,5$ мг/день после недели 40.

Таблица 8-7: Изменение дозировки глюкокортикоидов по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

Изменение дозировки по процентному снижению	Плацебо (n=185)	Анифролумаб (n=190)
Снижение уровня глюкокортикоидов $\geq 90\%$ на неделе 52, n (%)	7 (3,6)	17 (9,0)
Разница в частоте ответов (95% ДИ)	5,4 (−0,8, 11,6)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,09	
Снижение уровня глюкокортикоидов $\geq 75\%$ на неделе 52, n (%)	23 (12,3)	38 (20,0)
Разница в частоте ответов (95% ДИ)	7,7 (−0,2, 15,6)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,06	
Снижение уровня глюкокортикоидов $\geq 50\%$ на неделе 52, n (%)	43 (23,2)	73 (38,4)
Разница в частоте ответов (95% ДИ)	15,2 (5,9, 24,5)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,001	
Снижение уровня глюкокортикоидов $\geq 25\%$ на неделе 52, n (%)	59 (31,8)	96 (50,5)
Разница в частоте ответов (95% ДИ)	18,7 (8,9, 28,4)	
Номинальное значение <i>P</i>	<0,001	

ДИ — доверительный интервал; IFNGS — интерфероновая генная сигнатура; SLEDAI-2K — Индекс активности заболевания при системной красной волчанке 2000.

Разницу в частоте ответов рассчитывали с использованием стратифицированного подхода Кокрана — Мантела — Хензеля с использованием стратификационных факторов: оценка по SLEDAI-2K при скрининге (<10 баллов против ≥ 10 баллов) и результат теста на IFNGS типа I при скрининге (высокий или низкий). В объединенный анализ для исследования добавляется дополнительный фактор стратификации (TULIP-1 против TULIP-2).

[0196] Средняя кумулятивная доза глюкокортикоидов в течение 52 недель лечения была на 8% ниже в группе анифролумаба по сравнению с группой плацебо (среднее [CO] AUC на неделе 52: 3947,1 [3655,5] мг против 4275,8 [1859,0] мг) и на 44% ниже среди пациентов с ответом на глюкокортикоиды по сравнению с пациентами, не ответившими на

глюкокортикоиды (среднее [CO] AUC на неделе 52: 2808,2 [945,9] мг против 5025,9 [3436,6] мг) (Фиг. 4C, Фиг. 4D).

[0197] Среднее по МНК (COC) процентное снижение суточной дозы глюкокортикоидов по сравнению с исходным уровнем на неделе 52 составило –42,5% (4,5) среди пациентов в группе анифлумаба по сравнению с –27,7% (4,7) среди пациентов в группе плацебо (разница средних значений по МНК –14,8%, 95% ДИ –27,17%, –2,42%, $P=0,021$). У большего числа пациентов в группе анифлумаба, чем в группе плацебо, также наблюдалось более строгое устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов по сравнению с исходным уровнем между неделями 40 и 52, включая устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов на $\geq 25\%$ ($P<0,001$), $\geq 50\%$ ($P=0,001$), $\geq 75\%$ ($P=0,057$), и $\geq 90\%$ ($P=0,086$) (Таблица 8-8).

Таблица 8-8: Устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов по сравнению с исходным уровнем между неделями 40 и 52 в зависимости от группы лечения у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Пациенты, получавшие глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне (n=375)	
Изменение дозировки по процентному снижению	Плацебо (n=185)	Анифлумаб (n=190)
Снижение уровня глюкокортикоидов $\geq 90\%$ на неделе 52, n (%)	7 (3,6)	17 (9,0)
Разница в частоте ответов (95% ДИ)	5,4 (–0,8, 11,6)	
Номинальное значение P	0,086	
Снижение уровня глюкокортикоидов $\geq 75\%$ на неделе 52, n (%)	23 (12,3)	38 (20,0)
Разница в частоте ответов (95% ДИ)	7,7 (–0,2, 15,6)	
Номинальное значение P	0,057	
Снижение уровня глюкокортикоидов $\geq 50\%$ на неделе 52, n (%)	43 (23,2)	73 (38,4)

Разница в частоте ответов (95% ДИ)	15,2 (5,9, 24,5)	
Номинальное значение P	0,001	
Снижение уровня глюкокортикоидов $\geq 25\%$ на неделе 52, n (%)	59 (31,8)	96 (50,5)
Разница в частоте ответов (95% ДИ)	18,7 (8,9, 28,4)	
Номинальное значение P	<0,001	

ДИ — доверительный интервал; IFNGS — интерфероновая генная сигнатура; SLEDAI-2K — Индекс активности заболевания при системной красной волчанке 2000. Разница в частоте ответов, 95% ДИ и номинальные значения P были рассчитаны с использованием стратифицированного подхода Кокрана — Мантела — Хензеля.

8.4.5 PRO

[0198] Баллы по FACIT-F, PCS SF-36 и MCS SF-36 были одинаковыми для групп лечения, а также для групп пациентов, отвечающих и не отвечающих на терапию глюкокортикоидами на исходном уровне (Таблица 8-9). Лечение анифролумабом по сравнению с плацебо привело к увеличению числа пациентов с номинально значимым улучшением показателей MCS SF-36 ($P=0,03$), но не показателей PCS SF-36 или FACIT-F (Фиг. 6A-C). В группе пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, было больше пациентов с номинально значимыми улучшениями по всем PRO (все $P<0,001$) по сравнению с группой, не ответившей на лечение (Фиг. 62D-F).

Таблица 8-9: Исходные показатели PRO у пациентов, получавших глюкокортикоид ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

PRO	Плацебо (n=185)	Анифролумаб (n=190)	Отвечившие на терапию глюкокортикоидами ^a (n = 155)	Не ответившие на терапию глюкокортикоидами ^a (n=220)
FACIT-F				
N	179	178	152	205
Среднее значение (CO)	26,05 (12,06)	26,87 (12,20)	28,49 (12,18)	24,96 (11,89)

SF-36				
PCS				
N	177	179	153	203
Среднее значение (CO)	36,96 (9,16)	37,76 (9,29)	39,51 (9,15)	35,74 (8,97)
MCS				
SF-36				
N	177	179	153	203
Среднее значение (CO)	43,76 (11,69)	44,09 (11,69)	43,75 (11,39)	44,06 (11,92)

FACIT-F — Функциональная оценка терапии хронических заболеваний — утомляемость; MCS, показатель психологического компонента; PCS — показатель физического компонента; PRO, результат, сообщаемый пациентом; CO — стандартное отклонение; SF-36 — Краткий опросник по качеству жизни из 36 пунктов.

^aОтвет на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

8.4.6 Связь между пациентами с ответом на терапию глюкокортикоидами и ответом по BICLA

[0199] Из пациентов в группе анифролумаба, достигших ответа по BICLA, 80,1% (72/89) имели устойчивый ответ на снижение дозы глюкокортикоидов (ответ на терапию глюкокортикоидами) по сравнению с 74,1% (43/58) пациентов в группе плацебо, у которых был достигнут ответ по BICLA. Таким образом, лечение анифролумабом привело к тому, что 37,8% (72/190) пациентов достигли как ответа по BICLA, так и ответа на терапию глюкокортикоидами на неделе 52 по сравнению с 23,2% (43/185) пациентов, получавших плацебо.

[0200] В общей сложности 46,8% (89/190) пациентов, получавших анифролумаб и получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне, достигли ответа по BICLA на неделе 52 по сравнению с 31,4% (58/185) пациентов, получавших плацебо (**Фиг. 5, Фиг. 7**). У значительной части пациентов, ответивших по BICLA, также удалось добиться устойчивого ответа на снижение дозы глюкокортикоидов (80,9% [72/89] при введении анифролумаба и 74,1% [43/58] при введении плацебо). Таким образом, при лечении анифролумабом 37,8% (72/190) пациентов достигли сочетания ответа по BICLA и

устойчивого ответа на снижение дозы глюкокортикоидов на неделе 52 по сравнению с 23,3% (43/185) пациентов, получавших плацебо (разница 14,6%, 95% ДИ 5,3%, 23,9%, $P=0,002$) (Фиг.5, Фиг.7).

8.4.7 Изменения клинических и лабораторных показателей

8.4.7.1 Показатели жизненно важных функций

[0201] Среднее исходное систолическое и диастолическое артериальное давление в положении сидя и частота сердечных сокращений были ниже на неделе 40, когда требовалось, чтобы доза глюкокортикоидов была стабильной, при лечении анифролумабом по сравнению с плацебо (все номинальные $P<0,05$); на неделе 52 различия в лечении между группами существенно не различались (Таблица 8-10). Аналогичным образом, на неделе 40 у пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, было более низкое систолическое и диастолическое артериальное давление в положении сидя по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию ($P=0,02$ и $P<0,001$, соответственно); различия в диастолическом ($P=0,01$), но не в систолическом ($P=0,38$) артериальном давлении в положении сидя сохранялись на неделе 52. Различия в частоте сердечных сокращений между пациентами, ответившими и пациентами, не ответившими на терапию глюкокортикоидами, не достигли номинальной значимости на неделе 40 или неделе 52 (Таблица 8-10). Использование дополнительных лекарственных средств для коррекции артериального давления, начатое во время лечения пациентов в группе анифролумаба, составило 6,3% (12/190) и 18,4% (34/185) в группе плацебо; 7,1% (11/155) пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, и 15,9% (35/220) пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами, начали принимать новые лекарственные средства для коррекции артериального давления во время исследования (Таблица 8-11).

Таблица 8-10: Изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений на неделе 40 и неделе 52 у пациентов, получавших глюкокортикоид ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Плацебо (n=185)	Анифролум аб (n=190)	Отвeтвивши е на терапию глюкокорти коидами^a (n = 155)	Не отвeтвившие на терапию глюкокортик оидами^a (n = 220)
Систолическое, артериальное давление в положении сидя, мм рт.ст.				
Исходный уровень, среднее значение (CO)	119,27 (13,835)	118,72 (13,134)	119,33 (12,84)	118,75 (13,92)

Неделя 40, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	1,18 (1,143)	-2,16 (1,115)	-2,26 (1,159)	0,93 (1,106)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	-3,34 (-6,08, -0,60)		-3,19 (-5,94, -0,44)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,017		0,023	
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	1,47 (1,168)	-0,17 (1,142)	-0,05 (1,160)	1,22 (1,155)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	-1,64 (-4,47, 1,19)		-1,27 (-4,10, 1,57)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,255		0,381	
Диастолическое артериальное давление в положении сидя, мм рт.ст.				
Исходный уровень, среднее значение (CO)	74,68 (9,644)	74,56 (8,947)	75,20 (9,17)	74,21 (9,37)
Неделя 40, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	0,49 (0,788)	-1,72 (0,768)	-2,42 (0,785)	0,99 (0,760)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	-2,22 (-4,11, -0,32)		-3,41 (-5,29, -1,53)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,022		<0,001	
Неделя 52, изменение	0,90 (0,846)	-0,45 (0,826)	-1,17 (0,832)	1,55 (0,832)

по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)				
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	−1,36 (−3,44, 0,72)		−2,72 (−4,80, −0,65)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,200		0,010	
Частота сердечных сокращений, уд/мин				
Исходный уровень, среднее значение (CO)	75,50 (10,938)	75,71 (11,678)	74,17 (10,99)	76,62 (11,44)
Неделя 40, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	0,97 (0,829)	−1,18 (0,811)	−1,08 (0,842)	0,71 (0,805)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	−2,16 (−4,14, −0,18)		−1,78 (−3,78, 0,21)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,033		0,080	
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	−0,47 (0,819)	−2,15 (0,803)	−1,62 (0,816)	−1,11 (0,813)
Разница, среднее значение по МНК (95% ДИ)	−1,68 (−3,64, 0,28)		−0,50 (−2,48, 1,47)	
Номинальное значение <i>P</i>	0,092		0,615	

МНК —метод наименьших квадратов; *СО* — стандартное отклонение; *СОС* — стандартная ошибка среднего.

^aОтвет на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$

мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

Таблица 8-11 - Лекарственные средства для коррекции артериального давления, принимаемые во время лечения

Лекарственные средства, n (%)	Плацебо (n=185)	Анифролум аб (n=190)	Ответившие на терапию глюкокортикоидами^а (n=155)	Не ответившие на терапию глюкокортикоидами^а (n=220)
Пациенты, принимающие любые лекарственные средства	34 (18,4)	12 (6,3)	11 (7,1)	35 (15,9)
Агенты, действующие на ренин-ангиотензиновую систему	21 (11,4)	5 (2,6)	6 (3,9)	20 (9,1)
Каптоприл	1 (0,5)	2 (1,1)	2 (1,3)	1 (0,5)
Эналаприл	4 (2,2)	2 (1,1)	1 (0,6)	5 (2,3)
Лизиноприл	4 (2,2)	0	1 (0,6)	3 (1,4)
Рамиприл	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (0,9)
Валсартан	2 (1,1)	0	1 (0,6)	1 (0,5)
Лозартан	5 (2,7)	1 (0,5)	0	6 (2,7)
Периндоприл	2 (1,1)	0	0	2 (0,9)
Амлодипин; валсартан	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Каптоприл; гидрохлоротиазид	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Эналаприла малеат; гидрохлоротиазид	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)

Олмесартан	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Олмесартан медоксомил	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Телмисартан	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Бета-блокаторы	12 (6,5)	2 (1,1)	5 (3,2)	9 (4,1)
Метопролол	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)	3 (1,4)
Бисопролол	3 (1,6)	0	1 (0,6)	2 (0,9)
Лабеталол	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Метопролола сукцинат	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Пропранолол	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Карведилол	2 (1,1)	0	0	2 (0,9)
Метопролола тартрат	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Небиволола гидрохлорид	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Блокаторы кальциевых каналов	9 (4,9)	4 (2,1)	3 (1,9)	10 (4,5)
Амлодипина безилат; индапамид	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Нифедипин	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Верапамил	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Амлодипин	6 (3,2)	1 (0,5)	0	7 (3,2)
Амлодипина безилат	2 (1,1)	0	0	2 (0,9)
Фелодипин	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Диуретики	12 (6,5)	4 (2,1)	1 (0,6)	15 (6,8)
Спиронолактон	3 (1,6)	1 (0,5)	1 (0,6)	3 (1,4)
Фуросемид	5 (2,7)	3 (1,6)	0	8 (3,6)
Гидрохлоротиазид	2 (1,1)	1 (0,5)	0	3 (1,4)
Хлорталидон	2 (1,1)	0	0	2 (0,9)
Амилорид	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)

Гидрохлоротиазид ; триамтерен	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Индапамид	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Антигипертонические агенты	3 (1,6)	0	1 (0,6)	2 (0,9)
Клонидин	2 (1,1)	0	1 (0,6)	1 (0,5)
Моксонидин	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)

^aОтвет на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

8.4.7.1.1 Лабораторные значения

[0202] Средние изменения по МНК массы, ИМТ, уровня глюкозы натощак, уровня холестерина и лабораторных показателей крови представлены в **Таблице 8-12**. Средние изменения по МНК на неделе 24 и неделе 52 в целом были одинаковыми между группами лечения, и между пациентами ответившими и не ответившими на терапию глюкокортикоидами. Следует отметить, что лечение анифролумабом и ответ на терапию глюкокортикоидами привели к увеличению массы тела и ИМТ по сравнению с исходным уровнем на неделях 24 и 52. Таблицы изменений для ИМТ показаны в **Таблице 8-13**. Кроме того, лечение анифролумабом приводило к увеличению лабораторных показателей крови (количества эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов) по сравнению с плацебо, тогда как у пациентов в группе плацебо наблюдалось среднее снижение по сравнению с исходным уровнем или стабильные значения.

Таблица 8-12: Изменения лабораторных показателей по сравнению с исходным уровнем на 24 и 52 неделе у пациентов, получавших глюкокортикоид в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Плацебо (n=185)	Анифролум аб (n=190)	Ответившие на терапию глюкокорти коидами^a (n=155)	Не ответившие на терапию глюкокортик оидами^a (n=220)
Масса, кг				
Исходный уровень, среднее значение	70,46 (16,62)	71,79 (18,93)	69,69 (16,78)	72,15 (18,48)

(CO)				
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	1,23 (4,47)	1,72 (4,36)	1,79 (4,57)	1,21 (4,27)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	0,84 (6,27)	2,25 (5,59)	1,70 (6,55)	1,44 (5,29)
ИМТ, кг/м²				
Исходный уровень, среднее значение (CO)	26,31 (5,82)	27,25 (6,63)	26,61 (5,93)	26,91 (6,49)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	0,46 (1,67)	0,66 (1,66)	0,68 (1,76)	0,47 (1,58)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	0,30 (2,41)	0,85 (2,11)	0,64 (2,54)	0,53 (1,96)
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л				
Исходный уровень, среднее значение (CO)	4,77 (0,76)	4,85 (1,05)	4,87 (1,04)	4,78 (0,81)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по	0,21 (0,87)	0,01 (0,99)	0,09 (1,02)	0,12 (0,84)

МНК (СОС)				
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	0,14 (1,05)	0,02 (0,96)	0,10 (1,07)	0,04 (0,92)
Уровень общего холестерина, ммоль/л				
Исходный уровень, среднее значение (СО)	5,01 (1,12)	4,98 (1,12)	4,95 (1,11)	5,03 (1,12)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	0,02 (0,72)	0,01 (0,72)	-0,02 (0,73)	0,05 (0,71)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	-0,01 (0,90)	-0,12 (0,88)	-0,09 (0,85)	-0,04 (0,95)
ЛПВП, ммоль/л				
Исходный уровень, среднее значение (СО)	1,48 (0,42)	1,52 (0,49)	1,52 (0,45)	1,48 (0,46)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	-0,04 (0,33)	0,10 (0,34)	0,07 (0,37)	0,00 (0,31)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем,	-0,07 (0,30)	0,02 (0,35)	-0,01 (0,32)	-0,04 (0,35)

среднее значение по МНК (СОС)				
ЛПНП, ммоль/л				
Исходный уровень, среднее значение (СО)	2,83 (0,92)	2,73 (0,88)	2,71 (0,87)	2,83 (0,92)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	0,03 (0,56)	-0,06 (0,62)	-0,03 (0,58)	-0,01 (0,60)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	0,03 (0,72)	-0,05 (0,72)	-0,02 (0,70)	-0,00 (0,74)
Триглицериды, ммоль/л				
Исходный уровень, среднее значение (СО)	1,51 (0,72)	1,57 (0,85)	1,54 (0,84)	1,55 (0,75)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	0,12 (1,03)	-0,10 (0,77)	-0,13 (0,74)	0,14 (1,04)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	0,07 (0,67)	-0,20 (0,73)	-0,13 (0,77)	0,01 (0,63)
Гематокрит				
Исходный уровень, среднее значение	0,38 (-0,05)	0,38 (-0,05)	0,39 (0,04)	0,38 (-0,05)

(CO)				
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	−0,00 (0,04)	0,01 (0,03)	0,0 (0,03)	0,0 (0,03)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	−0,00 (0,04)	0,00 (0,03)	−0,0 (0,03)	0,0 (0,04)
Эритроциты, 10¹²/л				
Исходный уровень, среднее значение (CO)	4,27 (0,50)	4,23 (0,51)	4,31 (0,49)	4,21 (0,51)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	−0,00 (0,33)	0,11 (0,34)	0,05 (0,35)	0,06 (0,33)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	0,01 (0,37)	0,11 (0,34)	0,05 (0,323)	0,07 (0,39)
Лейкоциты, 10⁹/л				
Исходный уровень, среднее значение (CO)	6,17 (2,58)	5,81 (2,48)	5,73 (2,26)	6,16 (2,70)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	−0,18 (2,46)	1,41 (2,31)	0,91 (2,44)	0,40 (2,55)

Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	−0,13 (2,45)	1,05 (2,41)	0,57 (2,32)	0,39 (2,67)
Лимфоциты, 10⁹/л				
Исходный уровень, среднее значение (СО)	1,28 (0,68)	1,26 (0,73)	1,29 (0,68)	1,26 (0,72)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	−0,09 (0,46)	0,37 (0,69)	0,26 (0,70)	0,05 (0,55)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	−0,03 (0,58)	0,36 (0,74)	0,24 (0,65)	0,11 (0,74)
Нейтрофилы, 10⁹/л				
Исходный уровень, среднее значение (СО)	4,45 (2,28)	4,10 (2,04)	3,98 (1,85)	4,47 (2,34)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	−0,09 (2,39)	0,93 (2,12)	0,58 (2,23)	0,31 (2,37)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (СОС)	−0,09 (2,42)	0,61 (2,10)	0,31 (2,08)	0,24 (2,48)
Тромбоциты, 10⁹/л				

Исходный уровень, среднее значение (CO)	258,67 (86,14)	240,59 (80,12)	242,17 (79,41)	254,68 (86,11)
Неделя 24, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	-4,54 (48,70)	29,44 (56,56)	17,03 (56,94)	9,58 (54,13)
Неделя 52, изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение по МНК (COC)	-0,96 (53,19)	28,55 (59,94)	19,22 (56,99)	9,49 (60,08)

ИМТ — индекс массы тела; МНК — метод наименьших квадратов; CO — стандартное отклонение; COC — стандартная ошибка среднего.

^aОтвет на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 для пациентов, получавших ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

Таблица 8-13: Таблицы изменения ИМТ для изменений от исходного уровня до недели 24 и недели 52 у пациентов, получавших глюкокортикоид в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

	Недостаток массы тела: ИМТ <18,5, n (%)	Нормальная масса тела: 18,5 ≤ ИМТ <25, n (%)	Избыточная масса тела: 25 ≤ ИМТ <30, n (%)	Ожирение: ИМТ ≥30, n (%)
Плацебо (n=185)				
Неделя 24				
Недостаток массы тела: ИМТ <18,5, n (%)	4 (2,2)	2 (1,1)	0	0
Нормальная масса тела: 18,5 ≤ ИМТ <25, n (%)	5 (2,7)	60 (32,4)	5 (2,7)	0

Избыточная масса тела: $25 \leq \text{ИМТ}$ <30, n (%)	0	7 (3,8)	38 (20,5)	1 (0,5)
Ожирение: ИМТ ≥ 30 , n (%)	0	0	4 (2,2)	37 (20,0)
Недостающие данные, n (%)	0	9 (4,9)	9 (4,9)	4 (2,2)
Неделя 52				
Недостаток массы тела: ИМТ <18,5, n (%)	4 (2,2)	1 (0,5)	0	0
Нормальная масса тела: $18,5 \leq \text{ИМТ}$ <25, n (%)	3 (1,6)	54 (29,2)	5 (2,7)	0
Избыточная масса тела: $25 \leq \text{ИМТ}$ <30, n (%)	0	5 (2,7)	27 (14,6)	2 (1,1)
Ожирение: ИМТ ≥ 30 , n (%)	0	0	5 (2,7)	34 (18,4)
Недостающие данные, n (%)	2 (1,1)	18 (9,7)	19 (10,3)	6 (3,2)
Анифролумаб (n=190)				
Неделя 24				
Недостаток массы тела: ИМТ <18,5, n (%)	5 (2,6)	0	0	0
Нормальная масса тела: $18,5 \leq \text{ИМТ}$ <25, n (%)	0	63 (33,2)	2 (1,1)	0
Избыточная масса тела: $25 \leq \text{ИМТ}$ <30, n (%)	0	13 (6,8)	29 (15,3)	1 (0,5)
Ожирение: ИМТ	0	0	6 (3,2)	52 (27,4)

≥ 30 , n (%)				
Недостающие данные, n (%)	1 (0,5)	6 (3,2)	4 (2,1)	8 (4,2)
Неделя 52				
Недостаток массы тела: ИМТ $< 18,5$, n (%)	2 (1,1)	0	0	0
Нормальная масса тела: $18,5 \leq$ ИМТ < 25 , n (%)	1 (0,5)	52 (27,4)	3 (1,6)	0
Избыточная масса тела: $25 \leq$ ИМТ < 30 , n (%)	0	16 (8,4)	18 (9,5)	4 (2,1)
Ожирение: ИМТ ≥ 30 , n (%)	0	0	11 (5,8)	45 (23,7)
Недостающие данные, n (%)	3 (1,6)	14 (7,4)	9 (4,7)	12 (6,3)
Отвечившие на терапию глюкокортикоидами^a (n=155)				
Неделя 24				
Недостаток массы тела: ИМТ $< 18,5$, n (%)	3 (1,9)	1 (0,6)	0	0
Нормальная масса тела: $18,5 \leq$ ИМТ < 25 , n (%)	1 (0,6)	63 (40,6)	3 (1,9)	0
Избыточная масса тела: $25 \leq$ ИМТ < 30 , n (%)	0	10 (6,5)	28 (18,1)	1 (0,6)
Ожирение: ИМТ ≥ 30 , n (%)	0	0	9 (5,8)	35 (22,6)

Недостающие данные, n (%)	0	0	0	1 (0,6)
Неделя 52				
Недостаток массы тела: ИМТ <18,5, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Нормальная масса тела: $18,5 \leq \text{ИМТ} < 25$, n (%)	2 (1,3)	56 (36,1)	5 (3,2)	0
Избыточная масса тела: $25 \leq \text{ИМТ} < 30$, n (%)	0	14 (9,0)	24 (15,5)	4 (2,6)
Ожирение: ИМТ ≥ 30 , n (%)	0	0	11 (7,1)	31 (20,0)
Недостающие данные, n (%)	1 (0,6)	3 (1,9)	0	2 (1,3)
Не ответившие на терапию глюкокортикоидами^a (n=220)				
Неделя 24				
Недостаток массы тела: ИМТ <18,5, n (%)	6 (2,7)	1 (0,5)	0	0
Нормальная масса тела: $18,5 \leq \text{ИМТ} < 25$, n (%)	4 (1,8)	60 (27,3)	4 (1,8)	0
Избыточная масса тела: $25 \leq \text{ИМТ} < 30$, n (%)	0	10 (4,5)	39 (17,7)	1 (0,5)
Ожирение: ИМТ ≥ 30 , n (%)	0	0	1 (0,5)	54 (24,5)
Недостающие данные, n (%)	1 (0,5)	15 (6,8)	13 (5,9)	11 (5,0)

Неделя 52				
Недостаток массы тела: ИМТ <18,5, n (%)	5 (2,3)	0	0	0
Нормальная масса тела: $18,5 \leq \text{ИМТ} < 25$, n (%)	2 (0,9)	50 (22,7)	3 (1,4)	0
Избыточная масса тела: $25 \leq \text{ИМТ} < 30$, n (%)	0	7 (3,2)	21 (9,5)	2 (0,9)
Ожирение: ИМТ ≥ 30 , n (%)	0	0	5 (2,3)	48 (21,8)
Недостающие данные, n (%)	4 (1,8)	29 (13,2)	28 (12,7)	16 (7,3)

ИМТ, индекс массы тела

^aОтвет на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

8.4.8 Безопасность

[0203] Частота серьезных НЯ составила 21,1% (40/190) в группе анифролумаба и 25,9% (48/185) в группе плацебо; 16,8% (26/155) пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, и 28,2% (62/220) пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами, сообщили о серьезных НЯ (**Таблица 8-14**). Сердечно-сосудистые НЯ были зарегистрированы у 10,0% и 13,5% пациентов в группах анифролумаба и плацебо, соответственно, и у 11,4% и 12,3% пациентов, ответивших и не ответивших на терапию глюкокортикоидами, соответственно (**Таблица 8-15**). Гипертензия была наиболее частым сердечно-сосудистым НЯ, зарегистрированным во всех группах.

Таблица 8-14. СНЯ во время лечения у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

СНЯ, n (%)	Плацебо (n=185)	Анифролумаб (n=190)	Ответившие на терапию глюкокортикоидами^a (n=155)	Не ответившие на терапию глюкокортикоидами^a (n=220)
Пациенты с любым	48 (25,9)	40 (21,1)	26 (16,8)	62 (28,2)

СНЯ				
Системная красная волчанка	11 (5,9)	4 (2,1)	4 (2,6)	11 (5,0)
Пневмония	8 (4,3)	6 (3,2)	2 (1,3)	12 (5,5)
Грипп	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (1,3)	0
Опоясывающий герпес	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (0,9)
Ишемическая болезнь сердца	0	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,5)
Волчаночный нефрит	2 (1,1)	0	1 (0,6)	1 (0,5)
Остеонекроз	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,5)
Легочная эмболия	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,5)
Аборт самопроизвольный	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Острый коронарный синдром	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Артрит	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Дисплазия шейки матки	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Боль в груди	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Холелитиаз	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Одышка	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Рожа	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Перелом костей лица	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Опоясывающий герпес диссеминированный	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Менингит, вызванный вирусом опоясывающего герпеса	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Перелом плечевой кости	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Реакции гиперчувствительности	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Ущемленная грыжа	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Стеноз пищевода	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Плевральный выпот	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Пневмония стафилококковая	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Постгерпетическая невралгия	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Нарушение функции	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0

почек				
Разрыв сухожилия	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Тендосиновит	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Перелом верхней конечности	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Уросепсис	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Крапивница	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Опущение матки	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Желудочковая аритмия	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Острое поражение почек	1 (0,5)	2 (1,1)	0	3 (1,4)
Пиелонефрит	0	3 (1,6)	0	3 (1,4)
НЕКОДИРОВАННЫЙ	—	—	0	2 (0,9)
Острая дыхательная недостаточность	0	2 (1,1)	0	2 (0,9)
Астма	1 (0,5)	1 (0,5)	0	2 (0,9)
Бронхит	1 (0,5)	1 (0,5)	0	2 (0,9)
Синкопе	1 (0,5)	1 (0,5)	0	2 (0,9)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (1,1)	0	0	2 (0,9)
Абсцесс	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Абсцесс конечности	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Анемия	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Мерцательная аритмия	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
В-клеточная лимфома	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Сердечная недостаточность	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Целлюлит	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Хроническая болезнь почек	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Колит	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Конверсионное расстройство	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Лихорадка Денге	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Гипертрофия эндометрия	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Падение	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Гастроэнтерит	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Генитальный герпес	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)

Гемангиома печени	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Геморроидальное кровотечение	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Гидронефроз	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Гиперкальциемия	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Гипестезия	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Гипотензия	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Железодефицитная анемия	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Инфекция толстой кишки	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Злокачественная гипертензия	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Вирусный менингит	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Скелетно-мышечная боль в груди	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Миастения гравис	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Инфаркт миокарда	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Нефролитиаз	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Нейтропения	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Несердечная боль в груди			0	1 (0,5)
Боль	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Воспалительные заболевания органов малого таза	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Паратонзиллярный абсцесс	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Пневмония бактериальная	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Постпроцедурное осложнение	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Послеоперационная раневая инфекция	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Легочное альвеолярное кровотечение	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Пиелонефрит острый	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Почечная недостаточность	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Нарушение дыхания	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Сепсис	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)

Септический шок	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Компрессионный перелом позвоночника	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Стеноз позвоночного канала	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Стрептококковая инфекция мочевыводящих путей	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Суправентрикулярная тахикардия	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Отек лица	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Синовиальная киста	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Травматический перелом	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Язвенный кератит	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Рак матки	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Маточно-влагалищный пролапс	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Венозный тромбоз конечности	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Раневая инфекция стафилококковая	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)

СНЯ — серьезное нежелательное явление

^aОтвет на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

Таблица 8-15. Сердечно-сосудистые НЯ во время лечения у пациентов, получавших глюкокортикоиды в дозе ≥ 10 мг/день на исходном уровне в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 (объединенные данные)

НЯ, n (%)	Плацебо (n=185)	Анифролумаб (n=190)	Отвettившие на терапию глюкокортикоидами ^a (n = 155)	Не ответившие на терапию глюкокортикоидами ^a (n = 220)
Пациенты с любым НЯ	25 (13,5)	19 (10,0)	19 (12,3)	25 (11,4)
Гипертензия	11 (5,9)	4 (2,1)	5 (3,2)	10 (4,5)
Эссенциальная	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0

гипертензия				
Гипотензия	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Тромбоз	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Расширение сосудов	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Венозный тромбоз конечности	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Ощущение сердцебиения	3 (1,6)	0	1 (0,6)	2 (0,9)
Ишемическая болезнь сердца	0	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,5)
Синусовая брадикардия	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,5)
Острый коронарный синдром	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Брадикардия	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Блокада правой ножки пучка Гиса	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Расширение левого желудочка	0	1 (0,5)	1 (0,6)	0
Желудочковая аритмия	1 (0,5)	0	1 (0,6)	0
Суправентрикулярная тахикардия	2 (1,1)	0	0	2 (0,9)
Тахикардия	0	2 (1,1)	0	2 (0,9)
Мерцательная аритмия	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Сердечная недостаточность	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Кардиомиопатия	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Инфаркт миокарда	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Синкопе	1 (0,5)	3 (1,6)	0	4 (1,8)

Нежелательное явление

^aОтвет на глюкокортикоиды определяется как снижение дозы глюкокортикоидов до $\leq 7,5$ мг/день к неделе 40 без увеличения дозы между неделями 40 и 52 у пациентов с дозой глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне.

8.5 Обсуждение

[0204] Контроль активности заболевания и предотвращение токсичности лекарственных средств, вызванных использованием глюкокортикоидов, являются двумя наиболее

важными целями лечения, указанными в рекомендациях по ведению пациентов с СКВ. В этом анализе объединенных данных, полученных в ходе исследований анифрулумаба TULIP-1 и TULIP-2 у пациентов с СКВ от умеренной до тяжелой степени, авторы оценили последующие эффекты устойчивого снижения дозы глюкокортикоидов независимо от назначенного лечения. Устойчивое снижение дозы глюкокортикоидов было связано со снижением на 44% средней кумулятивной дозы глюкокортикоидов, используемой в течение 52 недель. Пациенты с устойчивым снижением дозы глюкокортикоидов с большей вероятностью имели значительное улучшение в показателях утомляемости, физического и психического здоровья, и снижении артериального давления по сравнению с пациентами, не ответившими на терапию глюкокортикоидами. Устойчивое снижение дозы также было связано с меньшим количеством СНЯ, включая инфекции.

[0205] Лечение анифрулумабом способствовало большему снижению дозы глюкокортикоидов по сравнению с плацебо, и пациенты, получавшие анифрулумаб, с большей вероятностью достигали сочетания устойчивого снижения уровня глюкокортикоидов и снижения активности заболевания.

[0206] В этом *апостериорном* анализе объединенных данных исследований TULIP-1 и TULIP-2 среди пациентов, получавших дозы глюкокортикоидов ≥ 10 мг/день на исходном уровне, у тех, кто получал анифрулумаб, с большей вероятностью наблюдалось снижение дозы глюкокортикоидов, чем у тех, кто получал плацебо. Лечение анифрулумабом не только способствовало снижению дозы глюкокортикоидов, но также оказало благоприятное влияние на показатели активности заболевания, артериального давления, лабораторные показатели крови и качество жизни, связанное со здоровьем. Независимо от группы лечения, у пациентов, которым удалось снизить дозу глюкокортикоидов, наблюдались улучшения, аналогичные или более значимые, чем у пациентов при лечении анифрулумабом.

[0207] У пациентов с СКВ персистирующая активность заболевания и длительное лечение глюкокортикоидами являются основными предикторами поражения органов. Таким образом, снижение использования глюкокортикоидов при одновременном улучшении показателей активности заболевания является одной из наиболее важных целей лечения СКВ как для врачей, так и для пациентов. Однако, у некоторых пациентов, особенно получающих длительную терапию глюкокортикоидами, трудно достичь и поддерживать полную клиническую ремиссию без необходимости применения стероидов⁴⁷. Тем не менее, снижение воздействия глюкокортикоидов полезно и, как сообщается, ограничивает негативные побочные эффекты глюкокортикоидов, независимо от того, достигает ли пациент низкой дозы ($\leq 7,5$ мг/день), поскольку оцениваемое каждое снижение средней

дозы преднизона на 1 мг/день будет связано со снижением риска будущего поражения органов на около 3–6%. В нашем анализе, в дополнение к устойчивому снижению дозировки, у пациентов, получавших анифролумаб, наблюдалось снижение суточной дозы глюкокортикоидов, снижение кумулятивной дозы в течение 52 недель, более значительное снижение пороговых значений и меньшее увеличение дозировки, чем у пациентов, получавших плацебо, все это могло обеспечить долгосрочную пользу для здоровья пациентов с СКВ. Устойчивое снижение уровня глюкокортикоидов было связано с улучшением показателей PRO, включая снижение утомляемости и улучшение физического и психологического компонентов здоровья. Механизмы, лежащие в основе этих улучшений, вероятно, частично напрямую связаны со снижением дозы глюкокортикоидов, поскольку нарушения сна, расстройства настроения и катаболическое воздействие на мышцы являются общепризнанными побочными эффектами более высоких доз глюкокортикоидов.

[0208] Сообщается, что применение глюкокортикоидов является фактором риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с СКВ, независимо от активности заболевания СКВ. Во многих сообщениях доза преднизона ассоциируется с увеличением уровня общего холестерина в сыворотке, артериального давления, уровня глюкозы в крови, триглицеридов и массы тела⁴⁸. Авторы изобретения изучили различия в лечении по нескольким показателям здоровья сердечно-сосудистой системы, включая систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, новые лекарственные средства для коррекции артериального давления во время лечения и сердечно-сосудистые НЯ. Значительное снижение систолического и диастолического артериального давления было отмечено на неделе 40 у пациентов, получавших анифролумаб. Использование дополнительных лекарственных средств для коррекции артериального давления у пациентов, рандомизированных в группу анифролумаба, постоянно превышало таковое у пациентов, рандомизированных в группу плацебо, что, возможно, искажало различия в лечении на неделе 52. В ходе исследования не было выявлено различий в доле пациентов, ответивших на терапию глюкокортикоидами, и пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами, которые начинали принимать новые лекарственные средства для коррекции артериального давления. В соответствии с сообщениями о гипертензии почти у 74% пациентов с СКВ, гипертензия была наиболее частым сердечно-сосудистым НЯ, зарегистрированным у 2–6% пациентов в группах лечения и группах, ответивших на лечение.

[0209] Авторы изобретения обнаружили, что снижение дозы глюкокортикоидов было связано с измеренным снижением систолического и диастолического артериального

давления. Кроме того, меньше пациентов, которые постепенно снижали дозу глюкокортикоидов, начали прием новых антигипертензивных препаратов во время исследования. Поскольку это вмешательство будет способствовать минимизации абсолютных различий в наблюдаемом уровне артериального давления, снижение артериального давления является реальным преимуществом снижения дозы глюкокортикоидов в этой популяции. Эти изменения артериального давления могут способствовать снижению долгосрочного риска будущих сердечно-сосудистых заболеваний в этой популяции.

[0210] Неожиданно средние изменения массы тела и ИМТ показали умеренное увеличение массы тела у пациентов, получавших анифролумаб, и пациентов, классифицированных как ответивших на терапию глюкокортикоидами. Этот результат может быть обусловлен улучшением показателя активности заболевания у пациентов во время исследований TULIP, например, увеличение массы тела было ответом на улучшение состояния здоровья.

[0211] В заключение, согласно объединенным данным пациентов с СКВ умеренной и тяжелой степени в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2, лечение анифролумабом позволило снизить частоту пероральной терапии глюкокортикоидами и одновременно улучшить общую активность заболевания при СКВ. Эти результаты подтверждают возможность анифрулумаба снижать кумулятивную дозу глюкокортикоидов и, как следствие, связанный с глюкокортикоидами риск побочных эффектов, что является целью долгосрочного лечения СКВ.

9 ПРИМЕР 4: Новые более строгие критерии оценки результатов, примененные к исследованиям анифрулумаба фазы 2 и 3

9.1 Предпосылки

[0212] Лечение пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) должно быть направлено на снижение активности заболевания и предотвращение обострений, поддерживаемое минимально возможными дозами глюкокортикоидов (ГК). Комплексная оценка волчанки (BICLA) на основе критериев Британской группы по изучению системной красной волчанки (BILAG) представляет собой оценку общей активности заболевания, которая часто оценивается в клинических исследованиях СКВ. Ответ по BICLA требует улучшения по всем доменам, затронутых на исходном уровне, согласно оценке по BILAG-2004, без ухудшения показателей по другим доменам по BILAG-2004 и без ухудшения по сравнению с исходным уровнем индекса активности заболевания при СКВ 2000 (SLEDAI-2K) и общей оценки врачом (PGA).

[0213] Пациенты с системной красной волчанкой (СКВ), получавшие анифролумаб, антитела к рецептору интерферона типа I, имели более высокие показатели ответа согласно

комплексной оценке волчанки (BICLA) на основе критериев BILAG по сравнению с плацебо на неделе (W) 52 в исследовании фазы 2 MUSE и исследовании фазы 3 TULIP-1 и TULIP-2. У пациентов, получавших анифролумаб, также наблюдалось меньше обострений, и больше пациентов смогли снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) по сравнению с плацебо.

9.2 Цели

[0214] Оценить ответ на лечение анифролумабом по сравнению с плацебо у пациентов с СКВ из TULIP-2, TULIP-1 и MUSE, используя более строгие критерии BICLA, и новую конечную точку, которая требует двойных ответов по BICLA и индексу ответивших на терапию СКВ (SRI[4]).

9.3 Способы

[0215] MUSE, TULIP-1 и TULIP-2 представляли собой рандомизированные плацебо-контролируемые 52-недельные исследования внутривенного введения анифролумаба (один раз в 4 недели в течение 48 недель) у пациентов с СКВ умеренной и тяжелой степени, несмотря на стандартную терапию. Для пациентов, получающих ГК ≥ 10 мг/день на исходном уровне, снижение дозы до $\leq 7,5$ мг/день считалось устойчивым, если оно было достигнуто к неделе 40 и сохранялось до недели 52. У пациентов, получавших ГК < 10 мг/день на исходном уровне, снижение дозы ГК сохранялось, если доза на 40 неделе была меньше или равна исходной дозе, без увеличения по сравнению с неделями 40-52. В этом апостериорном анализе сравнивались показатели ответа по 5 новым конечным точкам между группами анифрулумаба в дозе 300 мг и плацебо для пациентов, которые: 1) соответствовали критериям ответа как по BICLA, так и по SRI(4); 2) достигали ответа на неделе 52 по BICLA с устойчивым снижением дозы ГК; 3) достигали ответа по BICLA на неделе 52 и отсутствием обострений после недели 12 (обострение определяется как ≥ 1 новых баллов по BILAG-2004 A или ≥ 2 новых баллов по BILAG-2004 B по сравнению с предыдущим визитом); 4) достигали ответа по BICLA на неделе 52 с устойчивым снижением уровня ГК и отсутствием обострений после недели 12; и 5) достигали ответа по модифицированному BICLA (mBICLA, cBICLA) на неделе 52, что потребовало полного разрешения всей исходной активности по BILAG-2004 (все исходные показатели A/B до D; отсутствие ухудшения показателей C или D).

9.3.1 Новые более строгие меры оценки результатов

[0216] В этом апостериорном анализе сравнивались показатели ответа по 5 новым конечным точкам между группами анифрулумаба в дозе 300 мг и плацебо для пациентов, которые: 1) соответствовали критериям ответа как BICLA, так и SRI(4); 2) достигали ответа на неделе 52 по BICLA с устойчивым снижением дозы ГК; 3) достигали ответа по BICLA на неделе 52 и отсутствием обострений после недели 12 (обострение определяется как ≥ 1

новых баллов по BILAG-2004 A или ≥ 2 новых баллов по BILAG-2004 B по сравнению с предыдущим визитом); 4) достигали ответа по BICLA на неделе 52 с устойчивым снижением уровня ГК и отсутствием обострений после недели 12; и 5) достигали ответа по модифицированному BICLA (сrBICLA) на неделе 52, что потребовало полного разрешения всей исходной активности по BILAG-2004 (все исходные показатели A/B до D; отсутствие ухудшения показателей C или D) (**Таблица 9-1**).

Таблица 9-1: Новые более строгие критерии оценки результатов, примененные к данным исследований TULIP-2, TULIP-1 и MUSE.

Конечная точка	Определение
1) Ответ по BICLA на 52 неделе с устойчивым снижением дозы ГК	Ответ по BICLA ^{a+} снижение дозы ГК достигается к 40 неделе и поддерживается до 52 недели (снижение дозы ГК определяется как дозировка $\leq 7,5$ мг/день у пациентов, получающих ≥ 10 мг/день преднизона или его эквивалента на исходном уровне)
2) Ответ по BICLA на 52 неделе и отсутствие обострений	Ответ по BICLA ^{a+} отсутствие обострений после 12 недели, при этом обострение определялось как ≥ 1 новый BILAG-2004 A или ≥ 2 новых BILAG-2004 B по сравнению с предыдущим визитом
3) Ответ по BICLA на 52 неделе с устойчивым снижением дозы ГК и отсутствием обострений	Ответ по BICLA ^{a+} снижение дозы ГК до 40 недели и поддерживаемое снижение дозы до 52 недели (как указано выше) + отсутствие обострений после 12 недели (как указано выше)
4) сrBICLA (BICLA, требующий полного разрешения) ответ на 52 неделе и во время визита к врачу	Ответ по BICLA ^a изменен так, чтобы требовать разрешения всех исходных оценок A/B по BILAG-2004 до D и без ухудшения оценок C или D.
5) Двойной ответ по BICLA и SRI(4) на 52 неделе	Соответствовал как критериям ответа по BICLA ^a , так и критериям ответа по SRI(4) ^b (это означает, что у пациентов наблюдалось улучшение во всех системах органов с поражением на исходном уровне и полное

	разрешение достаточного количества проявлений заболевания для достижения улучшения на ≥ 4 балла по шкале SLEDAI-2K)
--	--

BICLA, Комплексная оценка волчанки на базе Британской группы по оценке волчанки; BILAG, Британская группа по изучению системной красной волчанки; crBICLA, полное разрешение BICLA; ГК, глюкокортикоид; PGA, глобальная оценка врача; SLEDAI-2K, Индекс активности системной красной волчанки 2000; SRI(4), индекс респондера на системную красную волчанку ≥ 4 .

Ответ² по BICLA^a определен как все из следующего: уменьшение всех исходных показателей домена BILAG-2004 A и B в сторону B/C/D и C/D, соответственно, и без ухудшения состояния других систем органов BILAG-2004; отсутствие увеличения показателя SLEDAI-2K (от исходного уровня); отсутствие увеличения по шкале PGA ($\geq 0,3$ балла от исходного уровня); отсутствие прекращения использования исследуемого продукта (ИП); и отсутствие использования ограниченных протоколом лекарственных средств вне разрешенных протоколом дозировок. ^bОтвет⁷ по SRI(4) определен как все из следующего: ≥ 4 балльное уменьшение в SLEDAI-2K; < 1 новых баллов BILAG-2004 A или < 2 новых баллов BILAG-2004 B; $< 0,3$ балльное увеличение от исходного уровня в PGA; отсутствие использования ограниченных протоколом лекарственных средств вне разрешенных протоколом дозировок; и отсутствие прекращения использования исследуемого продукта (ИП).

9.3.2 Статистический анализ

[0217] Частота ответа, различия в лечении, 95% доверительные интервалы (ДИ), отношения шансов, стандартные ошибки среднего и номинальные значения P были рассчитаны с использованием стратифицированного подхода Кокрана — Мантела — Хензеля^б (факторы стратификации: оценка по SLEDAI-2K при скрининге, доза ГК в 1 день, и статус интерфероновой генной сигнатуры [IFNGS] при скрининге).

9.4 Результаты

[0218] Оцениваемые пациенты получали анифролумаб в дозе 300 мг (MUSE, n=99; TULIP-1 и TULIP-2, n=180) или плацебо (MUSE, n=102; TULIP-1, n=184; TULIP-2, n=182). Демографические данные и исходные характеристики заболевания в целом были сбалансированными (Таблица 9-2).

[0219] Различия в частоте ответа в пользу анифролумаба в дозе 300 мг по сравнению с

плацебо наблюдались по всем 5 более строгим конечным точкам BICLA для MUSE, TULIP-1 и TULIP-2 (Фиг. 8). Больше пациентов соответствовало критериям ответа как по BICLA, так и по SRI (4) на неделе 52 при применении анифрулумаба по сравнению с плацебо (разница в лечении 14,3–28,6%; номинальное $P \leq 0,004$). У большей части пациентов наблюдались ответы по BICLA на неделе 52 с устойчивым снижением уровня ГК при приеме анифрулумаба по сравнению с плацебо. У большего количества пациентов наблюдались ответы по BICLA на неделе 52 без обострений после недели 12 при приеме анифрулумаба по сравнению с плацебо. У большего числа пациентов наблюдались ответы по BICLA на неделе 52 с устойчивым снижением дозы ГК и отсутствием обострений после недели 12 при применении анифрулумаба по сравнению с плацебо (разница в лечении 15,3–19,3%; номинальное $P \leq 0,006$). Больше пациентов достигли ответа по crBICLA (требующего полного разрешения исходной активности заболевания) на неделе 52 при применении анифрулумаба по сравнению с плацебо (разница в лечении 11,1–14,1%; номинальное $P \leq 0,017$).

[0220] Отношения шансов в пользу анифрулумаба в дозе 300 мг по сравнению с плацебо наблюдались по всем 5 конечным точкам на неделе 52 (Фиг. 8).

- Ответ по BICLA + устойчивое снижение ГК, диапазон: 1,72–3,97
- Ответ по BICLA + отсутствие обострений после недели 12, диапазон: 2,30–3,47.
- Ответ по BICLA + отсутствие обострений после недели 12 + устойчивое снижение уровня ГК, диапазон: 2,65–4,16
- Ответ по BICLA с полным разрешением (crBICLA) (требуется полное разрешение оценок по BILAG-2004 A/B), диапазон: 2,45–2,74
- Ответ по BICLA + SRI(4), диапазон: 1,89–3,76.

[0221] Положительные различия в лечении в пользу анифрулумаба по сравнению с плацебо в отношении ответа по crBICLA наблюдались приблизительно с недели 32 (недели 28 в исследовании TULIP-1) и сохранялись до недели 52 в исследованиях TULIP-2, TULIP-1 и MUSE (Фиг. 9).

Таблица 9-2: Демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики

	TULIP-2		TULIP-1		MUSE	
	Плацебо (n=182)	Анифрулумаб 300 мг (n=180)	Плацебо (n=184)	Анифрулумаб 300 мг (n=180)	Плацебо (n=102)	Анифрулумаб 300 мг (n=99)
Возраст, средний (CO),	41,1 (11,5)	43,1 (12,0)	41,0 (12,3)	42,0 (12,0)	39,3 (12,9)	39,1 (11,9)

лет						
Женщины, n (%)	170 (93,4)	168 (93,3)	171 (92,9)	165 (91,7)	93 (91,2)	93 (93,9)
Раса, n (%)						
Белый	107 (58,8)	110 (61,1)	137 (74,5)	125 (69,4)	41 (40,2)	35 (35,4)
Черный или афроамериканец	25 (13,7)	17 (9,4)	23 (12,5)	29 (16,1)	12 (11,8)	19 (19,2)
Азиат	30 (16,5)	30 (16,7)	5 (2,7)	11 (6,1)	13 (12,7)	3 (3,0)
Другое	12 (6,6)	15 (8,3)	19 (10,3)	15 (8,3)	36 (35,3)	38 (38,4)
BILAG-2004, n (%)						
≥1 A	95 (52,2)	81 (45,0)	84 (45,7)	93 (51,7)	49 (48,0)	52 (52,5)
0 A и ≥2 B	78 (42,9)	91 (50,6)	84 (45,7)	79 (43,9)	48 (47,1)	41 (41,4)
Глобальная оценка SLEDAI-2K, среднее значение (CO)	11,5 (3,9)	11,4 (3,6)	11,5 (3,5)	11,3 (4,0)	11,1 (4,4)	10,7 (3,7)
Оценка PGA, среднее значение (CO)	1,8 (0,4)	1,7 (0,4)	1,8 (0,4)	1,9 (0,4)	1,8 (0,4)	1,9 (0,4)
ГК, ^a n (%)	151 (83,0)	141 (78,3)	153 (83,2)	150 (83,3)	88 (86,3)	79 (79,8)
≥10 мг/сут	83 (45,6)	87 (48,3)	102 (55,4)	103 (57,2)	64 (62,7)	55 (55,6)

BILAG, Британская группа по изучению системной красной волчанки; ГК, глюкокортикоид; PGA, глобальная оценка врача; CO, стандартное отклонение; SLEDAI-2K, Индекс активности заболевания системной красной волчанкой, 2000.

^aПреднизон или эквивалент.

9.5 Заключение

[0222] В исследованиях фазы 2 и 3 у пациентов с СКВ лечение анифролумабом последовательно ассоциировалось с улучшением контроля заболевания по сравнению с плацебо с использованием 5 новых более строгих определений конечных точек на основе BICLA, включая ответ по BICLA с устойчивым снижением дозы ГК и отсутствием обострений, ответ по BICLA, требующий полного разрешения исходного уровня активности заболевания и ответы как по BICLA, так и по SRI(4). Ответ cгBICLA,

требующий полного разрешения всех исходных показателей ВІІАG-2004 А/В, сохранялся уже с недели 28 по неделю 52. Эти результаты подтверждают способность анифролумаба снижать общий показатель активности заболевания, контролировать обострения и минимизировать применение ГК, что является ключевыми целями лечения пациентов с СКВ.

10 ПРИМЕР 5: Инъекционное устройство

[0223] Анифролумаб вводят с помощью инъекционного устройства [1] [9], такого как предварительно заполненный шприц (PFS) (**Фиг. 10А**) или автоинжектор (АИ) (**Фиг. 10В**).

10.1 Автоинжектор

[0224] Анифролумаб можно вводить с помощью автоинжектора [1]. Автоинжектор показан в разобранном виде (**Фиг. 11А**) и в собранном виде (**Фиг. 11В**). Этикетка [4] оборачивается и прикрепляется к автоинжектору [1] (**Фиг. 11С**). Автоинжектор имеет корпус автоинжектора [3], крышку и устройство для ее снятия [2], и привод [5]. Единичная доза жидкого состава анифролумаба [6] содержится в корпусе автоинжектора [3]. Единичную дозу [6] можно просмотреть через смотровое окно [7].

10.2 Предварительно заполненный шприц с принадлежностями

[0225] Анифролумаб можно вводить с помощью предварительно заполненного шприца с принадлежностями (APFS) [8]. APFS [8] включает единичную дозу анифролумаба [6], содержащуюся в первичном контейнере [9], показанном в собранном виде **Фиг. 12А** и в разобранном виде на **Фиг. 12В**. Первичный контейнер [9] имеет ограничитель хода поршня [16]. Основной контейнер имеет номинальный объем заполнения [17] 0,8 мл, но может содержать чуть более 0,8 мл. Остальное пространство первичного контейнера [9] занимает воздушный пузырь [18]. Воздушный пузырь [18] может иметь размер 3-5 мм, необязательно 4 мм. Первичный контейнер [9] имеет определенное положение ограничителя [19].

[0226] Основной контейнер предварительно заполненного шприца (APFS) с дополнительными принадлежностями [9] представлен в сборке PFS [8], включающей предохранитель иглы [12], упор для пальца [11] и шток поршня [13] (**Фиг. 12С, Фиг. 12D**). Этикетка [14] поставляется с основным контейнером [9] в сборке PFS [8]. Этикетка [14] оборачивается вокруг шприца [9] в положении размещения этикетки [15].

10.3 Упаковка

[0227] Инъекционное устройство [1] [8] входит в комплект [20] (**Фиг. 13**). Этикетка [4] [14] поставляется вместе с APFS или автоинжектором в упаковке. На этикетке имеется инструкция по использованию инъекционного устройства [1], [8]. В упаковке имеется тамперная пломба.

ССЫЛКИ

[0228] Все публикации, упомянутые в описании, включены в данный документ посредством ссылки.

- (1) Pons-Estel, G. J.; Alarcón, G. S.; Scofield, L.; Reinlib, L.; Cooper, G. S. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* **2010**, *39* (4), 257–268. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>.
- (2) McCauliffe, D. P. Cutaneous Lupus Erythematosus. *Semin Cutan Med Surg* **2001**, *20* (1), 14–26. <https://doi.org/10.1053/sder.2001.23091>.
- (3) Uva, L.; Miguel, D.; Pinheiro, C.; Freitas, J. P.; Marques Gomes, M.; Filipe, P. Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Dis* **2012**, *2012*, 834291. <https://doi.org/10.1155/2012/834291>.
- (4) Zayat, A. S.; Md Yusof, M. Y.; Wakefield, R. J.; Conaghan, P. G.; Emery, P.; Vital, E. M. The Role of Ultrasound in Assessing Musculoskeletal Symptoms of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Rheumatology (Oxford)* **2016**, *55* (3), 485–494. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev343>.
- (5) Sa, C.; E, A.; A, R.; D, I. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359343/> (accessed Feb 8, 2021). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep062>.
- (6) Murimi-Worstell, I. B.; Lin, D. H.; Nab, H.; Kan, H. J.; Onasanya, O.; Tierce, J. C.; Wang, X.; Desta, B.; Alexander, G. C.; Hammond, E. R. Association between Organ Damage and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open* **2020**, *10* (5), e031850. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031850>.
- (7) Doria, A.; Briani, C. Lupus: Improving Long-Term Prognosis. *Lupus* **2008**, *17* (3), 166–170. <https://doi.org/10.1177/0961203307087612>.
- (8) Petri, M. Long-Term Outcomes in Lupus. *Am J Manag Care* **2001**, *7* (16 Suppl), S480–485.
- (9) Zonana-Nacach, A.; Barr, S. G.; Magder, L. S.; Petri, M. Damage in Systemic Lupus Erythematosus and Its Association with Corticosteroids. *Arthritis Rheum* **2000**, *43* (8), 1801–1808. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O).
- (10) Urowitz, M. B.; Bookman, A. A.; Koehler, B. E.; Gordon, D. A.; Smythe, H. A.; Ogryzlo, M. A. The Bimodal Mortality Pattern of Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* **1976**, *60* (2), 221–225. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(76\)90431-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(76)90431-9).
- (11) Patel, D. D.; Antoni, C.; Freedman, S. J.; Levesque, M. C.; Sundry, J. S. Phase 2 to Phase 3 Clinical Trial Transitions: Reasons for Success and Failure in Immunologic Diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **2017**, *140* (3), 685–687. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.029>.

- (12) Dowden, H.; Munro, J. Trends in Clinical Success Rates and Therapeutic Focus. *Nature Reviews Drug Discovery* **2019**, *18* (7), 495–496. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>.
- (13) Eisenberg, R. WHY CAN'T WE FIND A NEW TREATMENT FOR SLE? *J Autoimmun* **2009**, *32* (3–4), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.006>.
- (14) Isenberg, D. A.; Petri, M.; Kalunian, K.; Tanaka, Y.; Urowitz, M. B.; Hoffman, R. W.; Morgan-Cox, M.; Iikuni, N.; Silk, M.; Wallace, D. J. Efficacy and Safety of Subcutaneous Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from ILLUMINATE-1, a 52-Week, Phase III, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Rheum Dis* **2016**, *75* (2), 323–331. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207653>.
- (15) Isenberg, D.; Merrill, J.; Hoffman, R.; Linnik, M.; Morgan-Cox, M.; Veenhuizen, M.; Iikuni, N.; Dickson, C.; Silk, M.; Wallace, D.; Dörner, T. OP0184 Efficacy and Safety of Tabalumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from 2 Phase 3, 52-Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2015**, *74* (Suppl 2), 141–141. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1195>.
- (16) Furie, R. A.; Leon, G.; Thomas, M.; Petri, M. A.; Chu, A. D.; Hislop, C.; Martin, R. S.; Scheinberg, M. A.; PEARL-SC Study. A Phase 2, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial of Blisibimod, an Inhibitor of B Cell Activating Factor, in Patients with Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus, the PEARL-SC Study. *Ann Rheum Dis* **2015**, *74* (9), 1667–1675. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205144>.
- (17) Merrill, J. T.; Shanahan, W. R.; Scheinberg, M.; Kalunian, K. C.; Wofsy, D.; Martin, R. S. Phase III Trial Results with Blisibimod, a Selective Inhibitor of B-Cell Activating Factor, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2018**, *77* (6), 883–889. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213032>.
- (18) Isenberg, D.; Gordon, C.; Licu, D.; Copt, S.; Rossi, C. P.; Wofsy, D. Efficacy and Safety of Atacicept for Prevention of Flares in Patients with Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE): 52-Week Data (APRIL-SLE Randomised Trial). *Ann Rheum Dis* **2015**, *74* (11), 2006–2015. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205067>.
- (19) Alarcón-Segovia, D.; Tumlin, J. A.; Furie, R. A.; McKay, J. D.; Cardiel, M. H.; Strand, V.; Bagin, R. G.; Linnik, M. D.; Hepburn, B.; LJP 394 Investigator Consortium. LJP 394 for the Prevention of Renal Flare in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheum* **2003**, *48* (2), 442–454. <https://doi.org/10.1002/art.10763>.
- (20) Mahieu, M. A.; Strand, V.; Simon, L. S.; Lipsky, P. E.; Ramsey-Goldman, R. A Critical Review of Clinical Trials in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* **2016**, *25* (10), 1122–1140.

<https://doi.org/10.1177/0961203316652492>.

- (21) Rovin, B. H.; Furie, R.; Latinis, K.; Looney, R. J.; Fervenza, F. C.; Sanchez-Guerrero, J.; Maciuga, R.; Zhang, D.; Garg, J. P.; Brunetta, P.; Appel, G.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients with Active Proliferative Lupus Nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab Study. *Arthritis Rheum* **2012**, *64* (4), 1215–1226. <https://doi.org/10.1002/art.34359>.
- (22) Merrill, J. T.; Neuwelt, C. M.; Wallace, D. J.; Shanahan, J. C.; Latinis, K. M.; Oates, J. C.; Utset, T. O.; Gordon, C.; Isenberg, D. A.; Hsieh, H.-J.; Zhang, D.; Brunetta, P. G. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis Rheum* **2010**, *62* (1), 222–233. <https://doi.org/10.1002/art.27233>.
- (23) Daikh, D. I.; Wofsy, D. Cutting Edge: Reversal of Murine Lupus Nephritis with CTLA4Ig and Cyclophosphamide. *The Journal of Immunology* **2001**, *166* (5), 2913–2916. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.2913>.
- (24) Merrill, J. T.; Burgos-Vargas, R.; Westhovens, R.; Chalmers, A.; D'Cruz, D.; Wallace, D. J.; Bae, S. C.; Sigal, L.; Becker, J.-C.; Kelly, S.; Raghupathi, K.; Li, T.; Peng, Y.; Kinaszczuk, M.; Nash, P. The Efficacy and Safety of Abatacept in Patients with Non-Life-Threatening Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twelve-Month, Multicenter, Exploratory, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum* **2010**, *62* (10), 3077–3087. <https://doi.org/10.1002/art.27601>.
- (25) Strand, V.; Petri, M.; Kalunian, K.; Gordon, C.; Wallace, D. J.; Hobbs, K.; Kelley, L.; Kilgallen, B.; Wegener, W. A.; Goldenberg, D. M. Epratuzumab for Patients with Moderate to Severe Flaring SLE: Health-Related Quality of Life Outcomes and Corticosteroid Use in the Randomized Controlled ALLEVIATE Trials and Extension Study SL0006. *Rheumatology (Oxford)* **2014**, *53* (3), 502–511. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket378>.
- (26) Wallace, D. J.; Kalunian, K.; Petri, M. A.; Strand, V.; Houssiau, F. A.; Pike, M.; Kilgallen, B.; Bongardt, S.; Barry, A.; Kelley, L.; Gordon, C. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Patients with Moderate/Severe Active Systemic Lupus Erythematosus: Results from EMBLEM, a Phase IIb, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study. *Ann Rheum Dis* **2014**, *73* (1), 183–190. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202760>.
- (27) Wallace, D. J.; Strand, V.; Merrill, J. T.; Popa, S.; Spindler, A. J.; Eimon, A.; Petri, M.; Smolen, J. S.; Wajdula, J.; Christensen, J.; Li, C.; Diehl, A.; Vincent, M. S.; Beebe, J.; Healey, P.; Sridharan, S. Efficacy and Safety of an Interleukin 6 Monoclonal Antibody for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II Dose-Ranging Randomised Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* **2017**, *76* (3), 534–542. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016->

209668.

(28) Blair, H. A.; Duggan, S. T. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs* **2018**, *78* (3), 355–366. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0872-z>.

(29) Navarra, S. V.; Guzmán, R. M.; Gallacher, A. E.; Hall, S.; Levy, R. A.; Jimenez, R. E.; Li, E. K.-M.; Thomas, M.; Kim, H.-Y.; León, M. G.; Tanasescu, C.; Nasonov, E.; Lan, J.-L.; Pineda, L.; Zhong, Z. J.; Freimuth, W.; Petri, M. A.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet* **2011**, *377* (9767), 721–731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2).

(30) Furie, R.; Petri, M.; Zamani, O.; Cervera, R.; Wallace, D. J.; Tegzová, D.; Sanchez-Guerrero, J.; Schwarting, A.; Merrill, J. T.; Chatham, W. W.; Stohl, W.; Ginzler, E. M.; Hough, D. R.; Zhong, Z. J.; Freimuth, W.; van Vollenhoven, R. F.; BLISS-76 Study Group. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* **2011**, *63* (12), 3918–3930. <https://doi.org/10.1002/art.30613>.

(31) van Vollenhoven, R. F.; Petri, M.; Wallace, D. J.; Roth, D. A.; Molta, C. T.; Hammer, A. E.; Tang, Y.; Thompson, A. Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analyses From the Phase III Belimumab Trials. *Arthritis Rheumatol* **2016**, *68* (9), 2184–2192. <https://doi.org/10.1002/art.39682>.

(32) Morand, E. F.; Furie, R.; Tanaka, Y.; Bruce, I. N.; Askanase, A. D.; Richez, C.; Bae, S.-C.; Brohawn, P. Z.; Pineda, L.; Berglind, A.; Tummala, R. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine* **2020**, *382* (3), 211–221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1912196>.

(33) Furie, R.; Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Kalunian, K.; Brohawn, P.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Yoo, S.; Investigators, for the C. S. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.j.)* **2017**, *69* (2), 376. <https://doi.org/10.1002/art.39962>.

(34) Furie, R. A.; Morand, E. F.; Bruce, I. N.; Manzi, S.; Kalunian, K. C.; Vital, E. M.; Ford, T. L.; Gupta, R.; Hiepe, F.; Santiago, M.; Brohawn, P. Z.; Berglind, A.; Tummala, R. Type I Interferon Inhibitor Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus (TULIP-1): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Rheumatology* **2019**, *1* (4), e208–e219. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30076-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1).

(35) Isenberg, D. A.; Merrill, J. T. Why, Why, Why de-Lupus (Does so Badly in Clinical Trials). *Expert Rev Clin Immunol* **2016**, *12* (2), 95–98. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1112270>.

(36) Wallace, D. J. The Evolution of Drug Discovery in Systemic Lupus Erythematosus. *Nat*

Rev Rheumatol **2015**, *11* (10), 616–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.86>.

(37) Felten, R.; Sagez, F.; Gavand, P.-E.; Martin, T.; Korganow, A.-S.; Sordet, C.; Javier, R.-M.; Soulas-Sprauel, P.; Rivière, M.; Scher, F.; Poindron, V.; Guffroy, A.; Arnaud, L. 10 Most Important Contemporary Challenges in the Management of SLE. *Lupus Science & Medicine* **2019**, *6* (1), e000303. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000303>.

(38) Yao, Y.; Higgs, B. W.; Richman, L.; White, B.; Jallal, B. Use of Type I Interferon-Inducible MRNAs as Pharmacodynamic Markers and Potential Diagnostic Markers in Trials with Sifalimumab, an Anti-IFN α Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Res Ther* **2010**, *12* (Suppl 1), S6. <https://doi.org/10.1186/ar2887>.

(39) 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).

(40) Shi, H.; Gudjonsson, J. E.; Kahlenberg, J. M. Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Strategies. *Current Opinion in Rheumatology* **2020**, *32* (3), 208–214. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000704>.

(41) 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>.

(42) Ferguson, G. T.; Mansur, A. H.; Jacobs, J. S.; Hebert, J.; Clawson, C.; Tao, W.; Wu, Y.; Goldman, M. Assessment of an Accessorized Pre-Filled Syringe for Home-Administered Benralizumab in Severe Asthma. *J Asthma Allergy* **2018**, *11*, 63–72. <https://doi.org/10.2147/JAA.S157762>.

(43) 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>.

(44) 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>.

(45) 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>.

(46) Interferon-Inducible Gene Expression Kit As a Potential Diagnostic Test for Anifrolumab: Analytical Validation for Use in Clinical Trials. *ACR Meeting Abstracts*.

(47) Doria, A.; Gatto, M.; Iaccarino, L.; Punzi, L. Value and Goals of Treat-to-Target in

Systemic Lupus Erythematosus: Knowledge and Foresight. *Lupus* **2015**, *24* (4–5), 507–515. <https://doi.org/10.1177/0961203314559087>.

(48) Karp, I.; Abrahamowicz, M.; Fortin, P. R.; Pilote, L.; Neville, C.; Pineau, C. A.; Esdaile, J. M. Recent Corticosteroid Use and Recent Disease Activity: Independent Determinants of Coronary Heart Disease Risk Factors in Systemic Lupus Erythematosus? *Arthritis Rheum* **2008**, *59* (2), 169–175. <https://doi.org/10.1002/art.23352>.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения дозы вводимых стероидов у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1) и стероида, причем доза стероида, вводимая субъекту постепенно снижается от исходной дозы на исходном уровне до уменьшенной дозы, при этом субъект имеет системную красную волчанку (СКВ).
2. Способ по п. 1, причем способ не ухудшает активность заболевания при СКВ у субъекта.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что уменьшенная доза составляет $\leq 75\%$ от исходной дозы.
4. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что уменьшенная доза составляет $\leq 50\%$ от исходной дозы.
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что уменьшенная доза составляет $\leq 25\%$ от исходной дозы.
6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что уменьшенная доза составляет $\leq 10\%$ от исходной дозы.
7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что уменьшенная доза составляет около 60% от исходной дозы.
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что исходная доза и уменьшенная доза стероида представляют собой суточные дозы.
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что исходная доза стероида составляет около ≥ 10 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу.
10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что уменьшенная доза стероида составляет около ≤ 7 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу.
11. Способ по п. 9, отличающийся тем, что уменьшенная доза стероида составляет около ≤ 5 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу.
12. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что уменьшенную дозу поддерживают в течение ≥ 12 недель.
13. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что уменьшенную дозу поддерживают в течение ≥ 12 недель, и уменьшенная доза составляет $\leq 7,5$ мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу.
14. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что уменьшенную дозу поддерживают в течение ≥ 12 недель, и уменьшенная доза составляет ≤ 5 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что уменьшенная доза преднизона составляет около 0 мг/день преднизона или эквивалентную преднизону дозу.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что уменьшенная доза остается неизменной в течение по меньшей мере 1 недель.
17. Способ лечения СКВ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора IFNAR1, причем лечение снижает или предотвращает необходимость повышенного введения стероида субъекту.
18. Способ по п. 17, причем способ не ухудшает активность заболевания при СКВ у субъекта.
19. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ уменьшает и/или предотвращает связанные со стероидами побочные эффекты у субъекта, необязательно, при этом способ уменьшает и/или предотвращает повреждение органов, связанное со стероидами, у субъекта.
20. Способ лечения СКВ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора рецептора IFN типа I (IFNAR1), причем способ не включает введение субъекту стероида.
21. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ снижает артериальное давление субъекта.
22. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ снижает диастолическое артериальное давление у субъекта.
23. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ снижает систолическое артериальное давление субъекта.
24. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ снижает частоту сердечных сокращений субъекта в состоянии покоя.
25. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ предотвращает повышение артериального давления у субъекта.
26. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ предотвращает повышение диастолического артериального давления у субъекта.
27. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что предотвращает повышение систолического артериального давления субъекта.
28. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что стероид включает глюкокортикоид, необязательно при этом стероид включает глюкокортикоид для перорального применения.
29. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что стероид

включает гидрокортизон, мометазон, флутиказон, флуоцинолона ацетонид, флуоцинолон, флурандренолона ацетонид, циклесонид, будесонид, беклометазон, дефлазакорт, флунизолид, беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона валерат, метилпреднизолон, дексаметазон, преднизолон, кортизол, триамцинолон, клобетазол, клобетазола пропионат, клобетазола бутират, кортизон, кортикостерон, клокортолон, дигидроксикортизон, алклометазон, амцинонид, дифлукортолона валерат, флукортолон, флупредниден, флуандренолон, фторметолон, галцинонид, галобетазол, дезонид, дифлоразон, флурандренолид, флуоцинонид, предникарбат, дезоксиметазон, флупреднизолон, преднизон, азеластин, дексаметазона 21-фосфат, флудрокортизон, флуметазон, флуоцинонид, галопредон, гидрокортизона 17-валерат, гидрокортизона 17-бутират, гидрокортизона 21-ацетат, преднизолон, преднизолона 21-фосфат, клобетазола пропионат, триамцинолона ацетонид или их смесь.

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что стероид включает преднизолон.

31. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект отвечает на терапию глюкокортикоидами.

32. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ снижает активность заболевания при СКВ у субъекта.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что снижение активности заболевания при СКВ включает улучшение показателя MCS SF-36 у субъекта.

34. Способ по п. 32 или п. 33, отличающийся тем, что снижение активности заболевания при СКВ включает ответ по BICLA.

35. Способ по любому из пп. 32-34, отличающийся тем, что снижение активности заболевания при СКВ включает как ответ по BICLA, так и ответ по SRI(4).

36. Способ по любому из пп. 32-35, отличающийся тем, что снижение активности заболевания при СКВ включает ответ по BICLA, при этом уменьшенную дозу поддерживают в течение ≥ 12 недель.

37. Способ по любому из пп. 32-36, отличающийся тем, что снижение активности заболевания при СКВ включает полный ответ по BICLA (сгBICLA).

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что ответ по сгBICLA достигается к 32 неделе лечения.

39. Способ по любому из пп. 32-38, отличающийся тем, что снижение активности заболевания при СКВ включает снижение количества обострений СКВ.

40. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ увеличивает индекс массы тела (ИМТ) субъекта.

41. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ увеличивает массу тела субъекта.
42. Способ по п. 40 или п. 41, отличающийся тем, что у субъекта до начала лечения наблюдалась недостаточная масса тела, при этом недостаточная масса определяется индексом массы тела (ИМТ).
43. Способ по любому из пп. 32-42, отличающийся тем, что способность ингибитора IFNAR1 снижать активность заболевания при СКВ у субъекта была продемонстрирована в клиническом исследовании фазы III.
44. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта имеется СКВ от умеренной до тяжелой степени.
45. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем способ был продемонстрирован в ходе клинического исследования фазы III.
46. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ингибитор IFNAR1 представляет собой моноклональное антитело человека, специфичное к IFNAR1, необязательно модифицированное моноклональное антитело человека класса IgG1.
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что антитело содержит:
- a) область 1, определяющую комплементарность вариабельной области тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;
 - b) область 2, определяющую комплементарность вариабельной области тяжелой цепи (HCDR2), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
 - c) область 3, определяющую комплементарность вариабельной области тяжелой цепи (HCDR3), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5;
 - d) область 1, определяющую комплементарность вариабельной области легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6;
 - e) область 2, определяющую комплементарность вариабельной области легкой цепи (LCDR2), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; и
 - f) область 3, определяющую комплементарность вариабельной области легкой цепи (LCDR3), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.
48. Способ по п. 46 или п. 47, отличающийся тем, что антитело содержит в области Fc аминокислотную замену L234F, пронумерованную по индексу EU, как указано в системе нумерации Кабат, и при этом указанное антитело проявляет пониженную аффинность к по меньшей мере одному лиганду Fc по сравнению с немодифицированным антителом.
49. Способ по любому из пп. 46-48, отличающийся тем, что антитело содержит:
- a) вариабельную область тяжелой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

b) вариабельную область легкой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

50. Способ по любому из пп. 46-49, отличающийся тем, что антитело содержит:

a) константную область легкой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; и

b) константную область тяжелой цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

51. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ингибитор IFNAR1 представляет собой анифролумаб или его функциональный вариант.

52. Способ по п. 51, причем способ включает введение фиксированной дозы анифролумаба или его функционального варианта.

53. Способ по п. 52, причем способ включает введение от около 300 мг до около 1000 мг анифролумаба или его функционального варианта.

54. Способ по п. 52, включающий введение около 300 мг анифролумаба или его функционального варианта.

55. Способ по п. 52, включающий введение анифролумаба или его функционального варианта в дозе 300-1000 мг один раз в четыре недели (Q4W).

56. Способ по любому из пп. 51-54, отличающийся тем, что анифролумаб или его функциональный вариант вводят внутривенно.

57. Способ по п. 52, включающий введение анифролумаба или его функционального варианта субъекту в дозе 120 мг один раз в неделю, необязательно при этом анифролумаб или его функциональный вариант вводят подкожно.

58. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект является пациентом с высоким показателем стимулируемой интерфероном типа I генной сигнатуры (IFNGS) по результатам теста перед лечением.

59. Способ по любому из предшествующих пунктов, включающий идентификацию субъекта как пациента с высоким показателем IFNGS перед введением ингибитора IFNAR1.

60. Фармацевтическая композиция для применения в любом из способов по пп. 1-59.

61. Инъекционное устройство, содержащее фармацевтическую композицию по п. 60.

62. Инъекционное устройство по п. 61, причем инъекционное устройство представляет собой предварительно заполненный шприц (PFS).

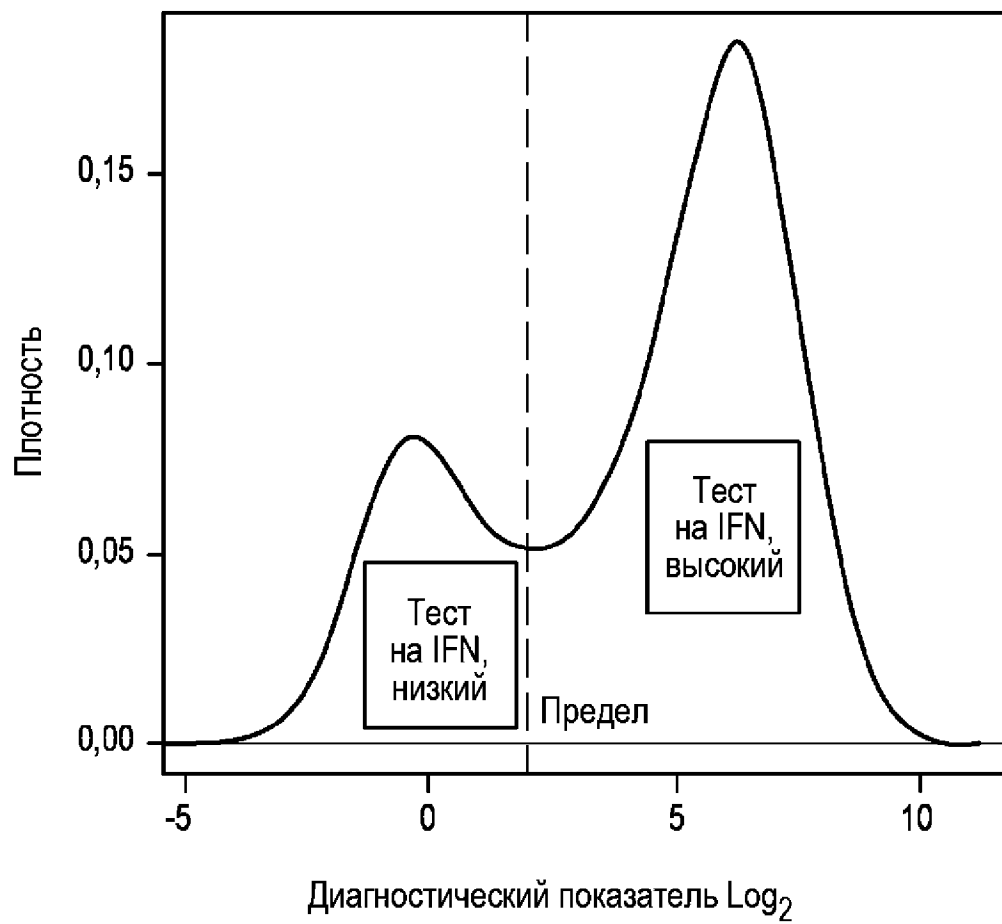
63. Инъекционное устройство по п. 62, причем инъекционное устройство представляет собой предварительно заполненный шприц с принадлежностями (APFS).

64. Инъекционное устройство по п. 61, причем инъекционное устройство представляет собой автоматический инжектор.

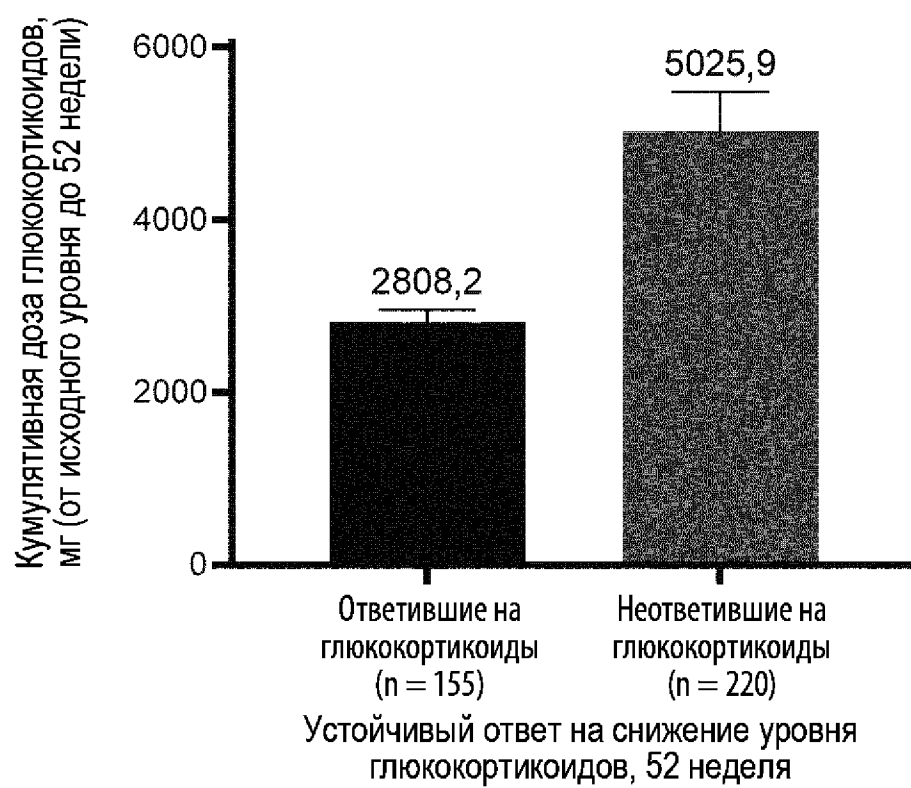
- 65. Набор, содержащий инъекционное устройство по любому из пп. 60-64 и инструкцию по применению.
- 66. Набор по п. 65, отличающийся тем, что в инструкции по применению указано выполнение способа по любому из пп. 1-59.
- 67. Набор по пп. 65 или 66, содержащий упаковку, причем упаковка приспособлена для хранения инъекционного устройства и инструкции по применению.

Фиг. 1

Распределение баллов транскрипта IFN



Фиг. 2



Фиг. 3А

FACIT-F



Фиг. 3В

SF-36 PCS

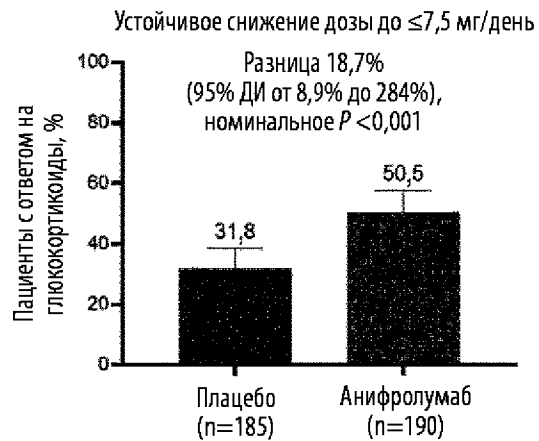


Фиг. 3С

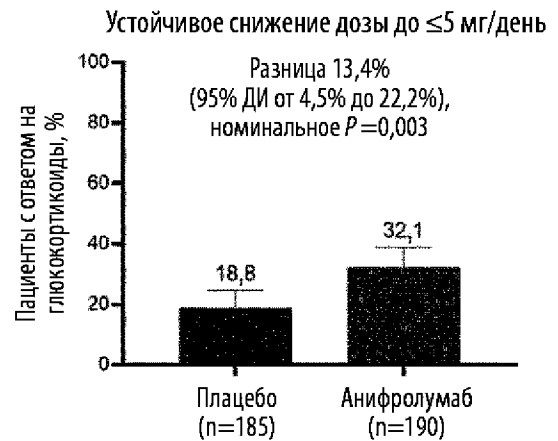
SF-36 MCS



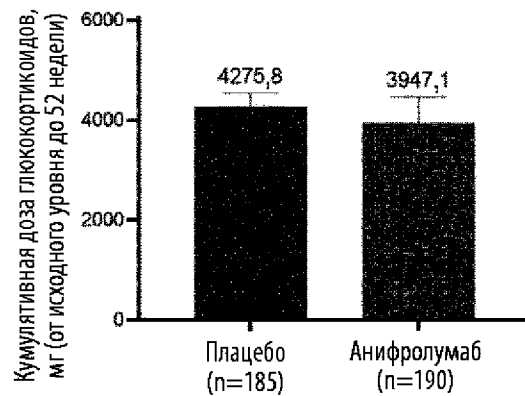
Фиг. 4А



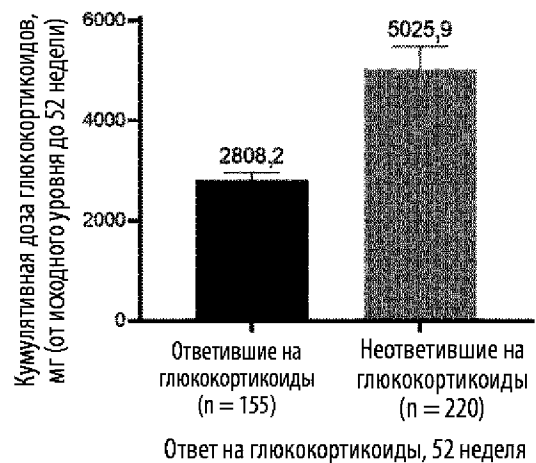
Фиг. 4В



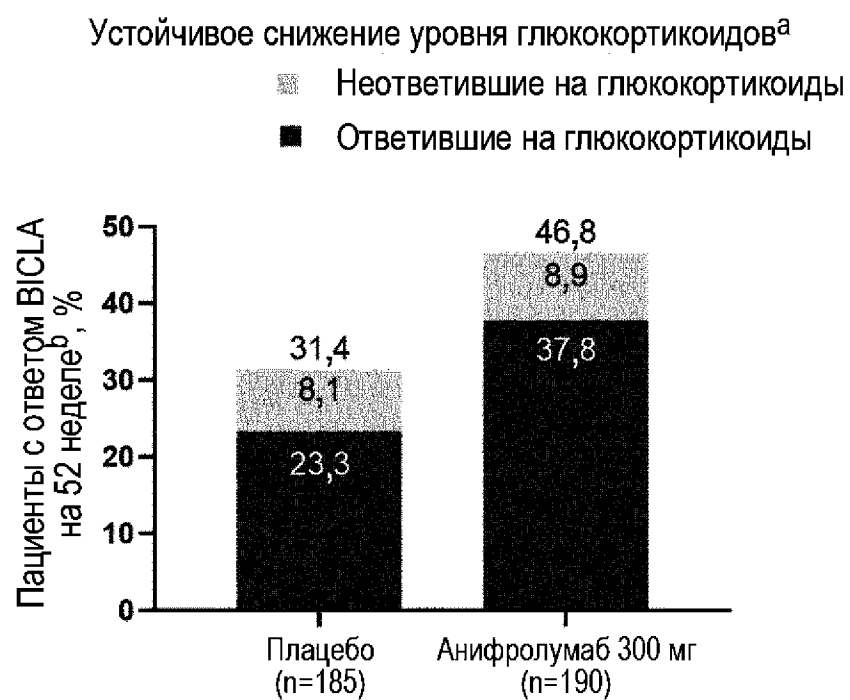
Фиг. 4С



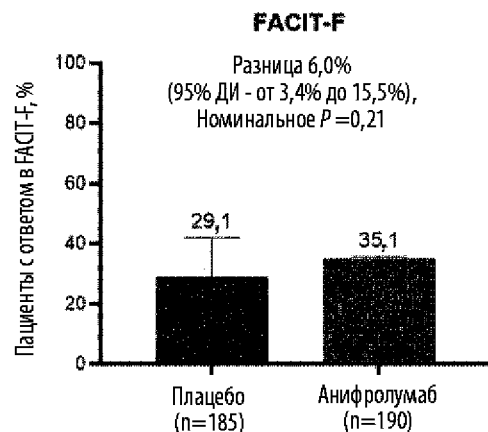
Фиг. 4D



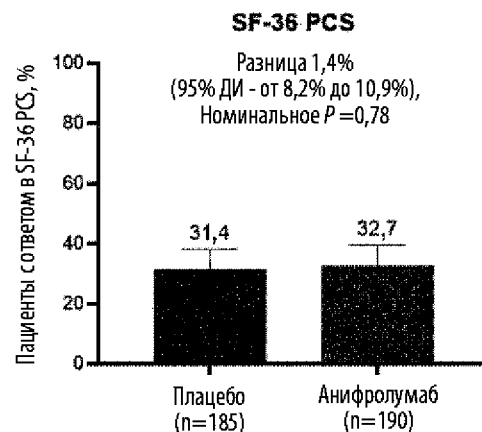
Фиг. 5



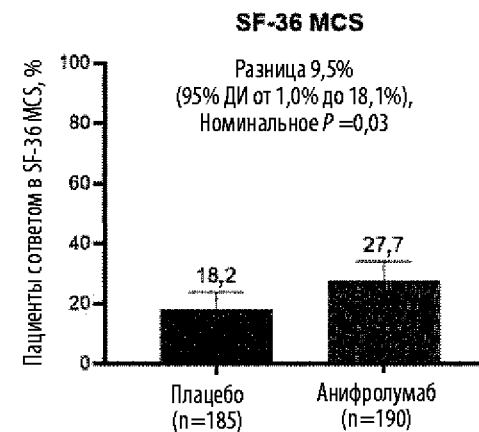
Фиг. 6А



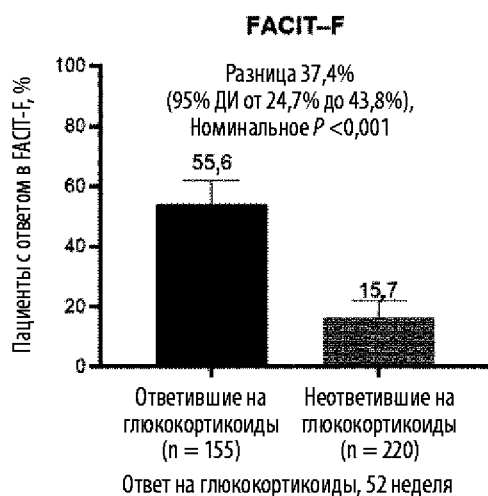
Фиг. 6В



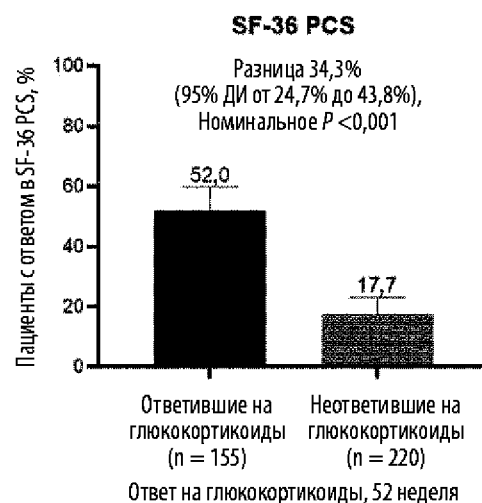
Фиг. 6С



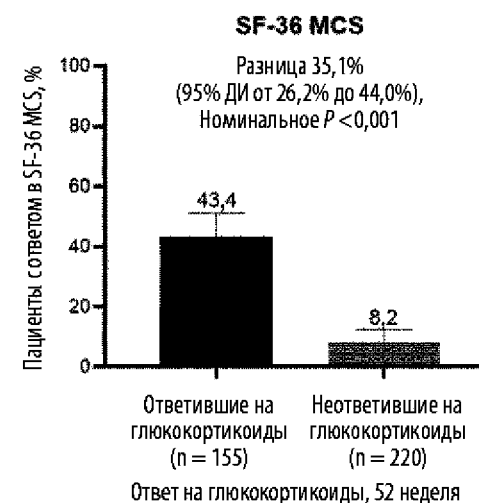
Фиг. 6D



Фиг. 6Е

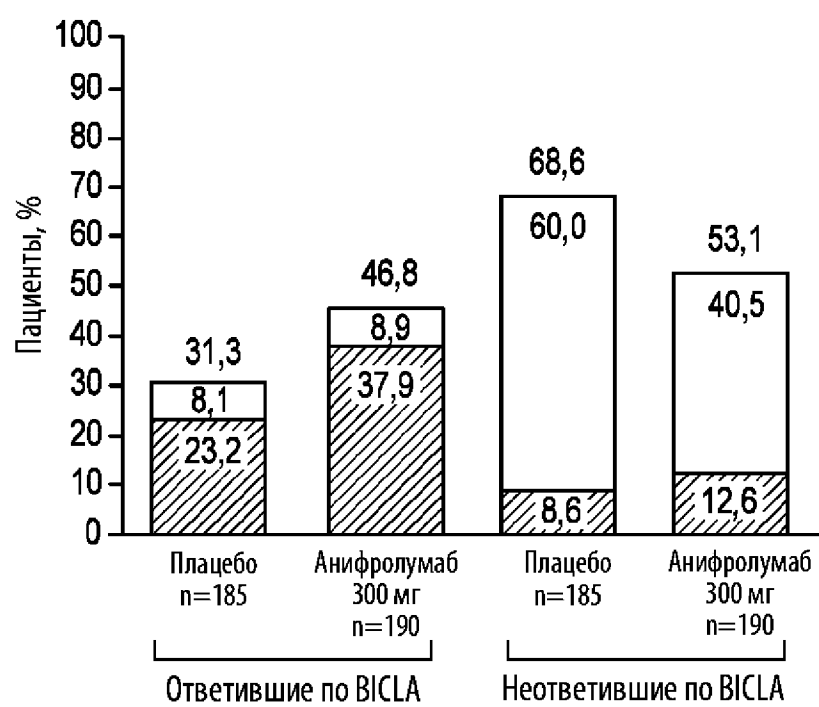


Фиг. 6F

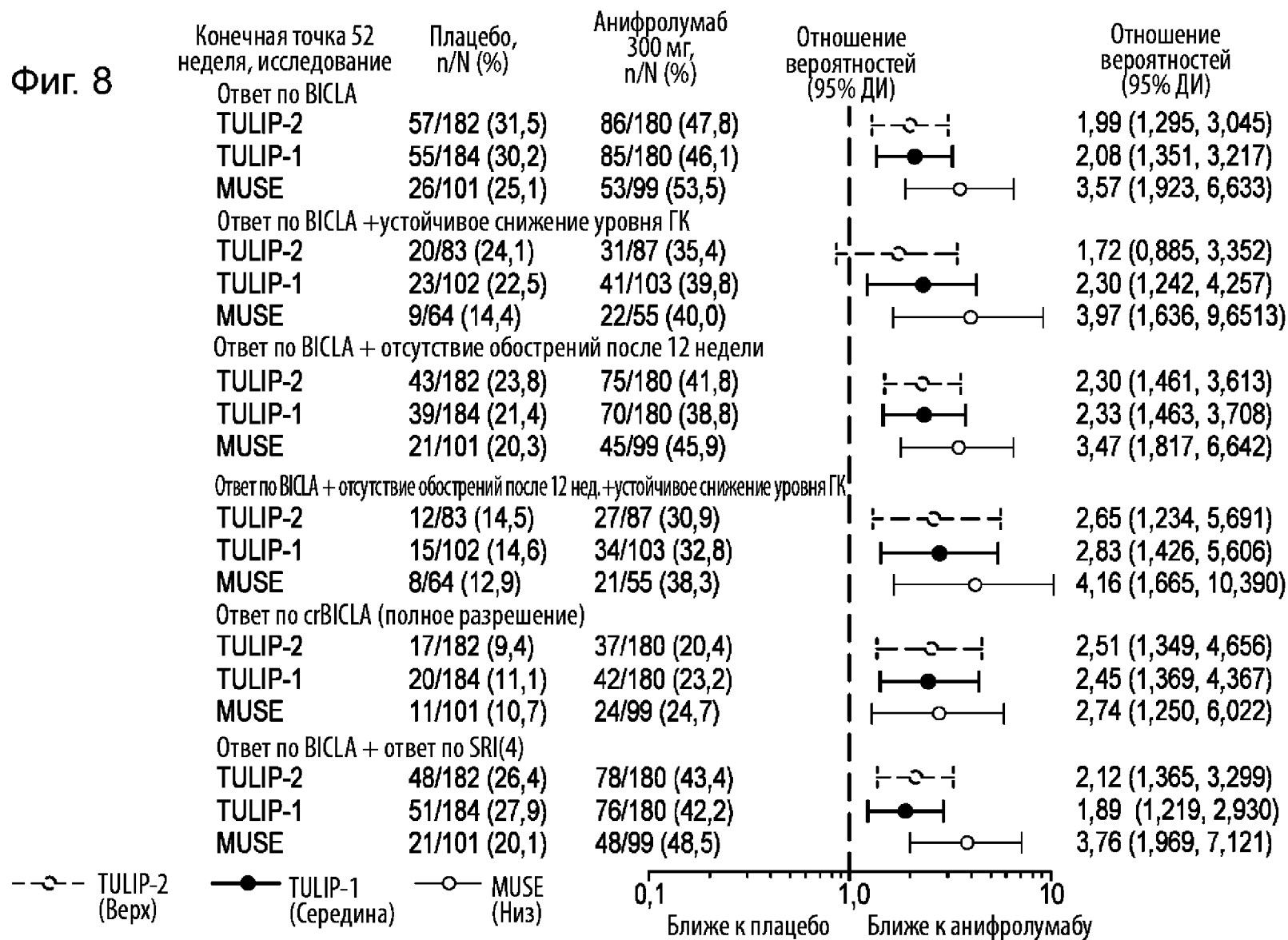


Фиг. 7

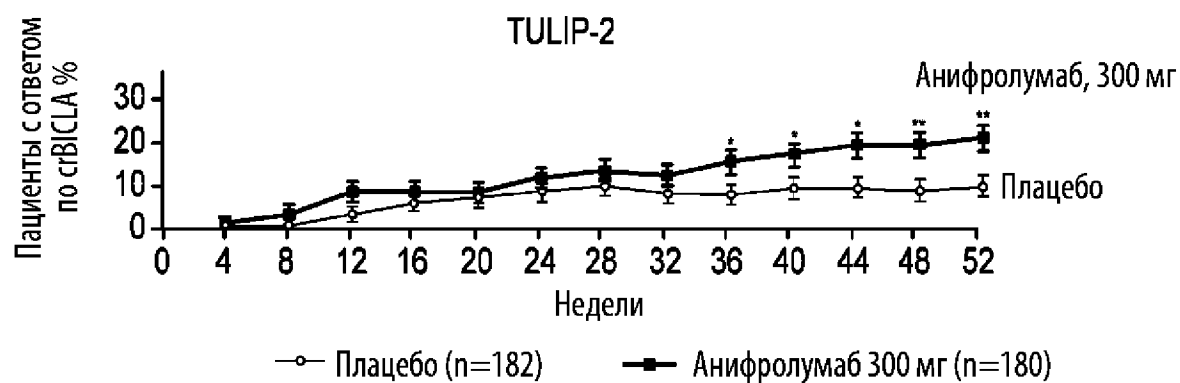
☒ Ответившие на глюкокортикоиды
 ☐ Неответившие на глюкокортикоиды



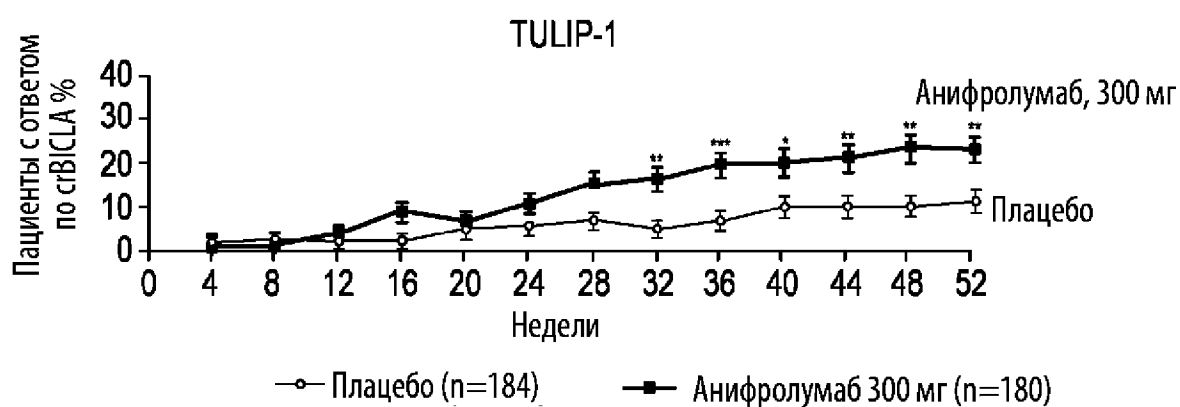
Фиг. 8



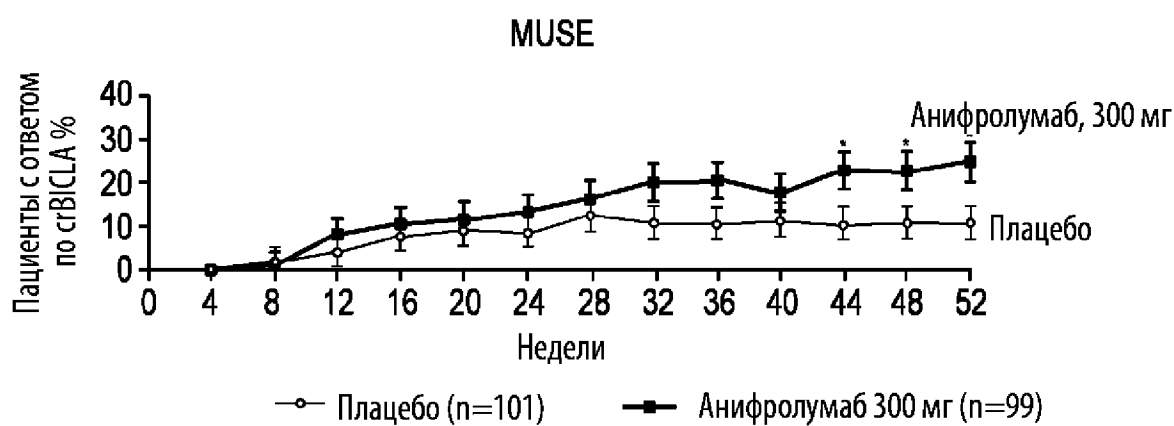
Фиг. 9А



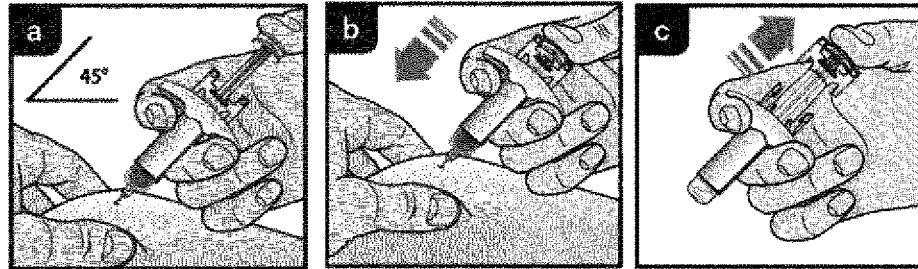
Фиг. 9В



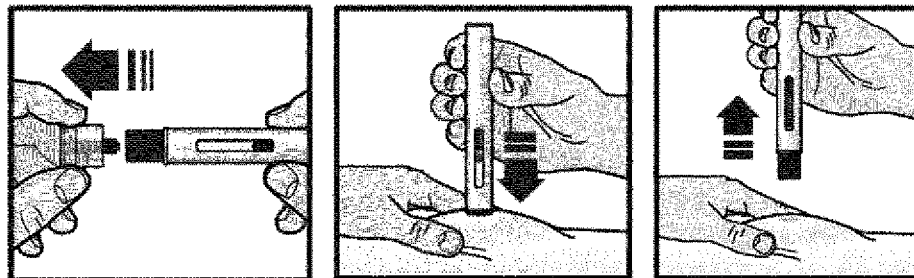
Фиг. 9С



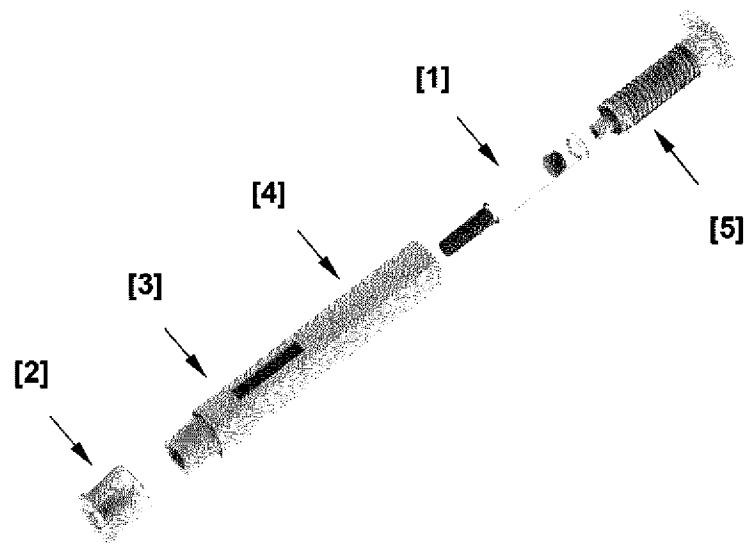
Фиг. 10А



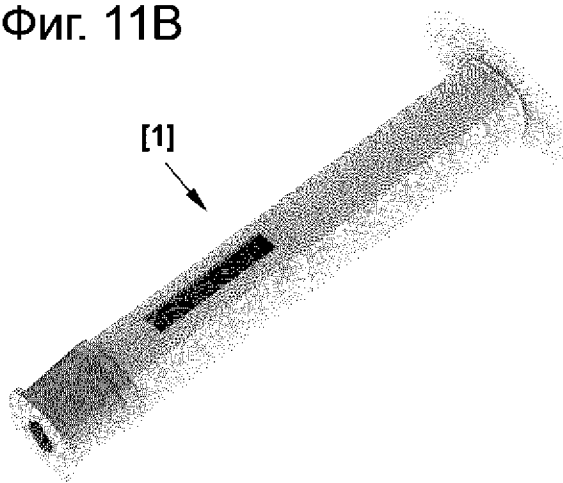
Фиг. 10В



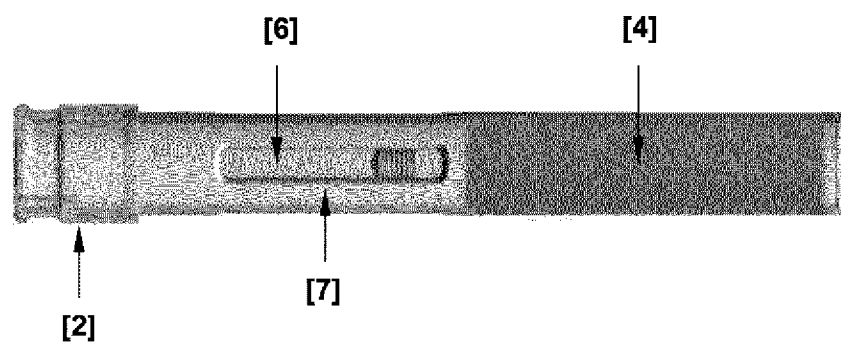
Фиг. 11А



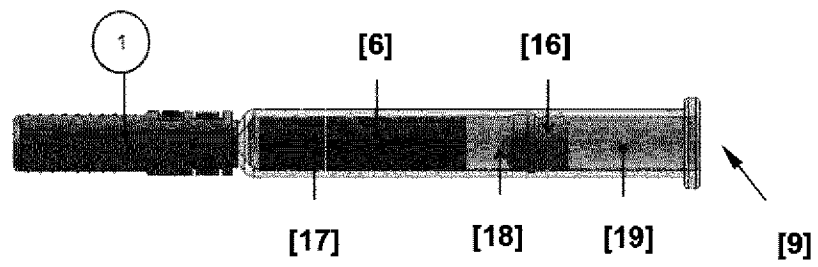
Фиг. 11В



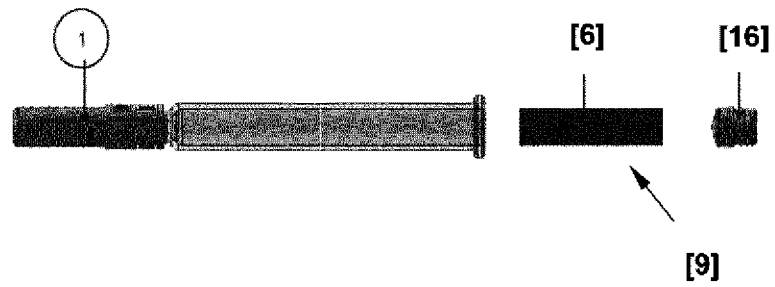
Фиг. 11С



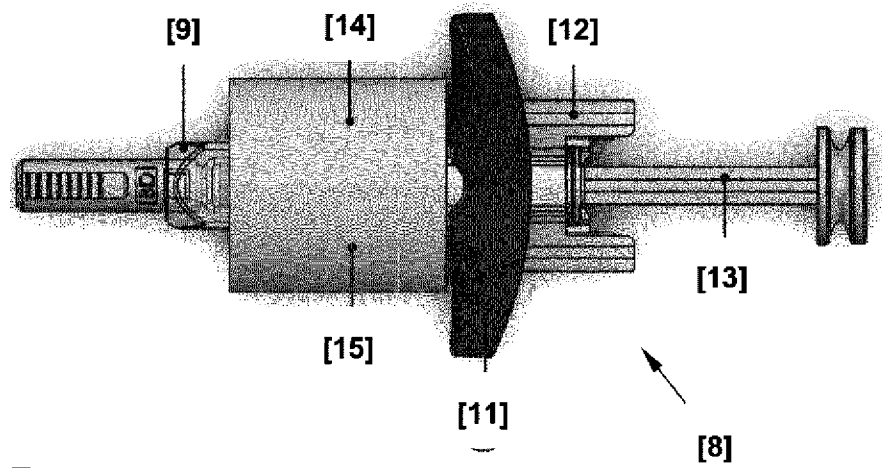
Фиг. 12А



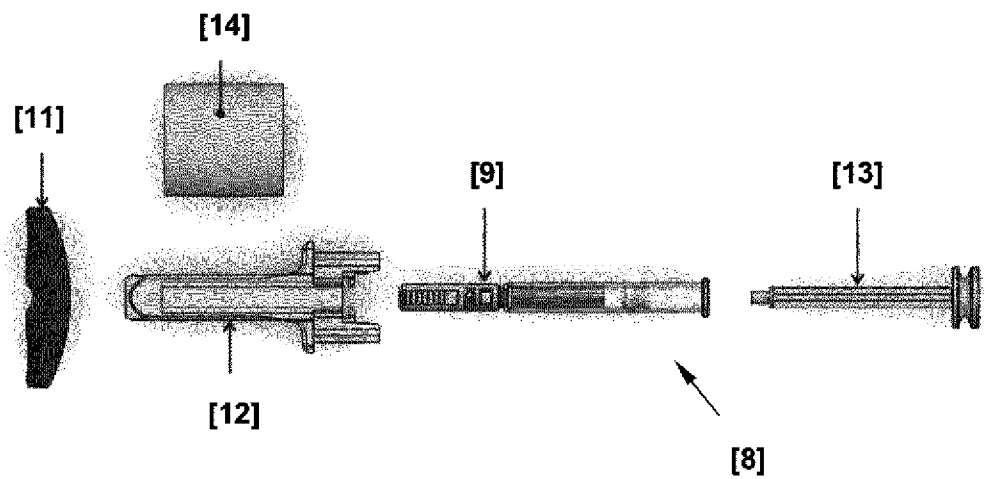
Фиг. 12В



Фиг. 12С



Фиг. 12D



Фиг. 13

