



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116997359 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 03

(21) 申请号 202180077088.5

(22) 申请日 2021.11.17

(30) 优先权数据

63/115286 2020.11.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/081971 2021.11.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/106460 EN 2022.05.27

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 W·怀特 X·郭

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 李波 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书58页
序列表12页 附图81页

(54) 发明名称

类固醇节制

(57) 摘要

本披露涉及用于治疗系统性红斑狼疮(SLE)的方法和组合物。具体地,本披露涉及包括向受试者施用I型IFN受体抑制剂的方法。

1. 一种选择用于I型IFN受体 (IFNR) 抑制剂治疗的SLE受试者的方法, 该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度低于预定值, 则选择该受试者用于治疗, 其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性。

2. 如权利要求1所述的方法, 该方法包括如果与健康受试者相比, 该受试者的IFNGS升高, 则选择该受试者用于治疗。

3. 如权利要求2所述的方法, 其中IFNGS的升高包括相对于来自健康受试者的样品, 来自该受试者和/或这些受试者的样品中IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中的至少四种的mRNA增加至少约四倍。

4. 如权利要求2所述的方法, 其中IFNGS的升高包括相对于来自健康患者的合并样品, 来自该受试者和/或这些受试者的样品中IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中的至少四种的mRNA增加至少约四倍。

5. 如权利要求3或4所述的方法, 其中IFNGS的升高包括与样品中一个或多个对照基因的mRNA相比, 该样品中IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中的至少四种的mRNA增加至少约四倍。

6. 如权利要求5所述的方法, 其中该一个或多个对照基因选自ACTB、GAPDH和18S rRNA。

7. 如权利要求2至6中任一项所述的方法, 该方法包括检测该受试者中IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2的增加的mRNA。

8. 如权利要求1或6中任一项所述的方法, 该方法包括如果该受试者正在接受包括施用剂量为10mg或更多的OCS的治疗, 则选择该受试者用于治疗。

9. 如权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中该方法在体外进行。

10. 一种选择用于I型IFN受体 (IFNR) 抑制剂和IL-10抑制剂治疗的SLE受试者的方法, 该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度高于预定值, 则选择该受试者用于治疗, 其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性。

11. 一种治疗有需要的受试者的SLE的方法, 该方法包括施用治疗有效量的IFNR抑制剂, 其中该受试者被鉴定为具有低于预定值的IL-10血浆浓度, 其中该治疗降低SLE疾病活动性。

12. 如权利要求10或11所述的方法, 其中与健康受试者相比, 该受试者被鉴定为具有升高的IFNGS。

13. 如权利要求12所述的方法, 其中IFNGS的升高包括相对于来自健康受试者的样品, 来自该受试者和/或这些受试者的样品中IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中的至少四种的mRNA增加至少约四倍。

14. 如权利要求12所述的方法, 其中IFNGS的升高包括相对于来自健康患者的合并样品, 来自该受试者和/或这些受试者的样品中IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中的至少四种的mRNA增加至少约四倍。

15. 如权利要求13或14所述的方法, 其中相对于该样品中存在的一个或多个对照基因的mRNA, 该mRNA增加。

16. 如权利要求15所述的方法, 其中该一个或多个对照基因选自ACTB、GAPDH和18S rRNA。

17. 如权利要求11至16中任一项所述的方法, 该方法包括检测该受试者中IFI27、

IFI44、IFI44L和RSAD2的增加的mRNA。

18. 如权利要求11至17所述的方法,其中该受试者正在接受包括在用该IFNAR1抑制剂治疗前施用剂量为10mg或更多的OCS的治疗。

19. 一种治疗有需要的受试者的SLE的方法,该方法包括施用治疗有效量的IFNR抑制剂和IL-10抑制剂,其中该受试者被鉴定为具有高于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗SLE疾病活动性。

20. 一种选择用于抗BAFF单克隆抗体治疗的SLE受试者的方法,该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度高于预定值,则选择该受试者用于治疗,其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性。

21. 如权利要求20所述的方法,其中该抗BAFF抗体是贝利木单抗及其功能变体。

22. 一种治疗有需要的受试者的SLE的方法,该方法包括施用治疗有效量的抗BAFF单克隆抗体和抗CD20抗体,其中该受试者被鉴定为具有高于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗降低SLE疾病活动性。

23. 如权利要求22所述的方法,其中该抗CD20抗体是利妥昔单抗,并且该抗BAFF抗体是贝利木单抗。

24. 如任一前述权利要求所述的方法,该方法包括确定来自该患者的样品中的IL-10浓度,任选地其中该样品分离自该受试者。

25. 如权利要求24所述的方法,其中该方法包括测量来自该患者的样品中的IL-10浓度。

26. 如权利要求25所述的方法,其中通过免疫测定测量该IL-10浓度。

27. 如权利要求26所述的方法,其中该免疫测定是Luminex或Simoa免疫测定。

28. 如权利要求24至27中任一项所述的方法,其中该样品是血液、血清或血浆样品。

29. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该预定值小于1.5pg/ml、约1.5至2.5pg/ml、约25至2.8pg/ml、或约1至约3.5pg/ml。

30. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该预定值为约1.5至约2.5pg/ml。

31. 如权利要求27所述的方法,其中该预定值为约1.7至2.3pg/ml。

32. 如权利要求1至29中任一项所述的方法,其中该预定值为约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4、约2.5、约2.6、约2.7、约2.8、约2.9、约3.0、约3.1、约3.2、约3.3、约3.4、约3.5、约1、约2、或约3。

33. 如权利要求1至29中任一项所述的方法,如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中该预定值为1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、1、2、或3pg/ml。

34. 如权利要求29所述的方法,其中该预定值为约2pg/ml。

35. 如权利要求29所述的方法,其中该预定值为2pg/ml。

36. 如权利要求1至26中任一项所述的方法,其中该预定值通过如下确定:a) 确定或测量SLE受试者样品群体中受试者的IL-10血浆浓度;b) 确定或测量该SLE受试者群体中的中位IL-10浓度,其中该预定值为b)中确定的中位值。

37. 如任一前述权利要求所述的方法,其中该受试者正在接受包括在用该IFNR抑制剂治疗前施用剂量为10mg或更多的OCS的治疗。

38. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括:
- a. 该受试者中的基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)反应,
 - b. 该受试者中的SRI(4)反应,
 - c. 与该受试者在治疗前的皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数(CLASI)得分相比, 降低该受试者的CLASI得分,
 - d. 与该受试者在治疗前的压痛和肿胀关节计数相比, 降低该受试者的压痛和肿胀关节计数,
 - e. 该受试者在治疗后具有最高1个BILAG-2004B得分,
 - f. 该受试者在治疗后具有C或更好的BILAG-2004得分,
 - g. 该受试者具有与治疗前相比至少一个患者报告结局(PRO)的改善, 和/或
 - h. 与该受试者在治疗前的发作率相比, 降低该受试者的SLE发作率。
39. 如任一前述权利要求所述的方法, 该方法包括在施用该IFNAR1抑制剂之前和之后测量该受试者的BILAG得分。
40. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中该BICLA反应在该受试者中持续至少52周。
41. 如任一前述权利要求所述的方法, 该方法包括在施用该IFNR抑制剂之前和之后测量该受试者中的PRO。
42. 如权利要求41所述的方法, 其中这些PRO包括该受试者的慢性病治疗功能评估-疲劳(FACIT-F)、36条简明健康状况调查表第2版(SF-36-v2)、精神健康总评(MCS)和/或SF-36躯体健康总评(PCS)得分。
43. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中该BICLA反应包括该受试者的BILAG-2004A和B域得分分别降低至B/C/D和C/D。
44. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中与该受试者在治疗前的CLASI得分相比降低该受试者的CLASI得分包括该受试者的CLASI-A得分与该受试者在治疗前的CLASI-A得分相比的降低。
45. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括降低该受试者中的抗dsDNA水平。
46. 如任一项前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)反应, 并且其中该方法包括与在治疗前向该受试者施用的OCS剂量相比, 降低向该受试者施用的OCS剂量。
47. 如权利要求46所述的方法, 其中该OCS包括泼尼松、泼尼松龙和/或甲基泼尼松龙。
48. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括到治疗的至少第4周时基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)反应。
49. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低SLE疾病活动性包括到治疗的至少第8周时基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)反应。
50. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括与该受试者在治疗前的值中的压痛关节和肿胀关节计数相比, 该受试者中压痛关节计数和肿胀关节计数的至少50%改善。
51. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中到治疗的至少第8周时实现该受试者的CLASI得分的降低。

52. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中在治疗12周后实现该受试者的CLASI得分的降低。

53. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括与该受试者在治疗前的CLASI得分相比, 该受试者的CLASI得分的至少50%降低。

54. 如权利要求53所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括在治疗12周后该受试者的CLASI-A得分的降低。

55. 如权利要求53或54所述的方法, 其中该受试者在治疗前的CLASI-A得分 ≥ 10 。

56. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括在治疗24周后该受试者的BILAG-2004得分为C或更好。

57. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括在治疗24周后该受试者具有最高1个BILAG-2004B得分。

58. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括与该受试者在治疗前的基于BILAG的年化发作率相比, 该受试者的基于BILAG的年化发作率的降低。

59. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括预防该受试者中的发作。

60. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中发作被定义为与一个月前该受试者的得分相比 ≥ 1 个新BILAG-2004A或 ≥ 2 个新(恶化的)BILAG-2004B域得分。

61. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中降低该受试者中的SLE疾病活动性包括与治疗前的发作率相比该受试者中降低的发作率, 其中该方法包括与在治疗前向该受试者施用的OCS剂量相比, 降低向该受试者施用的OCS剂量。

62. 如任一前述权利要求所述的方法, 该方法包括选择用于治疗的受试者, 其中针对患有活动性SLE选择该受试者。

63. 如任一前述权利要求所述的方法, 该方法包括选择用于治疗的受试者, 其中针对患有中度至重度SLE选择该受试者。

64. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中针对患有对OCS治疗无反应的SLE选择该受试者。

65. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中该受试者是成人。

66. 如任一前述权利要求所述的方法, 其中将该I型IFN受体抑制剂静脉内施用。

67. 如任一项前述权利要求所述的方法, 其中该I型IFN受体抑制剂是特异性结合IFNAR1的抗I型干扰素受体抗体或其抗原结合片段。

68. 如权利要求67所述的方法, 其中该IFNR抑制剂是单克隆抗体。

69. 如权利要求69所述的方法, 其中该IFNR抑制剂包括:

- a) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链可变区互补决定区1(HCDR1);
- b) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变区互补决定区2(HCDR2);
- 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链可变区互补决定区3(HCDR3);
- c) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的轻链可变区互补决定区1(LCDR1);
- d) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区互补决定区2(LCDR2); 和/或
- e) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:8的轻链可变区互补决定区3(LCDR3)。

70. 如权利要求68所述的方法, 其中该IFNR抑制剂包括: (a) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的人重链可变区; 和(b) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的人轻链可变区。

71. 如权利要求68至70中任一项所述的方法, 其中该IFNR抑制剂包括包含L234F的氨基酸取代的Fc区, 如由Kabat中所示的EU索引进行编号, 并且其中与未经修饰的抗体相比, 该抗体对至少一种Fc配体表现出降低的亲和力, 任选地其中该抗体在Fc区中包含L234F、L235E和/或P331S的氨基酸取代, 如由Kabat中所示的EU索引进行编号。

72. 如权利要求68至71中任一项所述的方法, 其中该IFNR抑制剂包括(a) 包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的人链; 和(b) 包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的人轻链。

73. 如权利要求68所述的方法, 其中该IFNR抑制剂是阿尼鲁单抗或其功能变体。

74. 如权利要求73所述的方法, 其中该治疗包括施用阿尼鲁单抗或其功能变体。

75. 如权利要求73所述的方法, 其中该治疗包括施用300mg阿尼鲁单抗或其功能变体。

76. 如权利要求68或67所述的方法, 其中将阿尼鲁单抗或其功能变体以静脉内(IV) 输注方式施用。

77. 如权利要求67至70中任一项所述的方法, 其中每四周施用阿尼鲁单抗或其功能变体。

78. 如权利要求73所述的方法, 其中该治疗包括施用约120mg阿尼鲁单抗或其功能变体。

79. 如权利要求78所述的方法, 其中皮下施用阿尼鲁单抗或其功能变体。

80. 如权利要求78至79中任一项所述的方法, 其中每周施用阿尼鲁单抗或其功能变体。

81. 如权利要求73至80中任一项所述的方法, 其中阿尼鲁单抗或其功能变体以150mg/mL的浓度以溶液提供。

82. 一种用于在治疗有需要的受试者的SLE的方法中使用的药物组合物, 该治疗方法包括施用治疗有效量的IFNR抑制剂, 其中该受试者被鉴定为具有低于预定值的IL-10血浆浓度, 其中该治疗降低SLE疾病活动性。

83. 如权利要求73所述使用的药物组合物, 其中该IFNR抑制剂是阿尼鲁单抗或其功能变体。

84. 如权利要求83所述使用的药物组合物, 其中该药物组合物包含浓度为150mg/mL的阿尼鲁单抗或其功能变体。

85. 一种试剂盒, 其包含如权利要求82至83中任一项所述的药物组合物和使用说明书, 其中该使用说明书指定如权利要求1至81中任一项所述的方法。

86. 如权利要求85所述的试剂盒, 其包含IL-10抑制剂。

类固醇节制

1背景技术

[0001] 生物标记物被称为一种确定的特征,其被测量为正常生物过程、致病过程或者对暴露或干预的反应的指标。预测性生物标记物可用于预测对疗法的反应或疾病过程。

[0002] 系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,其导致显著的发病和死亡¹。SLE的临床表现包括但不限于全身症状、脱发、皮疹、浆膜炎、关节炎、肾炎、血管炎、淋巴结病、脾肿大、溶血性贫血、认知功能障碍和其他神经系统受累。这些疾病表现导致显著的疾病负担,并可能导致身体机能下降、失业、健康相关生活质量(QoL)降低以及寿命缩短10年。增加的住院治疗以及药物治疗(包括长期口服皮质类固醇(OCS)和其他免疫抑制治疗)的副作用增加了SLE的疾病负担。

[0003] 尽管SLE临床试验活动非常活跃,但在过去60年中只有一种药物贝利木单抗(belimumab)已获得了监管部门的批准。已导致SLE药物开发失败的因素很多,包括试验设计挑战、各种各样的患者群体以及缺乏稳健的终点。SLE的治疗具有挑战性,因为标准疗法的疗效有限且耐受性较差²。当前用于治疗SLE的多种疗法具有众所周知的不良作用谱,因此存在鉴定新的靶向疗法、特别是可降低对皮质类固醇和细胞毒性剂需求的药剂的医学需要。

[0004] 大多数针对SLE的新治疗的临床试验均未能达到其主要和次要终点。这些临床试验失败的部分原因可能是SLE患者中疾病表现的异质性。此外,SLE的高度异质性(extreme heterogeneity)阻碍了用于预测SLE患者对疗法的反应的生物标记物的鉴定。尽管进行了数十年的调查,但目前还没有可靠的生物标记物来预测患者对治疗的反应的可能性³。因此,需要预测性生物标记物来预测SLE患者的治疗反应。

[0005] 本发明解决了上述问题中的一个或多个。

2发明内容

[0006] 本发明的诸位发明人令人惊讶地证明,高基线IL10与SLE患者较差的临床反应相关,并且IL10低患者对治疗的反应比其他患者更好。因此,本发明首次提供了一种用于SLE患者对疗法的反应的预测性生物标记物。

[0007] 本发明涉及一种选择用于I型IFN受体(IFNR)抑制剂治疗的SLE受试者的方法,该方法包括如果该受试者的IL-10血浆(p1)浓度低于预定值,则选择该受试者用于治疗,其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性;并且涉及用于在这种方法中使用的药物组合物。

[0008] 本发明还涉及一种选择用于I型IFN受体(IFNR)抑制剂和IL-10抑制剂治疗的SLE受试者的方法,该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度高于预定值,则选择该受试者用于治疗,其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性;并且涉及用于在这种方法中使用的药物组合物。

[0009] 本发明进一步涉及一种治疗有需要的受试者的SLE的方法,该方法包括施用治疗有效量的IFNR抑制剂,其中该受试者被鉴定为具有低于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗降低SLE疾病活动性;并且涉及用于在这种方法中使用的药物组合物。

[0010] 本发明进一步涉及一种选择用于抗BAFF单克隆抗体治疗的SLE受试者的方法,该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度高于预定值,则选择该受试者用于治疗,其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性。本发明还涉及一种治疗有需要的受试者的SLE的方法,该方法包括施用治疗有效量的抗BAFF单克隆抗体和抗CD20抗体,其中该受试者被鉴定为具有高于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗降低SLE疾病活动性。

[0011] 本发明尤其得到本文首次提供的数据的支持。如安慰剂对照的双盲临床试验所示,施用阿尼鲁单抗(anifrolumab)导致SLE患者出现快速(早在第8周)且持续的BICLA反应(参见实例1至4)。阿尼鲁单抗相对于安慰剂的治疗效果跨预先设想的亚组(按年龄、性别、人种、种族、疾病严重度[基线时的SLEDAI-2K]和基线OCS使用分组)是一致的(参见实例5)。IFNGS测试高和IL10低患者对阿尼鲁单抗治疗的反应比其他患者更好(实例6和7)。特别地,本发明是基于诸位发明人的令人惊讶的发现,即具有低水平IL-10的SLE患者对I型IFN抑制剂治疗的反应比表达高水平IL-10的SLE患者更好。SLE患者的IL-10水平与I型IFN基因标记(IFNGS)有关,而高IL-10与更重度的SLE疾病相关。

3附图说明

[0012] 图1: IFN得分与阿尼鲁单抗的疗效

[0013] 图1A: IFN得分分布;图1B: 每次访视的BICLA反应者的比例;图1C: 持续至第52周的BICLA反应时间的Kaplan-Meier曲线。

[0014] 图2: 阿尼鲁单抗中和SLE患者全血中的21基因I型IFN PD标记

[0015] 图3: 阿尼鲁单抗对血清BAFF和纤维胶凝蛋白-3(Ficolin-3)的下调

[0016] CP1013 (NCT01438489); CP1145 (NCT01753193); ANI: 阿尼鲁单抗。

[0017] 图4: 阿尼鲁单抗对IL-10和TNF α 的长期下调

[0018] 图5: IFNGS测试高和IL10低患者中更高的SRI (4) 反应率 (MUSE)

[0019] 图5A: IFN-高和IL-10低。图5B: IFN-高和IL-10高。

[0020] 图6: IFNGS测试高和IL-10低患者中更高的SRI (4) 反应率 (TULIP I)

[0021] 图6A: IFN-高和IL-10高。图6A: IFN-高和IL-10低。

[0022] 图7: IFNGS测试高和IL-10低患者中更高的BICLA反应率 (MUSE)

[0023] 图7A: IFN-高和IL-10高。图7B: IFN-高和IL-10低。

[0024] 图8: IFNGS测试高和IL-10低患者中更高的BICLA反应率 (TULIP I)

[0025] 图8A: IFN-高和IL-10高。图8A: IFN-高和IL-10低。

[0026] 图9: 21基因标记倍数变化相比于基线时的IL-10 (+/-GSE) (TULIP I)

[0027] 图10: SLEDAI-2k总得分相比于基线时的IL-10 (+/-SEM) (TULIP I)

[0028] 图11: 抗dsDNA相比于基线时的IL-10 (+/-GSE) (TULIP I)

[0029] 组别示于表14-1中。

[0030] 图12: IFNGS/IL-10分层相比于抗dsDNA (TULIP I)

[0031] 组别示于表14-1中。

[0032] 图13: 淋巴细胞相比于基线IL-10 (+/-GSE) (TULIP I)

[0033] 组别示于表14-1中。

[0034] 图14: 按IFNGS分层的IL-10浓度 (TULIP I)

- [0035] 图15:按C3水平分层的IL-10浓度(TULIP I)
- [0036] 图16:按C4水平分层的IL-10浓度(TULIP I)
- [0037] 图17:IFN测试下的IL-10变化(几何平均值 $\pm$ GSE)(TULIP I)
- [0038] 图18:浆细胞(PC)和自身抗体产生是IL-10的主要目标
- [0039] 图19:自身抗体(auto-AB)的IL-10依赖性增加导致树突状细胞(DC)产生的IFN1的增加
- [0040] APC:抗原呈递细胞;pDC:浆细胞样树突状细胞;mDC:单核细胞树突状细胞。
- [0041] 图20:自身抗体的IL-10依赖性增加导致细胞毒性T细胞的增加
- [0042] 图21:IL-10对Th1/Th2反应的作用
- [0043] 图22:IL-10与IFN1基因21得分之间的相关性(MUSE)
- [0044] 图23. IL-10与SLEDAI 2K得分之间的相关性(MUSE)
- [0045] 图24. IL-10与dsDNA之间的关联(MUSE)
- [0046] 抗dsDNA抗体水平被分类为阳性($>15\text{U mL}^{-1}$)或阴性($\leq 15\text{U mL}^{-1}$),并在中心实验室使用自动荧光免疫测定进行测量。
- [0047] 图25. IL-10与自身抗体之间的关联(MUSE)
- [0048] 图26:IL-10与IFN- α 之间的关联(MUSE)
- [0049] 图27:IL-10和淋巴细胞及中性粒细胞水平(MUSE)
- [0050] 图27A:IL-10与血液淋巴细胞水平之间的负关联(MUSE)。图27B:IL-10与中性粒细胞水平之间的关联(MUSE)。
- [0051] 图28. IL-10与IFN1基因得分(抗dsDNA)的协同作用(MUSE)
- [0052] 图29. IL-10与IFN1基因得分(SLEDAI2K得分)的协同作用(MUSE)
- [0053] 图30. SLE中较高的IL10水平及其与IFNGS测试状态的关联(MUSE)
- [0054] 图30A:IFNGS测试状态。图30B SLEDAI得分;图30C:抗dsDNA水平;抗dsDNA抗体水平被分类为阳性($>15\text{U mL}^{-1}$)或阴性($\leq 15\text{U mL}^{-1}$),并在中心实验室使用自动荧光免疫测定进行测量。图30D:C3水平。补体水平被分类为异常($\text{C3}<0.9\text{g L}^{-1}$; $\text{C4}<0.1\text{g L}^{-1}$)或正常($\text{C3}\geq 0.9\text{g L}^{-1}$; $\text{C4}\geq 0.1\text{g L}^{-1}$),并在中心实验室进行测量。Y轴是IL-10血清浓度(pg/ml)。
- [0055] 图31. IL10与补体C4水平相关(MUSE)
- [0056] Y轴是IL-10血清浓度(pg/ml)。补体水平被分类为异常($\text{C3}<0.9\text{g L}^{-1}$; $\text{C4}<0.1\text{g L}^{-1}$)或正常($\text{C3}\geq 0.9\text{g L}^{-1}$; $\text{C4}\geq 0.1\text{g L}^{-1}$),并在中心实验室进行测量。
- [0057] 图32. 基线IL10水平与阿尼鲁单抗治疗后第365天的临床反应相关(MUSE)
- [0058] Y轴是IL-10血清浓度(pg/ml)
- [0059] 图33. 基线IL10水平与阿尼鲁单抗治疗后第365天的临床反应相关(MUSE)
- [0060] Y轴是IL-10血清浓度(pg/ml)
- [0061] 图34: IFNGS测试高患者中的IL10和阿尼鲁单抗诱导的临床反应(MUSE)
- [0062] 图35:接受300mg和1000mg阿尼鲁单抗的IFNGS测试高患者中IL10与临床反应的关联(MUSE)
- [0063] 图35A:接受300mg和1000mg阿尼鲁单抗的IFNGS测试高患者中IL10与临床反应的关联(MUSE)。图35B: IFNGS测试高和IL10低SLE患者与其他患者的比较(MUSE);图35C:阿尼鲁单抗治疗后的SRI(4)反应状态;图35D:多重回归分析、SRI(4)反应;图35E:类固醇未逐渐

减量时的SRI4反应(MUSE)。

[0064] 图36:阿尼鲁单抗对IL10的抑制(MUSE)

[0065] 图37:IFNGS测试高患者中阿尼鲁单抗对IL10的抑制(MUSE)

[0066] 图38:IL-10亚组中IFN-H组随时间的临床反应(MUSE)

[0067] 图38A和图38B:类固醇逐渐减量时的原始终点为SRI4D。图38C和图38D:未逐渐减量时的新终点为SRI4D3

[0068] 图39.在TULIP-1、TULIP-2以及来自TULIP-1和TULIP-2的合并数据中,具有从开始持续到第52周的BICLA反应的患者的百分比。

[0069] BICLA,基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估;CI,置信区间;IFNGS,干扰素基因标记;OCS,口服皮质类固醇;SLEDAI-2K,系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。在TULIP-1、TULIP-2和合并TULIP数据中,限制性药物规则是根据TULIP-2方案。使用采用治疗组和分层因子(筛选时的SLEDAI-2K、第1天OCS剂量以及筛选时的I型IFNGS测试结果)作为协变量的Cox回归模型来估计风险比和95%CI。

[0070] 图40.在所有时间点的BICLA反应。

[0071] BICLA,基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估;IFNGS,干扰素基因标记;OCS,口服皮质类固醇;SLEDAI-2K,系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。在早期时间点,TULIP-1和TULIP-2中的P值分别为0.207和0.238(第4周)、0.020和0.004(第8周)以及0.054和0.029(第12周)。在TULIP-1、TULIP-2和合并TULIP数据中,限制性药物规则是根据TULIP-2方案。使用采用分层因子第1天OCS剂量、SLEDAI-2K和I型IFNGS测试结果(均在筛选时)的分层Cochran-Mantel-Haenszel方法计算反应者比率。在合并分析中,添加了另外的分层因子以供研究。垂直条指示95%置信区间。

[0072] 图41:具有BICLA反应的患者的百分比

[0073] 图41A-C展示了在TULIP-1(图41A)、TULIP-2(图41B)以及来自TULIP-1和TULIP-2的合并数据(图41C)中,具有从开始持续到第52周的BICLA反应的患者的百分比。图41D-F展示了在TULIP-1(图41D)、TULIP-2(图41E)以及来自TULIP-1和TULIP-2的合并数据(图41F)中,从开始持续到第52周的BICLA反应的平均时间。

[0074] 图42.MCP和PCR

[0075] 图42A-C展示了在TULIP-1(图42A)、TULIP-2(图42B)以及来自TULIP-1和TULIP-2的合并数据(图42C)中,在第24周实现持续到第52周的主要临床反应或部分临床反应的患者的百分比。IFNGS,干扰素基因标记;MCR,主要临床反应;OCS,口服皮质类固醇;PCR,部分临床反应;SLEDAI-2K,系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。在TULIP-1、TULIP-2和合并TULIP数据中,限制性药物规则是根据TULIP-2方案。使用采用分层因子第1天OCS剂量、SLEDAI-2K和I型IFNGS测试结果(均在筛选时)的分层Cochran-Mantel-Haenszel方法计算反应者比率。

[0076] 图43.合并TULIP的依据人口统计学亚组的BICLA反应。

[0077] BMI,身体质量指数;BICLA,基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估;CI,置信区间;CMH,Cochran-Mantel-Haenszel。对TULIP-1数据进行了分析,并入了预先指定的限制性药物规则。使用分层CMH方法对治疗估计值差异和相关95%CI进行加权和计算。

[0078] 图44:依据筛选时的SLEDAI-2K的BICLA反应。

[0079] BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; CI, 置信区间; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; SLEDAI-2K, 系统性红斑狼疮疾病活动性指数2000。对TULIP-1数据进行了分析, 并入了预先指定的限制性药物规则。使用分层CMH方法对治疗估计值差异和相关95%CI进行加权和计算。

[0080] 图45. 依据基线口服皮质类固醇剂量的BICLA反应。

[0081] BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; CI, 置信区间; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; OCS, 口服皮质类固醇。对TULIP-1数据进行了分析, 并入了预先指定的限制性药物规则。使用分层CMH方法对治疗估计值差异和相关95%CI进行加权和计算。

[0082] 图46. 依据I型IFN基因标记状态(筛选)的BICLA反应

[0083] BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; CI, 置信区间; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; IFNGS, I型干扰素基因标记; qPCR, 定量聚合酶链反应。^a使用来自全血的基于4基因qPCR的测试, 通过中心实验室筛选将I型IFNGS分类为高或低。对TULIP-1数据进行了分析, 并入了预先指定的限制性药物规则。使用分层CMH方法对治疗估计值差异和相关95%CI进行加权和计算。

[0084] 图47. 在TULIP-2和TULIP-1中与安慰剂相比用阿尼鲁单抗治疗的患者中使用BILAG-2004评估的发作。

[0085] BILAG: 大不列颠群岛狼疮评估组。注释: 发作被定义为与上个月的访视相比的新BILAG-2004A $\geq$ 1个或新(恶化的)BILAG-2004B域得分 $\geq$ 2个。

[0086] 图48: 在TULIP-2和TULIP-1中最后发作的时间

[0087] BILAG: 大不列颠群岛狼疮评估组。注释: 发作被定义为与上个月的访视相比的新BILAG-2004A $\geq$ 1个或新(恶化的)BILAG-2004B域得分 $\geq$ 2个。首次发作的时间是通过首次发作的日期减去首次施用研究产品的日期得出的。如果患者没有发作, 则在暴露时间结束时对发作的时间进行检查。

[0088] 图49: 在TULIP试验中直到第52周的年化发作率。

[0089] 图50: 在TULIP试验中直到第52周具有1、2或3次或更多次SLE发作的患者的百分比。

[0090] BILAG: 大不列颠群岛狼疮评估组; SLE, 系统性红斑狼疮。发作被定义为相比于先前访视的新BILAG-2004A $\geq$ 1个或新BILAG-2004B器官域得分 $\geq$ 2个。

[0091] 图51. 在接受阿尼鲁单抗和安慰剂的SLE患者中依据时间的实现CLASI-A反应的患者的百分比: TULIP-1和TULIP-2合并数据。

[0092] CLASI, 皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数; CLASI-A, CLASI活动性得分; n, 分析中的患者数量; N, 治疗组中的患者数量; NA, 不可用; OCS, 口服皮质类固醇。反应被定义为对于基线CLASI-A $\geq$ 10的患者, CLASI活动性得分相对于基线降低 $\geq$ 50%。使用采用分层因子筛选时的SLEDAI-2K得分、第1天OCS剂量、筛选时的I型IFN基因标记测试结果和研究(TULIP-1和TULIP-2)的分层Cochran-Mantel-Haenszel方法计算反应者比率。呈现了标称P值, *P $<$ 0.05; **P $<$ 0.01; ***P $<$ 0.001。

[0093] 图52. 接受阿尼鲁单抗和安慰剂的SLE患者中持续到第52周的CLASI-A反应的时间: TULIP-1和TULIP-2。

[0094] CLASI, 皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数; CLASI-A, CLASI 活动性得分; n, 分析中的患者数量; N, 治疗组中的患者数量; NA, 不可用; OCS, 口服皮质类固醇。反应被定义为对于基线 CLASI-A ≥ 10 的患者, CLASI 活动性得分相对于基线降低 $\geq 50\%$ 。使用采用治疗组和分层(筛选时的 SLEDAI-2K 得分、第 1 天 OCS 剂量、研究以及筛选时的 I 型 IFN 基因标记测试结果)作为协变量的 Cox 回归模型来估计风险比和 95% CI。

[0095] 图 53. 在 50% 和 75% 反应阈值下依据基线 CLASI-A 的在第 12 周时的 CLASI-A 反应: TULIP-1 和 TULIP-2

[0096] 图 54: CLASI-A 皮肤反应: 来自一名进行阿尼鲁单抗 (300mg) 治疗的患者的实例。

[0097] CLASI-A, 皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数活动性得分。反应被定义为对于基线 CLASI-A ≥ 10 的患者, CLASI-A 相对于基线降低 $\geq 50\%$ 。总共有来自 5 个地点的 13 名阿尼鲁单抗治疗的患者参加了皮肤照相; 2 名患者在第 12 周时具有 CLASI-A 反应。

[0098] 图 55: 在 BICLA 反应者相比于无反应者中的发作和口服糖皮质激素使用。

[0099] 图 55A: 直到第 52 周 BILAG-2004 发作 ≥ 1 次的患者。误差条表示 95% CI。图 55B: 所有患者中自基线到第 52 周的口服糖皮质激素日剂量的 LS 平均值变化, 而无论基线口服糖皮质激素剂量如何。误差条表示 95% CI。图 55C: 在基线时接受口服糖皮质激素 $\geq 10\text{mg}/\text{天}$ 的患者中实现持续口服糖皮质激素剂量降低至 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$ 的患者。持续口服糖皮质激素剂量降低被定义为从第 40 周持续到第 52 周的口服糖皮质激素剂量 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$ 。误差条表示 95% CI。图 55D: 对于所有患者直到第 52 周的口服糖皮质激素 AUC, 而无论基线口服糖皮质激素剂量如何。误差条表示 SD。A-D, 使用分层 Cochran-Mantel-Haenszel 方法计算比率差异、CI 和标称 P 值。AUC, 曲线下面积; BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; BILAG, 大不列颠群岛狼疮评估组; CI, 置信区间; LS, 最小二乘; SD, 标准偏差。

[0100] 图 56: 在 BICLA 反应者相比于无反应者中在第 52 周时的 PRO 反应。

[0101] 具有 FACIT-F (图 56A) 中的反应的患者, 该反应被定义为自基线到第 52 周的改善 > 3.4 ; 具有 SF-36PCS (图 56B) 中的反应的患者, 该反应被定义为在 PCS 域中自基线到第 52 周的增加 > 3.4 ; 以及具有 SF-36MCS (图 56C) 中的反应的患者, 该反应被定义为在 MCS 域中自基线到第 52 周的增加 > 4.2 。图 56A-C: 误差条表示 95% CI。使用分层 Cochran-Mantel-Haenszel 方法计算反应率、CI 和标称 P 值。图 56D: PtGA 得分自基线到第 52 周的 LS 平均值变化。误差条表示 95% CI。使用混合模型重复测量来计算 LS 平均值差异、CI 和标称 P 值。BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; FACIT-F, 慢性病治疗功能评估-疲劳; MCS, 精神健康总评; PCS, 躯体健康总评; PRO, 患者报告结局; PtGA, 患者整体评估; SF-36, 36 条简明健康状况调查表。

[0102] 图 57. 在 BICLA 反应者相比于无反应者中 SLEDAI-2K 和 PGA 相对于基线的变化。

[0103] SLEDAI-2K (图 57A) 和 PGA (图 57B) 自基线到第 52 周的变化。误差条表示 95% CI。使用混合模型重复测量来计算 LS 平均值差异、CI 和标称 P 值。BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; BILAG, 大不列颠群岛狼疮评估组; CI, 置信区间; LS, 最小二乘; PGA, 医生整体评估; SLEDAI-2K, 系统性红斑狼疮疾病活动性指数 2000。

[0104] 图 58. CLASI-A、关节计数和器官域

[0105] 图 58A: 在基线时 CLASI-A 得分 ≥ 10 的患者中在第 52 周时具有 CLASI-A 反应(定义为自基线到第 52 周降低 $\geq 50\%$) 的患者。使用分层 Cochran-Mantel-Haenszel 方法计算反应

率、CI和标称P值。图58B,对于活动性(定义为具有肿胀和压痛的关节)、压痛和肿胀关节自基线到第52周的LS平均值关节计数的变化。误差条表示95%CI。使用混合模型重复测量来计算LS平均值差异、CI和标称P值。BICLA,基于BILAG的综合狼疮评估;BILAG-2004,大不列颠群岛狼疮评估组-2004;CI,置信区间;CLASI-A,皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数活动性;LS,最小二乘:BICLA反应者与无反应者之间的CLASI-A反应以及关节计数。图58C自MUSE试验疗效终点(第52周)到随访结束(第60周),在粘膜皮肤和肌肉骨骼域中BILAG-2004得分为A/B和C/D/E的患者的百分比变化。

[0106] 图59.在MUSE试验疗效终点(第52周)和随访结束(第60周)时的疾病活动性和发作量度。

[0107] 图59A:疾病活动性;图59B:发作。

[0108] 4表格的简要说明

[0109] 表6-1:BT-063序列

[0110] 表6-2:21干扰素基因标记

[0111] 表6-3:口服泼尼松的等效剂量的实例

[0112] 表6-4:阿尼鲁单抗序列

[0113] 表6-5:抗IFNAR抗体序列

[0114] 表6-6:抗BAFF序列

[0115] 表6-7:贝利木单抗剂量和施用

[0116] 表6-8:他巴鲁单抗(Tabalumab)剂量和施用

[0117] 表11-1:第52周时的BICLA反应率

[0118] 表12-1:基线患者人口统计学

[0119] 表12-2:基线疾病特征

[0120] 表13-1:阿尼鲁单抗诱导的血清蛋白水平的变化

[0121] 表14-1:IL-10患者组别

[0122] 表18-1:患者人口统计学和基线临床特征

[0123] 表18-2:BICLA反应者与无反应者的患者人口统计学和基线SLE药物

[0124] 表18-3:BICLA反应者与无反应者中的SLE发作

[0125] 表18-4:BICLA反应者与无反应者在基线时的PRO得分

[0126] 表18-5:BICLA反应者与无反应者的医疗资源利用

[0127] 表18-6:BICLA反应者与无反应者的自基线到第52周的血清学变化

[0128] 表18-7:在BICLA反应者与无反应者中在治疗期间的AE

[0129] 表18-8:BICLA反应者与无反应者在基线时的PRO得分

5具体实施方式

[0130] 5.1治疗与诊断方法

[0131] 本发明在第一方面涉及一种选择用于I型IFN受体(IFNR)抑制剂治疗的SLE受试者的方法,该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度低于预定值,则选择该受试者用于治疗,其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性。

[0132] 该方法可包括如果与健康受试者相比,该受试者的I型干扰素基因标记(IFNGS)升

高,则选择该受试者用于治疗。健康受试者可以是未患SLE的受试者。健康受试者可以是未患SLE的成人受试者。

[0133] IFNGS的升高可包括相对于来自健康受试者的样品,来自该受试者和/或这些受试者的样品中IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中的至少四种的mRNA增加至少约四倍。IFNGS的升高可包括相对于来自健康患者的合并样品,来自该受试者和/或这些受试者的样品中IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中的至少四种的信使RNA (mRNA) 增加至少约四倍。相对于该样品中存在的一个或多个对照基因的mRNA,该mRNA增加。该一个或多个对照基因可选自ACTB、GAPDH和18S rRNA。

[0134] 该方法可包括检测该受试者中IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2的增加的mRNA。检测增加的mRNA可包括本领域中用于测量样品中mRNA水平的常规技术,即实时定量聚合酶链反应(RT-qPCR)。

[0135] 该方法可包括如果该受试者正在接受包括施用剂量为10mg或更多的OCS的治疗,则选择该受试者用于治疗。施用高剂量OCS的患者发生与OCS使用相关的不良事件的风险更大。

[0136] 该方法可在体外进行。换言之,该方法可以是一种不在人体或动物体上实施的方法。

[0137] 本发明还涉及一种选择用于I型IFN受体(IFNR)抑制剂和IL-10抑制剂治疗的SLE受试者的方法,该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度高于预定值,则选择该受试者用于治疗,其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性。IL-10可补偿血清IL-10水平高的受试者(与普通SLE患者相比)对I型IFN抑制剂的反应的缺乏。

[0138] 本发明还涉及一种治疗有需要的受试者的SLE的方法,该方法包括施用治疗有效量的IFNR抑制剂,其中该受试者被鉴定为具有低于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗降低SLE疾病活动性。与健康受试者相比,通过该方法治疗的受试者可被鉴定为具有升高的IFNGS。通过该方法治疗的受试者的IFNGS升高可包括相对于来自健康受试者的样品,来自该受试者的样品中IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中的至少四种的mRNA增加至少约四倍。IFNGS的升高可包括相对于来自健康患者的合并样品,来自该受试者的样品中IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中的至少四种的mRNA增加至少约四倍。相对于该样品中存在的一个或多个对照基因的mRNA,该mRNA可能增加。该一个或多个对照基因可选自ACTB、GAPDH和18S rRNA。该方法可包括检测该受试者中IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2的增加的mRNA。通过该方法治疗的受试者可能正在接受包括在用该IFNR抑制剂治疗前施用剂量为10mg或更多的OCS的治疗。

[0139] 本发明还涉及一种治疗有需要的受试者的SLE的方法,该方法包括施用治疗有效量的IFNR抑制剂和IL-10抑制剂,其中该受试者被鉴定为具有高于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗降低SLE疾病活动性。

[0140] 本发明还涉及一种选择用于抗BAFF单克隆抗体治疗的SLE受试者的方法,该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度高于预定值,则选择该受试者用于治疗,其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性。该抗BAFF抗体可以是贝利木单抗及其功能变体。因此,本发明还涉及一种使用针对贝利木单抗和抗IL-10抗体组合的反应的预测性生物标记物的方法。

[0141] 本发明还涉及一种治疗有需要的受试者的SLE的方法,该方法包括施用治疗有效量的抗BAFF单克隆抗体和抗CD20抗体,其中该受试者被鉴定为具有高于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗降低SLE疾病活动性。该抗CD20抗体可以是利妥昔单抗,并且该抗BAFF抗体可以是贝利木单抗。因此,本发明还涉及一种使用针对贝利木单抗和利妥昔单抗组合的反应的预测性生物标记物的方法。

[0142] 本发明的方法还可包括确定来自该患者的样品中的IL-10浓度。该样品可以是可用于评估IL-10血清水平的取自身体的任何样品。特别地,该样品可以是血液、血清或血浆样品。为了确定受试者血清中的IL-10水平,可通过酶联免疫吸附测定(ELISA)或本领域已知的任何其他技术来确定样品中的IL-10浓度。

[0143] 该预定值可为约1至约3.5pg/ml。该预定值可为约1.5至约2.5pg/ml。该预定值可为约1.7至2.3pg/ml。该预定值可为约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4、约2.5、约2.6、约2.7、约2.8、约2.9、约3.0、约3.1、约3.2、约3.3、约3.4、约3.5、约1、约2、或约3。该预定值可为0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、1、2、或3pg/ml中的任何一个。

[0144] 特别地,该预定值可为约2pg/ml。特别地,该预定值可为2pg/ml。该预定值可通过如下确定:a)确定SLE受试者样品群体中受试者的IL-10血浆浓度;b)确定该SLE受试者群体中的中位IL-10浓度,其中该预定值为b)中确定的中位值。

[0145] 如任一前述权利要求所述的方法,其中该受试者在治疗前施用了剂量为10mg或更多的类固醇。

[0146] 降低该受试者中的SLE疾病活动性可包括以下任何一项或多项:

[0147] • 该受试者中的基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)反应,

[0148] • 该受试者中的SRI(4)反应,

[0149] • 与该受试者在治疗前的皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数(CLASI)得分相比,降低该受试者的CLASI得分,

[0150] • 与该受试者在治疗前的压痛和肿胀关节计数相比,降低该受试者的压痛和肿胀关节计数,

[0151] • 该受试者在治疗后具有最高1个BILAG-2004B得分,

[0152] • 该受试者在治疗后具有C或更好的BILAG-2004得分,

[0153] • 该受试者具有与治疗前相比至少一个患者报告结局(PRO)的改善,以及

[0154] • 与该受试者在治疗前的发作率相比,降低该受试者的SLE发作率。

[0155] 本发明的方法可以包括在施用该IFNAR抑制剂之前和之后测量该受试者的BILAG得分。该BICLA反应可以在该受试者中持续至少52周。该方法可以包括在施用该IFNAR抑制剂之前和之后测量该受试者中的PRO。这些PRO可以包括该受试者的慢性病治疗功能评估-疲劳(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue,FACIT-F)、36条简明健康状况调查表第2版(Short Form 36Health Survey version 2,SF-36-v2)、精神健康总评(mental component summary,MCS)和/或SF-36躯体健康总评(physical component summary,PCS)得分。

[0156] 该BICLA反应可以包括该受试者的BILAG-2004A和B域得分分别降低至B/C/D和C/

D. 与该受试者在治疗前的CLASI得分相比降低该受试者的CLASI得分可以包括该受试者的CLASI-A得分与该受试者在治疗前的CLASI-A得分相比的降低。降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括降低该受试者中的抗dsDNA水平。降低该受试者中的SLE疾病活动性可包括基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)反应,其中该方法还包括与在治疗前向该受试者施用的OCS剂量相比,降低向该受试者施用的OCS剂量。

[0157] 该OCS包括泼尼松、泼尼松龙和/或甲基泼尼松龙。

[0158] 降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括到治疗的至少第4周时基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)反应。

[0159] 降低SLE疾病活动性可以包括到治疗的至少第8周时基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)反应。降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括与该受试者在治疗前的值中的压痛关节和肿胀关节计数相比,该受试者中压痛关节计数和肿胀关节计数的至少50%改善。可以到治疗的至少第8周时实现该受试者的CLASI得分的降低。可以在治疗12周后实现该受试者的CLASI得分的降低。降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括与该受试者在治疗前的CLASI得分相比,该受试者的CLASI得分的至少50%降低。降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括在治疗12周后该受试者的CLASI-A得分的降低。该受试者在治疗前的CLASI-A得分可以 ≥ 10 。降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括在治疗24周后该受试者的BILAG-2004得分为C或更好。降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括在治疗24周后该受试者具有最高1个BILAG-2004B得分。降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括与该受试者在治疗前的基于BILAG的年化发作率相比,该受试者的基于BILAG的年化发作率的降低。降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括预防该受试者中的发作。

[0160] 发作可以被定义为与一个月前该受试者的得分相比 ≥ 1 个新BILAG-2004A或 ≥ 2 个新(恶化的)BILAG-2004B域得分。降低该受试者中的SLE疾病活动性可以包括与治疗前的发作率相比该受试者中降低的发作率,其中该方法包括与在治疗前向该受试者施用的OCS剂量相比,降低向该受试者施用的OCS剂量。该方法可以包括选择用于治疗的受试者,其中针对患有活动性SLE选择该受试者。可以针对患有中度至重度SLE选择该受试者。可以针对患有对OCS治疗无反应的SLE选择该受试者。

[0161] 该受试者可以是成人。

[0162] 5.2 I型IFN受体抑制剂

[0163] 可以将该I型IFN受体抑制剂(IFNR、IFNAR、IFNAR1)静脉内或皮下施用。该I型IFN受体抑制剂可以是特异性结合IFNAR1的抗I型干扰素受体抗体或其抗原结合片段。该抗体可以是单克隆抗体。该抗体可以是阿尼鲁单抗。

[0164] 该IFN受体抑制剂可包括包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链可变区互补决定区1(HCDR1);包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变区互补决定区2(HCDR2);包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链可变区互补决定区3(HCDR3);包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的轻链可变区互补决定区1(LCDR1);包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链可变区互补决定区2(LCDR2);和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:8的轻链可变区互补决定区3(LCDR3)。

[0165] 该IFN受体抑制剂可包括(a)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的人重链可变区;和(b)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的人轻链可变区。该IFN受体抑制剂可包括包含L234F的氨基酸取代的Fc区,如由Kabat中所示的EU索引进行编号,并且其中与未经修饰的抗体相

比,该抗体对至少一种Fc配体表现出降低的亲合力,任选地其中该抗体在Fc区中包含L234F、L235E和/或P331S的氨基酸取代,如由Kabat中所示的EU索引进行编号。该IFN受体抑制剂可包括(a)包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的人链;和(b)包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的人轻链。

[0166] 该I型IFN受体抑制剂可包含西法木单抗(sifalimumab)。

[0167] 该方法可包括向该受试者施用抗IL-10抗体。该抗IL-10抗体可包括(a)包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链可变区;和(b)包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的轻链可变区。

[0168] 该抗IL-10抗体可包括包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的重链可变区互补决定区1(HCDR1);包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链可变区互补决定区2(HCDR2);包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的重链可变区互补决定区3(HCDR3);包含氨基酸序列SEQ ID NO:19的轻链可变区互补决定区1(LCDR1);包含氨基酸序列SEQ ID NO:20的轻链可变区互补决定区2(LCDR2);和/或包含氨基酸序列SEQ ID NO:21的轻链可变区互补决定区3(LCDR3)。该IL-10抗体可以是BT-063或其功能等效物。

[0169] 该方法可包括施用阿尼鲁单抗。该治疗可包括施用300mg阿尼鲁单抗。可以将阿尼鲁单抗以静脉内(IV)输注方式施用。可以每四周施用阿尼鲁单抗。阿尼鲁单抗能以150mg/mL的浓度以溶液提供。

[0170] 该方法可包括施用I型IFN受体抑制剂和IL-10抑制剂。

[0171] 本发明还涉及一种用于在治疗有需要的受试者的SLE的方法中使用的药物组合物,该治疗方法包括施用治疗有效量的IFNR抑制剂,其中该受试者被鉴定为具有低于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗降低SLE疾病活动性。该IFNR抑制剂可以是阿尼鲁单抗。该药物组合物可以包含浓度为150mg/mL的阿尼鲁单抗。该药物组合物可以包含150mg/mL阿尼鲁单抗;50mM赖氨酸盐酸盐;130mM海藻糖二水合物;0.05%聚山梨酯80;25mM组氨酸/组氨酸HCl,其中该药物组合物的pH为5.9。

[0172] 5.3剂量

[0173] 该方法可包括向该受试者施用静脉内剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体。该静脉内剂量可以是 ≥ 300 mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该静脉内剂量可以是 ≤ 1000 mg。该静脉内剂量可以是约300mg、约900mg或约1000mg。该静脉内剂量可以每四周(Q4W)施用。

[0174] 该方法可包括施用皮下剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体。该皮下剂量可以是 > 105 mg和 < 150 mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该皮下剂量可以是 ≤ 135 mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该皮下剂量可以是约120mg。该皮下剂量可在单个施用步骤中施用。该皮下剂量可按6-8天的间隔施用。该皮下剂量可以每周一次施用。该皮下剂量的体积可以是约0.5至约1ml。该皮下剂量的体积可以是约0.8ml。

[0175] 5.4试剂盒

[0176] 本发明还涉及用于在本发明的任何方法中使用的试剂盒。该试剂盒可包含本发明的药物组合物。该试剂盒可包含使用说明书。该使用说明书可指定本发明的任何方法。该使用说明书可指定一种包括选择用于I型IFN受体(IFNR)抑制剂治疗的SLE受试者的方法,该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度低于预定值,则选择该受试者用于治疗,其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性。该使用说明书可指定一种选择用于I型IFN受体

(IFNR) 抑制剂和IL-10抑制剂治疗的SLE受试者的方法,该方法包括如果该受试者的IL-10血浆浓度高于预定值,则选择该受试者用于治疗,其中该治疗降低该受试者中的SLE疾病活动性。该使用说明书可指定一种治疗有需要的受试者的SLE的方法,该方法包括施用治疗有效量的IFNR抑制剂和IL-10抑制剂,其中该受试者被鉴定为具有高于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗SLE疾病活动性。该使用说明书可指定一种治疗有需要的受试者的SLE的方法,该方法包括施用治疗有效量的抗BAFF单克隆抗体和抗CD20抗体,其中该受试者被鉴定为具有高于预定值的IL-10血浆浓度,其中该治疗降低SLE疾病活动性。

[0177] 该试剂盒可包含阿尼鲁单抗或其功能等效物。该试剂盒可包含抗IL-10抗体。该试剂盒可包含贝利木单抗或其功能等效物。

[0178] 6定义

[0179] 6.1白细胞介素-10(IL-10)

[0180] IL-10(也称为细胞因子合成抑制因子(CSIF)、T细胞生长抑制因子(TGIF); UniProtKB P22301)是一种主要的抗炎细胞因子,其通过抑制促炎细胞因子(如TNF α 、IL-1、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和IL-12)的表达来抑制T细胞功能。IL-10还减少单核细胞的抗原呈递。然而,除了其抗炎作用之外,IL-10还促进B细胞(BC)存活、增殖、分化和抗体产生⁴。

[0181] 在一项小型、开放标签的临床试验中,对具有皮肤和关节表现的狼疮患者进行抗IL-10治疗(抗IL-10鼠mAb(B-N10)),使得在接受3周治疗方案的6个月内,六名患者中有五名的临床非活动性疾病得到改善⁵。

[0182] 6.2抗IL-10抗体

[0183] SCH708980是一种经研究用于治疗内脏利什曼病(Visceral Leishmaniasis, NCT01437020)的抗IL-10单克隆抗体。用于治疗SLE的抗IL-10单克隆抗体描述于WO 2005047326和WO 2011.064399中。

[0184] BT-063是抗IL-10抗体。BT-063描述于WO 2011064399中,将其通过援引并入本文。BT-063的序列示于表6-1中。

[0185] 表6-1:BT-063序列

[0186]	VL	DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQRPQGSPR LLIY KVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTL I SRVEAEDGVV YYCF QGSHVP WTFGQGTKVE IK (SEQ ID No: 17)
	VH	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCA ASGFSFA TY GVHWVRQS PGKGLEWLGW IWRGGSTDYS AAFMSRLTIS KDNSKNTVYL QMNSLRAEDT AVYFCAK QAY GHYMDYWG QG TSVTVSS (SEQ ID NO: 18)
	LCDR1	ISCRSSQNIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 19)
	LCDR2	KVSNRFSGVPDR (SEQ ID NO: 20)
	LCDR3	QGSHVPW (SEQ ID NO: 21)
	HCDR1	ASGFSFATY (SEQ ID NO: 22)
	HCDR2	IWRGGSTDYSAAFMSR (SEQ ID NO: 23)
	HCDR3	QAYGHYMD
[0187]		(SEQ ID NO: 24)

[0188] 6.3 I型IFN基因标记 (IFNGS)

[0189] I型干扰素 (IFN) 信号传导驱动多种自身免疫性疾病,特别是系统性红斑狼疮 (SLE) 的病理学,并且可以经由全血中存在的I型IFN诱导型转录物进行追踪,所述转录物提供了I型IFN基因标记。举例来说,Yao等人 (Hum Genomics Proteomics[人类基因组蛋白质组学]2009,pii:374312)⁶描述了IFN α /β21基因标记的鉴定及其作为I型IFN相关疾病或障碍的生物标记物的用途。

[0190] I型IFN在SLE疾病发病机制中被认为是重要的,并且该途径的抑制是由阿尼鲁单抗靶向的。为了了解I型IFN表达与对抗IFN疗法的反应之间的关系,有必要知道受试者的疾病是否由I型IFN激活所驱动。然而,直接测量靶蛋白仍然是挑战。因此,开发了基于转录物的标记物以评价靶蛋白过表达对一组特定的mRNA标记物的影响。这些标记物的表达很容易在全血中检测到,并显示出与SLE中患病组织 (如皮肤) 中的表达相关。SLE受试者的转录物得分的双峰分布支持定义IFN测试高和低亚群 (图1)。

[0191] 因此,可以使用IFN基因标记 (IFNGS) 来鉴定具有低或高水平的IFN诱导型基因表达的患者。在一些实施例中,该IFNGS包含干扰素 α 诱导型蛋白27 (IFI27)、干扰素诱导蛋白44 (IFI44)、干扰素诱导蛋白44样蛋白 (IFI44L) 和基团S-腺苷甲硫氨酸结构域蛋白2 (RSAD2)。包含IFNGS的基因的上调或过表达可通过本领域公知的方法计算。例如,将标记的过表达计算为IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2的平均Ct (循环阈值) 与三个对照基因18S、ACTB和GAPDH的平均Ct之间的差值。IFNGS的表达增加的程度允许鉴定倍数变化截止值,用于鉴定IFN高和IFN低患者。在一个实施例中,该截止值为至少约2。在另一个实施例中,该截止值

为至少约2.5。在另一个实施例中,该截止值为至少约3。在另一个实施例中,该截止值为至少约3.5。在另一个实施例中,该截止值为至少约4。在另一个实施例中,该截止值为至少约4.5。在另一个实施例中,该截止值选自至少3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4和4.5。在另一个实施例中,该截止值在约2和约8之间。IFNGS的表达增加的程度还允许鉴定 ΔCt 截止值,用于鉴定IFN高和IFN低亚群。

[0192] I型IFN基因标记(IFNGS)描述于W0 2011/028933中,将其通过援引以其全文并入本文。

[0193] 6.4 I型IFN基因标记中的基因

[0194] 患者的I型IFN基因标记(本文也称为I型IFN或IFNa诱导型PD标记物表达谱)中包含的一组基因是(a) IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2;或(b) IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2;或(c) IFI27、IFI44L、IFI6和RSAD2;或(d) IFI27、IFI44、IFI6和RSAD2;或(e) IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2;或(f) IFI27、IFI44、IFI44L和IFI6。

[0195] 在一个具体的实施例中,患者的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物表达谱中包含的一组基因包括IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2。在另一个具体的实施例中,患者的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物表达谱中包含的一组基因由IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2组成。在另一个具体的实施例中,患者的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物表达谱中包含的一组基因包括IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2。在另一个具体的实施例中,患者的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物表达谱中包含的一组基因由IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2组成。

[0196] 表达谱中的IFNa诱导型PD标记物可包括(a) IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2;或(b) IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2;或(c) IFI27、IFI44L、IFI6和RSAD2;或(d) IFI27、IFI44、IFI6和RSAD2;或(e) IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2;或(f) IFI27、IFI44、IFI44L和IFI6。

[0197] 表达谱中的IFNa诱导型PD标记物可由如下组成:(a) IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2;或(b) IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2;或(c) IFI27、IFI44L、IFI6和RSAD2;或(d) IFI27、IFI44、IFI6和RSAD2;或(e) IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2;或(f) IFI27、IFI44、IFI44L和IFI6。

[0198] 用于检测基因的合适引物和探针可在W0 2011028933中找到,将其通过援引以其全文并入本文。

[0199] IFN 21基因标记(IFNGS)是经验证的I型IFN信号传导的药效动力学标记物¹⁰,其在患有I型IFN介导的疾病(包括SLE、狼疮性肾炎、肌炎、舍格伦病(Sjogren)和硬皮病)的患者中升高。

[0200] 通过测量IFI27、IFI44、IFI44L和RSAD2表达来计算4基因IFNGS得分。通过测量IFI27、RSAD2、IFI44、IFI44L、IFI6表达来计算5基因IFNGS得分。通过测量表6-2中所示的基因来计算21基因IFNGS得分。基因表达可通过检测受试者全血或组织中的mRNA来测量。可通过测量受试者血液或组织中的IFNGS基因表达(例如,mRNA),并将这些基因表达水平与血液或组织中的看家(house-keeping)基因或对照基因(例如,ACTB、GAPDH和18S rRNA)的表达进行比较来检测IFNGS(4基因、5基因或21基因)得分。

[0201] 表6-2:21干扰素基因标记

	基因名称	基因符号	基因探针 ID
[0202]	干扰素 α 诱导型蛋白 27	IFI27	202411
	干扰素 α 诱导型蛋白 6	IFI6	204415
	基因 S-腺苷甲硫氨酸结构域蛋白 2	RSAD2	213797
	干扰素诱导蛋白 44	IFI44	214059
	干扰素诱导蛋白 44 样蛋白	IFI44L	204439
	泛素特异性肽酶 18	USP18	219211
	淋巴细胞抗原 6 复合物基因座 E	LY6E	202145
	2,5-寡腺苷酸合成酶 1, 40/46 kDa	OAS1	202869
	唾液酸结合 Ig 样凝集素 1, 唾液酸粘附素	SIGLEC1	44673
	ISG15 泛素样修饰因子	ISG15	205483
	干扰素诱导的三角形四肽重复蛋白 1	IFIT1	203153
	2'-5'-寡腺苷酸合成酶 3, 100 kDa	OAS3	218400
	Hect 结构域和 RLD 5	HERC5	219863
[0203]	粘病毒（流感病毒）抗性 1	MX1	202086
	溶酶体相关膜蛋白 3	LAMP3	205569
	上皮基质相互作用蛋白 1（乳房）	EPSTI1	227609
	干扰素诱导的三角形四肽重复蛋白 3	IFIT3	204747
	2'-5'-寡腺苷酸合成酶 2, 69/71 kDa	OAS2	204972
	受体（化学感知）转运蛋白 4	RTP4	219684
	磷脂混杂酶 1	PLSCR1	241916
	DNA 聚合酶反式激活蛋白 6	DNAPTP6	241812

[0204] 6.5 上调

[0205] 患者的表达谱中 I 型 IFN 或 IFN α 诱导型 PD 标记物的上调或下调可以在任何程度上相对于来自对照样品（其可能来自非患者的疾病组织的样品（例如，银屑病患者非损伤性皮肤）或来自未受疾病或障碍困扰的健康人）的上调或下调而言，或可以相对于来自患者基因（其表达不因疾病而改变）（所谓的“看家”基因）的上调或下调而言。

[0206] 上调或下调的程度可以是至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 125%、至少 150%、或至少 200%、或至少 300%、或至少 400%、或至少 500%、或大于对照或对照样品的上调或下调的程度。

[0207] I 型 IFN 或 IFN α 诱导型 PD 标记物表达谱可以计算为由 PD 标记物包含的一组基因的表达或活性的平均倍数增加。I 型 IFN 或 IFN α 诱导型 PD 标记物表达谱也可以计算为四个靶基因的平均 Ct（循环阈值）与三个对照基因的平均 Ct 之间的差值。

[0208] 该组基因的表达或活性的平均倍数增加可以在至少约 2 与至少约 15 之间、至少约 2 与至少约 10 之间、或至少约 2 与至少约 5 之间。该组基因的表达或活性的平均倍数增加可以

是至少约2、至少约2.5、至少约3、至少约3.5、至少约4、至少约4.5、至少约5、至少约5.5、至少约6、至少约6.5、至少约7、至少约8、至少约9、或至少约10。表达增加的程度允许鉴定倍数变化截止值,用于鉴定患有自身免疫性疾病的标记阳性和标记阴性患者。在一个实施例中,该截止值为至少约2。在另一个实施例中,该截止值为至少约2.5。在另一个实施例中,该截止值为至少约3。在另一个实施例中,该截止值为至少约3.5。在另一个实施例中,该截止值为至少约4。在另一个实施例中,该截止值为至少约4.5。在另一个实施例中,该截止值选自至少3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4和4.5。在另一个实施例中,该截止值在约2和约8之间。在一个实施例中,该截止值是IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中至少四种的增加的表达水平的平均值。在另一个实施例中,该截止值是IFI27、IFI44、IFI44L、IFI6和RSAD2中至少四种的增加的表达水平的中位值。

[0209] 表达增加的程度还允许鉴定 ΔCt 截止值,用于鉴定患有自身免疫性疾病的标记阳性和标记阴性患者。在一个实施例中,该截止值为至少约7.6。在另一个实施例中,该截止值为7.56。倍数变化截止值可用于确定合适的 ΔCt 截止值(例如, $1 < \text{倍数变化的} \log_2 < 3$ 对应于8.65至6.56的 ΔCt 范围)。因此,在另一个实施例中,该 ΔCt 截止值在约6.56与约8.56之间。

[0210] 此外,患者可过表达I型IFN亚型或具有过表达I型IFN亚型的组织,该过表达为对照的过表达的至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少90%、至少100%、至少125%、至少150%、或至少200%、或至少300%、或至少400%、或至少500%。I型IFN亚型可以是IFNa1、IFNa2、IFNa4、IFNa5、IFNa6、IFNa7、IFNa8、IFNa10、IFNa14、IFNa17、IFNa21、IFNp或IFNco中的任何一种。I型IFN亚型可包括IFNa1、IFNa2、IFNa8和IFNa14中的全部。

[0211] 相对于对照细胞(例如,健康志愿者的细胞或对照动物的细胞或在培养中未暴露于IFNa的细胞)的基线水平,在IFNa诱导型PD标记物表达谱中,通过探针或通过试剂盒中的探针在样品中检测到的任何基因的上调表达或活性可以是至少1.2倍、至少1.25倍、至少1.3倍、至少1.4倍、至少1.5倍、至少2.0倍、至少2.25倍、至少2.5倍、至少2.75倍、至少3.0倍、至少3.5倍、至少4.0倍、至少4.5倍、至少5.0倍、至少6.0倍、至少7.0倍、至少8.0倍、至少9.0倍、至少10.0倍、至少15.0倍、至少20.0倍、至少25.0倍、或至少50.0倍。IFNa诱导型PD标记物表达谱中的所有基因均能以相同的倍数增加具有上调表达或活性。替代性地,PD标记物表达谱中的基因可具有不同水平的上调表达或活性。

[0212] 6.6测量上调

[0213] 可通过本领域已知的任何手段确定IFNa诱导型PD标记物的基因表达或活性的上调或下调。例如,可通过确定mRNA水平来检测基因表达的上调或下调。mRNA表达可通过RNA印迹法、狭线印迹法、定量逆转录酶聚合酶链反应或基因芯片杂交技术来确定。参见美国专利号5,744,305和5,143,854中有关制作用于基因芯片杂交技术的核酸阵列的实例。TAQMAN®方法可用于测量基因表达^{7,8}。

[0214] 在聚合酶链反应(PCR)中选择性结合靶标的引物可以基于经验确定的引物(这些引物在PCR反应中杂交并产生足够信号以检测背景中的靶标)来选择,或者可以使用如Maniatis等人,Molecular Cloning[分子克隆],第二版,第11.46节.1989中所述的引物靶标双链体的熔解温度进行预测。类似地,可以根据经验选择或预测用于在TAQMAN®或

相关方法中检测PCR产物的探针。此类引物和探针(统称为“寡核苷酸”)的长度可以在10与30个核苷酸或更大核苷酸之间。

[0215] 可通过检测蛋白质水平来确定IFNa诱导型PD标记物的基因表达或活性的上调或下调。用于检测蛋白质表达水平的方法包括基于免疫的测定,如酶联免疫吸附测定、蛋白质印迹法、蛋白质阵列和银染色。IFNa诱导型PD标记物表达谱可包含蛋白质活性谱。IFNa诱导型PD标记物的基因表达或活性的上调或下调可通过检测蛋白质的活性来确定,包括但不限于可检测的磷酸化活性、去磷酸化活性或切割活性。

[0216] 此外,IFNa诱导型PD标记物的基因表达或活性的上调或下调可通过检测这些基因表达水平或活性的任何组合来确定。

[0217] 6.7患者样品

[0218] 在本披露的方法中,也可以从患者中获得样品。样品包括任何生物流体或组织,如全血、唾液、尿、滑液、骨髓(bm)、脑脊液、鼻腔分泌物、痰、羊水、支气管肺泡灌洗液、外周血单核细胞、白细胞总数、淋巴结(ln)细胞、脾细胞、扁桃体细胞、或皮肤。样品可通过本领域已知的任何手段获得。VI.监测疾病进展的方法

[0219] 在监测患者的疾病进展的方法中,可以在施用药剂(例如,结合并调节I型IFN或IFNa活性的药剂、或结合但不调节I型IFN或IFNa活性的药剂、或者可包括或不包括结合并调节I型IFN或IFNa活性的药剂的药剂组合)之前和之后获得来自患者的样品。在(药剂施用之前和之后)样品中获得I型IFN或IFNa诱导型PD标记物表达谱。将样品中的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物表达谱进行比较。比较可以是样品中存在的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量,或者可以是样品中存在的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数目,或其任何组合。如果上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量或水平(或其任何组合)相对于施用治疗剂前获得的样品在施用治疗剂后获得的样品中降低,则可以指示表明治疗剂疗效的变化。上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量可以减少至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10倍。任何给定的上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的水平可降低至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。具有降低水平的上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量可以是至少1、至少2、至少3或至少4。上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量减少和水平降低的任何组合可指示疗效。如果下调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量或水平(或其任何组合)相对于施用治疗剂前获得的样品在施用治疗剂后获得的样品中降低,则可以指示表明治疗剂疗效的变化。

[0220] 从患者中获得的样品可以在首次施用药剂之前获得,即患者对该药剂是初治的。替代性地,从患者中获得的样品可以在治疗过程中施用药剂之后发生。例如,可以在监测方案开始之前施用药剂。在施用药剂之后,可以从患者中获得另外的样品,并且对样品中的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物进行比较。样品可以是相同或不同类型,例如,获得的每个样品可以是血液样品,或者获得的每个样品可以是血清样品。在每个样品中检测到的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物可能相同,可能基本重叠,或者可能相似。

[0221] 可以在施用治疗剂之前和之后的任何时间获得样品。在施用治疗剂后获得的样品可在施用该治疗剂后至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少12天或至少14天获得。在施用治疗剂后获得的样品可在施用该治疗

剂后至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周或至少8周获得。在施用治疗剂后获得的样品可在施用该治疗剂后至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月或至少6个月获得。

[0222] 在施用治疗剂之后,可以从患者中获得另外的样品。可以从患者中获得至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少15个、至少20个、至少25个样品,以监测疾病或障碍随时间的进展或消退。可以在至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少1年、至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少10年的时间段内,或在患者的一生内监测疾病进展。可以定期从患者中获得另外的样品,例如每月一次、每两个月一次、每季度一次、每年两次或每年间隔。在定期施用药剂后,可以从患者中获得样品。例如,可以在每次施用药剂后一周、或每次施用药剂后两周、或每次施用药剂后三周、或每次施用药剂后一个月、或每次施用药剂后两个月从患者中获得样品。替代性地,可以在每次施用药剂后从患者中获得多个样品。

[0223] 在不施用药剂的情况下,可以类似地监测患者的疾病进展。可以定期从患有疾病或障碍的患者中获得样品。如果I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量相对于较早获得的样品在后来获得的样品中增加,则可以鉴定疾病进展。I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量可以增加至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10。如果任何给定的上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的水平增加至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%,则可以鉴定疾病进展。如果任何给定的下调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的水平降低至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%,则可以鉴定疾病进展。具有增加水平的上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量可以是至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30或至少35。具有降低水平的下调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量可以是至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30或至少35。上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量增加和水平增加的任何组合可指示疾病进展。替代性地或组合地,下调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量减少和水平降低的任何组合可指示疾病进展。也可以在患有疾病或障碍但未通过药剂治疗的患者中鉴定疾病消退。在这种情况下,如果I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量相对于较早获得的样品在后来获得的样品中减少,则可以鉴定消退。I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量可以减少至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10。如果任何给定的上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的水平降低至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%,则可以鉴定疾病消退。如果任何给定的下调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的水平增加至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%,则可以鉴定疾病消退。具有降低水平的上调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数量可以是至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30或至少35。具有增加水平的下调的I型IFN或IFNa诱导型PD标记物的数

量可以是至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30或至少35。可以通过在任何时间段内和在任何时间间隔获得样品来监测疾病进展或疾病消退。可以通过在至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少1年、至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少10年的过程中,或在受试者的一生内获得样品来监测疾病或疾病消退。可以通过至少每月一次、每两个月一次、每季度一次、每年两次或每年获得样品来监测疾病进展或疾病消退。不需要以严格的时间间隔获得样品。

[0224] 6.8试剂盒和探针

[0225] 本披露还涵盖试剂盒和探针。探针可以是检测可包括在IFN α 诱导型PD标记物表达谱中的任何基因的任何表达或活性的任何分子。

[0226] 6.9受试者

[0227] 术语“受试者”旨在包括人和非人动物、特别是哺乳动物。受试者可以是成人患者。受试者可以是患有中度至重度SLE的患者。

[0228] 6.10治疗

[0229] 如本文所用的术语“治疗(treatment或treat)”是指治疗性治疗和预防性(prophylactic或preventative)措施两者。需要治疗的那些包括患有SLE的受试者以及易于患上SLE的那些或应预防SLE的那些。在一些实施例中,本文披露的方法可以用于治疗SLE。

[0230] 6.11施用

[0231] 如本文所用的术语“施用(administration或administering)”是指通过任何适当的途径提供、接触和/或递送一种或多种化合物以实现所需效果。施用可以包括但不限于口服、舌下、肠胃外(例如,静脉内、皮下、皮内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内或颅内注射)、透皮、局部、颊、直肠、阴道、鼻、眼、经由吸入以及植入物。

[0232] 6.12施用剂量和方法

[0233] 该方法可包括向该受试者施用静脉内剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体。该静脉内剂量可以是 ≥ 300 mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该静脉内剂量可以是 ≤ 1000 mg。该静脉内剂量可以是约300mg、约900mg或约1000mg。该静脉内剂量可以每四周(Q4W)施用。

[0234] 该方法可包括施用皮下剂量的阿尼鲁单抗或其功能变体。该皮下剂量可以是 > 105 mg和 < 150 mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该皮下剂量可以是 ≤ 135 mg阿尼鲁单抗或其功能变体。该皮下剂量可以是约120mg。该皮下剂量可在单个施用步骤中施用。该皮下剂量可以按6-8天的间隔施用。该皮下剂量可以每周一次施用。该皮下剂量的体积可以是约0.5至约1mL。该皮下剂量的体积可以是约0.8mL。

[0235] 6.13药物组合物

[0236] 如本文所用的术语“药物组合物”是指当适当地向受试者施用能够诱导所需治疗效果的化合物或组合物。在一些实施例中,本披露提供了药物组合物,其包含药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本披露的抗体。

[0237] 如本文所用的术语“药学上可接受的载体”或“生理上可接受的载体”是指适合于完成或增强本披露的一种或多种抗体的递送的一种或多种配制品材料。

[0238] 6.14抗原结合片段

[0239] 术语“抗原结合片段”是指保留与抗原特异性结合的能力的一个或多个抗体片段。抗原结合片段的实例包括以下：Fab片段、F(ab')₂片段、Fd片段、Fv片段、dAb片段以及scFv。

[0240] 6.15 系统性红斑狼疮 (SLE)

[0241] 系统性红斑狼疮 (SLE) 是病因未明的慢性多系统性致残性自身免疫性风湿性疾病。系统性红斑狼疮主要影响育龄期女性，其中最近的综述报道育龄期女性与男性的比率为约12:1。在很大程度上缺乏关于SLE的当前发病率和患病率的准确数据，然而有许多迹象表明SLE在非高加索人群中更为常见；例如，在美利坚合众国（美国），SLE在非裔美国人、西班牙裔和亚洲人中的流行程度高于高加索人。因此，SLE患病率因国家而异。此外，各国内SLE患病率的可变性看起来取决于种族、遗传差异、复杂的社会经济因素和年龄；女性的疾病发病率通常在15-44岁之间最高。

[0242] SLE的临床表现可以包括全身症状、脱发和皮疹、浆膜炎、炎性关节炎、肾脏疾病、系统性血管炎、淋巴结病、脾肿大、溶血性贫血、认知功能障碍和其他中枢神经系统 (CNS) 受累。这些疾病表现导致显著的疾病负担，并可能导致身体机能下降、失业、健康相关生活质量 (HRQoL) 降低以及寿命缩短约10年。增加的住院治疗以及药物治疗 (包括长期口服皮质类固醇 (OCS) 和其他免疫抑制治疗) 的副作用增加了SLE的疾病负担。此时，贝利木单抗是自从羟氯喹被批准用于盘状狼疮和SLE以来约50年中已得到美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的唯一针对SLE的新治疗。现有的针对SLE的标准照护治疗 (SOC SLE) 原本由标签外药物组成。红斑狼疮。

[0243] 6.16 CLASI (皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数)

[0244] CLASI是用于测量疾病严重度和对治疗的反应的工具。CLASI活动性得分减少4分或20%通常被视为将受试者分类为治疗的反应者的截止值。在特定的实施例中，使用阿尼鲁单抗的治疗导致与受试者的基线得分相比，该受试者的CLASI得分降低至少50%。

[0245] CLASI是用于评估SLE的皮肤病变的经验证的指数，并且由2个单独的得分组成：第一个得分总结了该疾病的炎性活动性；第二个得分是该疾病造成的损伤的量度。活动性得分考虑了红斑、鳞屑/肥大、粘膜病变、近期脱发和非瘢痕性脱发。损伤得分表示色素沉着异常、瘢痕化/萎缩/脂膜炎和头皮瘢痕化。询问受试者其色素沉着异常是否持续12个月或更长时间，在这种情况下色素沉着异常得分加倍。以上每个参数都是在特别包括在内的13个不同的解剖位置中测量的，因为这些解剖位置最常在皮肤红斑狼疮 (CLE) 中受累。测量每个区域中最严重的病变。

[0246] 在特定的实施例中，使用阿尼鲁单抗的治疗到治疗的至少第8周、第12周、第24周、第36周、第48周或第52周降低了受试者的CLASI得分。在特定的实施例中，使用阿尼鲁单抗的治疗到治疗的至少第8周降低了受试者的CLASI得分。在特定的实施例中，使用阿尼鲁单抗的治疗到治疗的至少第12周降低了受试者的CLASI得分。

[0247] 在特定的实施例中，本文提供了治疗有需要的受试者的系统性红斑狼疮的方法，该方法包括向该受试者施用治疗有效量的阿尼鲁单抗，其中该治疗导致与接受安慰剂的患者相比皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数 (CLASI) 得分的降低。

[0248] 6.17 口服皮质类固醇

[0249] 口服皮质类固醇包括泼尼松、可的松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙和曲安奈德。

[0250] 在特定的实施例中,本文提供了治疗有需要的受试者的系统性红斑狼疮的方法,其中该受试者正在用口服皮质类固醇治疗,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的阿尼鲁单抗,其中该治疗导致在该受试者中口服皮质类固醇剂量降低到至少 $\leq 5.5\text{mg}/\text{天}$ 、 $\leq 6.5\text{mg}/\text{天}$ 、 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$ 或 $\leq 8.5\text{mg}/\text{天}$ 。在特定的实施例中,在该受试者中口服皮质类固醇剂量的降低是降低到至少 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$ 。在特定的实施例中,该治疗导致在该受试者中口服皮质类固醇剂量从 $\geq 10\text{mg}/\text{天}$ 降低至 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$ 。

[0251] 在特定的实施例中,本文提供了治疗有需要的受试者的系统性红斑狼疮的方法,其中该受试者正在用口服皮质类固醇治疗,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的阿尼鲁单抗,其中该治疗导致在该受试者中口服皮质类固醇剂量降低到至少 $\leq 5.5\text{mg}/\text{天}$ 、 $\leq 6.5\text{mg}/\text{天}$ 的泼尼松或泼尼松等效剂量、 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$ 的泼尼松或泼尼松等效剂量、或 $\leq 8.5\text{mg}/\text{天}$ 的泼尼松或泼尼松等效剂量。在特定的实施例中,在该受试者中口服皮质类固醇剂量的降低是降低到至少 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$ 。在特定的实施例中,该治疗导致在该受试者中口服皮质类固醇剂量从 $\geq 10\text{mg}/\text{天}$ 降低至 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$ 的泼尼松或泼尼松等效剂量。

[0252] 口服泼尼松的等效剂量的实例示于表6-3中。

[0253] 表6-3:口服泼尼松的等效剂量的实例

口服泼尼松和等效物	等效剂量				
	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
口服泼尼松	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
可的松	37.5 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
氢化可的松	30 mg	40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
甲基泼尼松龙	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg
泼尼松龙	7.5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
曲安奈德	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg

[0255] 6.18 I型IFN抑制剂

[0256] 6.18.1 阿尼鲁单抗

[0257] I型干扰素(IFN)是在先天性与适应性免疫之间形成关键连接的细胞因子,并且依据在大多数SLE患者中的遗传易感性数据和上调的干扰素刺激的基因表达而参与SLE⁹。

[0258] 阿尼鲁单抗(MEDI-546、“ANI”、“anifro”)抑制I型IFN与I型干扰素受体(IFNAR)的结合并抑制所有I型IFN的生物学活性。阿尼鲁单抗(MEDI-546)是针对I型干扰素受体(IFNAR1)的亚基1的人免疫球蛋白G1 κ (IgG1 κ)单克隆抗体(mAb)。它由2条相同的轻链和2条相同的重链组成,总分子量为大约148kDa。与阿尼鲁单抗有关的披露可以发现于美国专利号7,662,381和美国专利号9,988,459中,将其通过援引并入本文。

[0259] 阿尼鲁单抗是IFNAR阻断(拮抗)抗体,并且阻断该受体的配体即I型干扰素(如干扰素- α 和干扰素- β)的活性。因此,阿尼鲁单抗提供IFNAR信号传导的下调,并因此抑制IFN诱导型基因。

[0260] 表6-4:阿尼鲁单抗序列

[0261]

阿尼鲁单抗VH (SEQ ID NO: 1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT NYWIA WVRQMPGKGLESMGI IYPGDSDIRYSPSFQG QVTISADKSITTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR HD IEGFDY WGRGTLTVSS
阿尼鲁单抗VL (SEQ ID NO: 2)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC RASQSVSSSFFA WYQQKPGQAPRLLIY GASSRAT GIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC QQYDSSAIT FG QGTRLEIK
HCDR1 (SEQ ID NO: 3)	NYWIA
HCDR2 (SEQ ID NO: 4)	IYPGDSDIRYSPSFQG
HCDR3 (SEQ ID NO: 5)	HDIEGFDY
LCDR1 (SEQ ID NO: 6)	RASQSVSSSFFA
LCDR2 (SEQ ID NO: 7)	GASSRAT
LCDR3 (SEQ ID NO: 8)	QQYDSSAIT
轻链恒定区 (SEQ ID NO: 9)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSITLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
重链恒定区 (SEQ ID NO: 10)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKHTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
重链 (SEQ ID NO: 11)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKGLESMGI IYPGDSDIRYSPSFQGQVTISADKSITTAYLQWSSLKASD TAMYYCARHD

[0262]

	IEGFDYWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
轻链 (SEQ ID NO: 12)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC RASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIPDRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

[0263] 因此,阿尼鲁单抗是如下抗体,其包含分别为SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5的HCDR1、HCDR2和HCDR3(或其功能变体);以及分别为SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8的LCDR1、LCDR2和LCDR3(或其功能变体)。更详细地,如本文所提及的阿尼鲁单抗是如下抗体,其包含SEQ ID NO:1的VH和SEQ ID NO:2的VL(或其功能变体)。

[0264] 本发明涵盖本文定义的具有所述CDR序列或可变重链和可变轻链序列的抗体(参考(阿尼鲁单抗)抗体)及其功能变体。“功能变体”与参考(阿尼鲁单抗)抗体结合相同的靶抗原。当与参考抗体相比时,这些功能变体对于靶抗原可以具有不同的亲和力,但基本上相同的亲和力是优选的。

[0265] 在一个实施例中,当与相应的参考CDR序列相比时,参考(阿尼鲁单抗)抗体的功能变体在一个或多个CDR处显示序列变异。因此,功能抗体变体可以包含CDR的功能变体。在CDR序列的上下文中使用术语“功能变体”时,这意味着当与相应的参考CDR序列相比时,该CDR具有最多2个、优选最多1个氨基酸差异,并且当与其余5个CDR(或其变体)组合时,使该变体抗体能够与参考(阿尼鲁单抗)抗体结合相同的靶抗原,并且优选地能够对靶抗原展现出与参考(阿尼鲁单抗)抗体相同的亲和力。

[0266] 不希望受到理论的束缚,由于阿尼鲁单抗靶向(例如阻断或拮抗)IFNAR,因此认为阿尼鲁单抗通过阻断由I型干扰素(IFN)引发的信号传导来治疗疾病(如SLE)。已知I型IFN是炎症的重要驱动物(例如通过协调I型干扰素反应),并因此在免疫系统中起关键作用。然而,I型IFN信号传导失调可能导致异常(例如异常高)的炎症水平和自身免疫。已经报道了在许多自身免疫性疾病中的I型IFN干扰素的这种失调。

[0267] 例如,参考(阿尼鲁单抗)抗体的变体可以包含:

[0268] • 当与SEQ ID NO:3相比时具有最多2个氨基酸差异的重链CDR1;

[0269] • 当与SEQ ID NO:4相比时具有最多2个氨基酸差异的重链CDR2;

[0270] • 当与SEQ ID NO:5相比时具有最多2个氨基酸差异的重链CDR3;

[0271] • 当与SEQ ID NO:6相比时具有最多2个氨基酸差异的轻链CDR1;

[0272] • 当与SEQ ID NO:7相比时具有最多2个氨基酸差异的轻链CDR2;以及

[0273] • 当与SEQ ID NO:8相比时具有最多2个氨基酸差异的轻链CDR3;

[0274] 其中该变体抗体与阿尼鲁单抗的靶标(例如IFNAR)结合,并且优选以相同亲和力结合。

[0275] 优选地,参考(阿尼鲁单抗)抗体的变体可以包含:

[0276] • 当与SEQ ID NO:3相比时具有最多1个氨基酸差异的重链CDR1;

[0277] • 当与SEQ ID NO:4相比时具有最多1个氨基酸差异的重链CDR2;

[0278] • 当与SEQ ID NO:5相比时具有最多1个氨基酸差异的重链CDR3;

[0279] • 当与SEQ ID NO:6相比时具有最多1个氨基酸差异的轻链CDR1;

[0280] • 当与SEQ ID NO:7相比时具有最多1个氨基酸差异的轻链CDR2;以及

[0281] • 当与SEQ ID NO:8相比时具有最多1个氨基酸差异的轻链CDR3;

[0282] 其中该变体抗体与阿尼鲁单抗的靶标(例如IFNAR,也称为IFNAR1和IFNR)结合,并且优选以相同亲和力结合。

[0283] 在一个实施例中,当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体可以在其CDR中具有总计最多5、4或3个氨基酸差异,条件是每个CDR存在最多2个(优选最多1个)氨基酸差异。优选地,当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体在其CDR中具有总计最多2个(更优选最多1个)氨基酸差异,条件是每个CDR存在最多2个氨基酸差异。更优选地,当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体在其CDR中具有总计最多2个(更优选最多1个)氨基酸差异,条件是每个CDR存在最多1个氨基酸差异。

[0284] 该氨基酸差异可以是氨基酸取代、插入或缺失。在一个实施例中,该氨基酸差异是如本文所述的保守氨基酸取代。

[0285] 在一个实施例中,当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体可以在其框架区中具有总计最多5、4或3个氨基酸差异,条件是每个框架区存在最多2个(优选最多1个)氨基酸差异。优选地,当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体在其框架区中具有总计最多2个(更优选最多1个)氨基酸差异,条件是每个框架区存在最多2个氨基酸差异。更优选地,当与相应的参考(阿尼鲁单抗)抗体相比时,变体抗体在其框架区中具有总计最多2个(更优选最多1个)氨基酸差异,条件是每个框架区存在最多1个氨基酸差异。

[0286] 因此,变体抗体可以包含如本文所述的可变重链和可变轻链,其中:

[0287] • 当与本文的重链序列相比时,该重链具有最多14个氨基酸差异(每个CDR中最多2个氨基酸差异,并且每个框架区中最多2个氨基酸差异);并且

[0288] • 当与本文的轻链序列相比时,该轻链具有最多14个氨基酸差异(每个CDR中最多2个氨基酸差异,并且每个框架区中最多2个氨基酸差异);

[0289] 其中该变体抗体与参考(阿尼鲁单抗)抗体结合相同的靶抗原(例如IFNAR),并且优选以相同亲和力结合。

[0290] 这些变体重链或轻链可以被称为参考重链或轻链的“功能等效物”。

[0291] 在一个实施例中,变体抗体可以包含如本文所述的可变重链和可变轻链,其中:

[0292] • 当与本文的重链序列相比时,该重链具有最多7个氨基酸差异(每个CDR中最多1个氨基酸差异,并且每个框架区中最多1个氨基酸差异);并且

[0293] • 当与本文的轻链序列相比时,该轻链具有最多7个氨基酸差异(每个CDR中最多1个氨基酸差异,并且每个框架区中最多1个氨基酸差异);

[0294] 其中该变体抗体与参考(阿尼鲁单抗)抗体结合相同的靶抗原(例如IFNAR),并且优选以相同亲和力结合。

[0295] 阿尼鲁单抗的功能变体是执行与阿尼鲁单抗相同功能的序列变体。阿尼鲁单抗的功能变体是与阿尼鲁单抗结合相同靶标并具有与阿尼鲁单抗相同的效应子功能的变体。功能阿尼鲁单抗变体包括阿尼鲁单抗的抗原结合片段以及阿尼鲁单抗的抗体和免疫球蛋白衍生物。功能变体包括生物仿制药和可互换产品。术语生物仿制药和可互换产品由FDA和EMA定义。术语生物仿制药是指在结构方面与批准的(例如经FDA批准的)生物产品(参考产品,例如阿尼鲁单抗)高度相似,并且在药代动力学、安全性和疗效方面与参考产品没有临床上有意义的差异的生物产品。可以在人药代动力学(暴露)和药效动力学(反应)研究以及临床免疫原性的评估中评估生物仿制药是否存在临床上有意义的差异。可互换产品是一种生物仿制药,其预期在任何给定患者中产生与参考产品相同的临床结果。

[0296] 因此,在一个实施例中,I型干扰素受体抑制剂是阿尼鲁单抗或其功能变体。

[0297] 阿尼鲁单抗的功能变体包括WO 2018/023976A1中描述的抗体,将其通过援引并入本文(表6-5)。

[0298] 表6-5:抗IFNAR抗体序列

[0299]

H15D10	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRISC KSGSYTFT NYWVAWVRQM PGKGLESMGI IYPGDS DTRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY	SEQ ID NO: 13
L8C3	VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQNVG NYLNWYQQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ MEHAPPTFGQGTKVEIKR	SEQ ID NO: 14
L16C11	VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVI GYLLAWYQQKPGQAPRLLIYSVSTLASGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYYRFPITFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 15
H19B7	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRI SCKGSGYTFT NYWMAWVRQM PGKGLESMGI IYPSDSDTRY SPSFQGHVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD VEGYDYWGQG TLVTVSS	SEQ ID NO: 16

[0300] 功能变体包括包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:13的抗体。功能变体包括包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体。功能变体包括包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:14的抗体。功能变体包括包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体。功能变体包括包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体。功能变体包括包含VH序列SEQ ID NO:13和VL氨基酸序列SEQ ID NO:16的抗体。功能变体包括包含VH序列SEQ ID NO:13和VL氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体。功能变体包括包含VH序列SEQ ID NO:16和VL氨基酸序列SEQ ID NO:15的抗体。功能变体包括包含VH序列SEQ ID NO:16和VL氨基酸序列SEQ ID NO:14的抗体。

[0301] IFNAR抑制剂可以是包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:13的单克隆抗体。抗IFNAR抗体可包含VH氨基酸序列SEQ ID NO:16。抗IFNAR抗体可包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:14。抗IFNAR抗体可包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:15。抗IFNAR抗体可包含VL氨基酸序列SEQ ID NO:16。抗IFNAR抗体可包含VH序列SEQ ID NO:13和VL氨基酸序列SEQ ID NO:16。抗IFNAR抗体可包含VH序列SEQ ID NO:13和VL氨基酸序列SEQ ID NO:15。抗IFNAR抗体可包含VH序列SEQ ID NO:16和VL氨基酸序列SEQ ID NO:15。抗IFNAR抗体可包含VH序列SEQ ID NO:16和VL氨基酸序列SEQ ID NO:14。

[0302] 6.18.2西法木单抗

[0303] 西法木单抗(MEDI-545)是一种结合并中和大多数IFN- α 亚型的完全人源的免疫球蛋白G1 κ 单克隆抗体¹⁰。西法木单抗描述于美国专利7,741,449中,将其通过援引以其全文并入本文。在一项针对患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮(SLE)的成人的IIb期、随机、双盲、安慰剂对照的研究(NCT01283139)中,评估了西法木单抗的疗效和安全性。431名患者被随机分配,并且除了标准照护药物之外,每月还接受静脉内西法木单抗(200mg、600mg或1200mg)或安慰剂。主要疗效终点是在第52周时实现SLE反应者指数反应的患者的百分比。与安慰剂相比,接受西法木单抗(所有剂量)的患者中有更大百分比的患者达到主要终点(安慰剂:45.4%;200mg:58.3%;600mg:56.5%;1200mg 59.8%)。

[0304] 对具有升高的I型IFN标记的SLE患者施用西法木单抗中和IFNGS^{11,12}。

[0305] 6.19压痛和肿胀关节

[0306] 肿胀和压痛关节计数是基于上肢的左肩和右肩、肘、腕,掌指(MCP)1、MCP2、MCP3、MCP4、MCP5,近端指间(PIP)1、PIP2、PIP3、PIP4、PIP5关节,以及下肢的左膝和右膝。用于关节计数评估的活动性关节被定义为具有压痛和肿胀的关节。

[0307] 在特定的实施例中,本文提供了治疗有需要的受试者的系统性红斑狼疮的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的阿尼鲁单抗,其中该治疗导致与接受安慰剂的患者相比相对于压痛关节计数和肿胀关节计数的基线值的至少50%改善。

[0308] 6.20剂量方案

[0309] 要向受试者施用的阿尼鲁单抗的剂量可部分地根据受试者的体型(体重、体表或器官大小)和状况(年龄和总体健康)而变化。

[0310] 在特定的实施例中,向受试者施用一个或多个固定剂量的阿尼鲁单抗,其中该剂量为150mg、200mg、250mg、300mg或350mg。在一些实施例中,向受试者施用一个或多个固定剂量的阿尼鲁单抗,其中该剂量为300mg。

[0311] 在特定的实施例中,在两周治疗期内、在四周治疗期内、在六周治疗期内、在八周治疗期内、在十二周治疗期内、在二十四周治疗期内或在一年或更长时间的治疗期内施用阿尼鲁单抗。在特定的实施例中,在三周治疗期内、在六周治疗期内、在九周治疗期内、在十二周治疗期内、在二十四周治疗期内或在一年或更长时间的治疗期内施用阿尼鲁单抗。在特定的实施例中,将阿尼鲁单抗施用至少52周。

[0312] 在特定的实施例中,将阿尼鲁单抗每周、每两周、每四周、每六周、每八周、每十周或每十二周施用。

[0313] 6.21施用方法

[0314] 当用于体内施用时,本披露的配制品应是无菌的。本披露的配制品可以通过各种灭菌方法(包括例如无菌过滤或放射)灭菌。在一个实施例中,将该配制品用预先灭菌的0.22微米过滤器进行过滤灭菌。注射用无菌组合物可以按照如在“Remington: The Science & Practice of Pharmacy [雷明顿: 药学科学与实践],”第21版, Lippincott Williams & Wilkins [利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司], (2005) 中描述的常规制药实践来配制。

[0315] 在一些实施例中,可以将I型IFN抑制剂配制用于特定的施用途径,如口服、鼻、肺、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外施用。如本文所用的术语“肠胃外施用”和“肠胃外施用的”是指除了肠道和局部施用以外的施用方式(通常通过注射),并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注。

[0316] 在一些实施例中,可以将阿尼鲁单抗配制用于特定的施用途径,如口服、鼻、肺、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外施用。如本文所用的术语“肠胃外施用”和“肠胃外施用的”是指除了肠道和局部施用以外的施用方式(通常通过注射),并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注。

[0317] 6.22配制品

[0318] 这些配制品可以以单位剂型呈现,并且可以通过药学领域已知的任何方法制备。本披露的配制品中的活性成分的实际剂量水平可以变化以便于获得有效实现对于特定受试者、组合物和施用方式所需的治疗反应而对该受试者无毒的活性成分的量(例如,“治疗有效量”)。还可以将剂量经由连续输注(如通过泵)施用。施用剂量还可取决于施用途径。

[0319] 该药物组合物可以包含约150mg/mL阿尼鲁单抗。该药物组合物可以包含50mM赖氨酸盐酸盐。该药物组合物可以包含130mM海藻糖二水合物。该药物组合物可以包含0.05%聚山梨酯80。该药物组合物可以包含25mM组氨酸/组氨酸盐酸盐。该复合肥组合物的pH可以为5.9。

[0320] 6.23 干扰素测试

[0321] I型IFN在SLE疾病发病机制中被认为是重要的,并且该途径的抑制是由阿尼鲁单抗靶向的。为了了解I型IFN表达与对抗IFN疗法的反应之间的关系,有必要知道受试者的疾病是否由I型IFN激活所驱动。然而,直接测量靶蛋白仍然是挑战。因此,开发了基于转录物的标记物以评价靶蛋白过表达对一组特定的mRNA标记物的影响。这些标记物的表达很容易在全血中检测到,并显示出与SLE中患病组织(如皮肤)中的表达相关。SLE受试者的转录物得分的双峰分布支持定义IFN测试高和低亚群(图1A)。I型IFN测试描述于WO 2011028933 A1中,将其通过援引以其全文并入本文。

[0322] 6.24 SRI(系统性红斑狼疮反应者指数 ≥ 4)

[0323] 如果满足以下所有标准,则受试者实现SRI(4):

[0324] • SLEDAI-2K相对于基线的降低 ≥ 4 分;

[0325] • 使用BILAG-2004,与基线相比无新器官系统受累,如由1个或多个BILAG-2004A或者2个或更多个BILAG-2004B项所定义的;

[0326] • 根据3分PGA VAS,受试者的狼疮疾病活动性相对于基线无恶化,由增加 ≥ 0.30 分所定义的。

[0327] SRI(X)(X=5、6、7或8)是由满足以下标准的受试者的比例定义的:

[0328] • SLEDAI-2K相对于基线的降低 $\geq X$ 分;

[0329] • 使用BILAG-2004,与基线相比无新器官系统受累,如由1个或多个BILAG-2004A或者2个或更多个BILAG-2004B项所定义的;

[0330] • 根据3分PGA VAS,受试者的狼疮疾病活动性相对于基线无恶化,由增加 ≥ 0.30 分所定义的

[0331] 6.25 BILAG-2004,大不列颠群岛狼疮评估组-2004

[0332] BILAG-2004是关于9个器官系统(一般状况、粘膜皮肤、神经精神系统、肌肉骨骼、心肺、胃肠道、眼睛、肾脏和血液学)的转化指数,其能够捕获临床表现的变化的严重度。根据设计它具有顺序级别,并且没有整体得分;准确地说,它通过比较最近的4周与其之前的4周,一目了然地记录了跨不同器官系统的疾病活动性。它是基于医生的意向治疗的原则并且将疾病活动性从A到E分为5种不同水平:

[0333] • A级表示疾病非常具活动性,需要免疫抑制药物和/或 $> 20\text{mg/天}$ 的泼尼松剂量或等效物

[0334] • B级表示中度疾病活动性,需要较低剂量的皮质类固醇、外用类固醇、外用免疫抑制剂、抗疟疾药或NSAID

- [0335] • C级指示疾病轻度稳定
- [0336] • D级意味着无疾病活动性,但系统先前已受累
- [0337] • E级指示无当前或既往疾病活动性
- [0338] 尽管BILAG-2004是基于意向治疗的原则开发的,但治疗与评分指数无关。只有活动性表现的存在会影响评分。
- [0339] 6.26 BICLA:基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)
- [0340] BICLA是最初通过疾病活动性指数的专家共识得出的综合指数。BICLA反应被定义为(1)在参加时具有中度或重度疾病活动性的所有身体系统中的基线BILAG得分的至少一个等级改善(例如,所有A(重度疾病)得分降至B(中度)、C(轻度)或D(无活动性)和所有B得分降至C或D);(2)无新BILAG A或多于一个新BILAG B得分;(3)总SLEDAI得分相对于基线无恶化;(4)在医生整体评估中无显著退化($\leq 10\%$);以及(5)无治疗失败(开始非方案治疗)。
- [0341] 特别地,如果满足以下标准,则受试者是BICLA反应者:
- [0342] • 所有基线BILAG-2004A降低至B/C/D和所有基线BILAG-2004B降低至C/D,并且在其他器官系统中无BILAG-2004恶化,如由1个新BILAG-2004A或多于1个新BILAG-2004B项所定义的;
- [0343] • SLEDAI-2K相对于基线无恶化,如定义为SLEDAI-2K相对于基线增加 >0 分;
- [0344] • 根据3分PGA VAS,受试者的狼疮疾病活动性相对于基线无恶化,由增加 ≥ 0.30 分所定义的;
- [0345] • 在评估之前没有中止研究产品或使用方案允许的阈值以外的限制性药物。
- [0346] 在特定的实施例中,使用阿尼鲁单抗的治疗到治疗的至少第8周、第12周、第24周、第36周、第48周或第52周改善了受试者的BICLA反应率。在特定的实施例中,使用阿尼鲁单抗的治疗到治疗的至少第8周改善了受试者的BICLA反应率。
- [0347] 在特定的实施例中,尽管该受试者显示出BICLA反应的改善,但该受试者并未显示出系统性红斑狼疮反应指数(SRI)4得分的改善。
- [0348] 在特定的实施例中,本文提供了治疗有需要的受试者的系统性红斑狼疮的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的阿尼鲁单抗,其中该治疗导致与接受安慰剂的患者相比基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)反应率的改善。BILAG反应率的改善可能是统计上显著的。在多重性调整后,BILAG反应率的改善可能是统计上显著的。BILAG反应率的改善可能是统计上显著的,其中统计显著性由 $p < 0.05$ 或 $p < 0.005$ 确定。
- [0349] 6.27 抗BAFF抗体
- [0350] 6.27.1 贝利木单抗
- [0351] 贝利木单抗是一种经批准用于治疗已接受标准疗法的患有活动性、自身抗体阳性疾病的SLE患者的抗BAFF抗体。贝利木单抗选择性结合可溶性人B淋巴细胞刺激物蛋白(BAFF,也称为BLyS)。贝利木单抗是一种针对BLyS的完全人源的IgG1入重组单克隆抗体。贝利木单抗与可溶性BLyS的特异性结合防止BLyS与其受体的相互作用,并减少B细胞存活和自身抗体产生。
- [0352] 贝利木单抗序列示于表6-6中。
- [0353] 表6-6:抗BAFF序列

[0354]

贝利木单抗VH	QVQLQQSGAE VKKPGSSVRV SCKASGG FN NNAINWVRQA PGQGLE GG I IP FGTAKY SQNFQGRV I TADESTGTAS MELSSLRSED TAVYYCARSR DLLLFP HAL SPWGRGTMVT VSS
贝利木单抗VL	SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQGDSLRSY YASWYQQKPG QAPVLVIYGK NNRP FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCSSR DSSGNHWVFG GGTELTVLG
他巴鲁单抗VH	MKHLWFFLLL VAAPRWVLSQ VQLQQWGAGL LKPSETLSLT CAVYGGSFSG YYWSWIRQPP GKGLEWIGEI NHSGSTNYP SLKSRVTISV DTSKNQFSLK LSSVTAADTA VYVCARGYYD ILTGYYYYFD YWGQGTILTV SS
他巴鲁单抗VL	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD STLTISSELEP EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGO GTKVEIKRT
贝利木单抗重链	QVQLQQSGAE VKKPGSSVRV SCKASGGTFN NNAINWVRQA PGQGLEWMGG I IPMFGTAKY SQNFQGRVAI TADESTGTAS MELSSLRSED TAVYYCARSR DLLLFP HAL SPWGRGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV TVS NSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMI S RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TI SKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLS PGK
贝利木单抗轻链	SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQGDSLRSY YASWYQQKPG QAPVLVIYGK NNRP SGI PDR FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCSSR DSSGNHWVFG GGTELTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW

[0355]

	KADSSPV AG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP TECS
他巴鲁单抗重链	QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCA VYGGSF GYYWSWIRQP PGKGLEWIGE I HSGSTNYN PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARGYY DILTGYYYYF DYWGQGLT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNV KPSQTKVDR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLKG
他巴鲁单抗轻链	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFGSGSGTD STLTISSELEP EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSENTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGE
贝利木单抗CDRH1	GGTFNNNAIN
贝利木单抗CDRH2	GIIPMFGTAK YSQNFQG
贝利木单抗CDRH3	SRDLLLFPFH ALSP
贝利木单抗CDRL1	QGDSLRSYYA S
贝利木单抗CDRL2	GKNNRPS
贝利木单抗CDRL3	SSRDSSGNHW V

[0356] BLISS-52 (NCT00424476) 和76 (NCT00410384) 是分别在整个52周和76周的治疗期间进行的用于评价贝利木单抗疗效和安全性的III期随机试验。并非所有SLE患者都对贝利木单抗治疗没有反应。对贝利木单抗治疗的反应更好与更高的基线疾病活动性 (SELENA-SLEDAI ≥ 10)、抗dsDNA阳性、低补体水平或基线时的皮质类固醇治疗相关。血清BAFF的基线水平未被证明是临床反应的预测因子。13

[0357] 贝利木单抗经批准用于通过静脉内输注施用来治疗SLE, 剂量为10mg/kg, 前3次剂量间隔为2周, 之后间隔为4周。贝利木单抗还经批准用于通过皮下注射施用来治疗SLE, 剂量为200mg, 每周一次。贝利木单抗配制品描述于美国专利申请US 20180289804A1中, 将其通过援引以其全文并入本文。贝利木单抗可以在第0、14和28天以10mg/kg的剂量施用, 此后以4周的间隔施用。贝利木单抗的前三次剂量可每2周以10mg/kg施用, 然后每4周进行给药。贝利木单抗的剂量信息提供在表6-7中。

[0358] 表6-7: 贝利木单抗剂量和施用

[0359]

途径	剂量	用途/适应症
----	----	--------

静脉内	10mg/kg Q2W持续三周,然后10mg/kg Q4W	经FDA批准用于SLE
皮下	200mg QW	经FDA批准用于SLE

[0360] 6.27.2他巴鲁单抗

[0361] 他巴鲁单抗 (LY2127399) 是人IgG4单克隆抗体,其结合可溶性和膜结合两种B细胞激活因子 (BAFF)。在患有中度至重度SLE的患者的两项52周、III期、多中心随机、双盲、安慰剂对照的试验 (ILLUMINATE-1和ILLUMINATE-2) 中评估了他巴鲁单抗的疗效和安全性。主要终点是在第52周时实现SLE反应者指数5 (SRI-5) 反应的患者的比例。在ILLUMINATE-1 (NCT01196091) 中,未满足主要终点。尽管具有他巴鲁单抗生物活性的药效动力学证据 (抗dsDNA、总B细胞和免疫球蛋白的显著降低),但关键的次要疗效终点 (OCS节制、严重发作的时间、过去24小时内最严重的疲劳) 也没有实现统计显著性³⁸。在ILLUMINATE-2 (NCT01205438) 中,在较高剂量组 (每2周一次他巴鲁单抗120mg) 中满足了主要终点。然而,没有满足次要终点,包括OCS节制³⁹。在ILLUMINATE-1和ILLUMINATE-2之后,由于效应量小和无法满足其他重要的临床终点,因此暂停了他巴鲁单抗的开发。剂量信息提供在表6-8中。

[0362] 表6-8:他巴鲁单抗剂量和施用

[0363]	研究	途径	剂量	用途/适应症
[0364]	ILLUMINATE-1	皮下	第0周负荷剂量 (240 mg), 随后每两周120 mg, 每四周120 mg	SLE
	ILLUMINATE-1	皮下	每四周120 mg	SLE
	ILLUMINATE-2	皮下	第0周负荷剂量 (240 mg), 随后每两周120 mg, 每四周120 mg	SLE
	ILLUMINATE-2	皮下	每四周120 mg	SLE

[0365] 6.28患者报告结局 (PRO)

[0366] 在特定的实施例中,使用阿尼鲁单抗的治疗产生MCR。在特定的实施例中,使用阿尼鲁单抗的治疗产生PCR。

[0367] SF-36-v2 (快速) 是多用途36项调查表,其测量8个健康领域:身体机能、由于躯体健康造成的角色限制、身体疼痛、一般健康感知、活力、社交功能、由于情绪问题造成的角色限制和精神健康。它产生针对这8个健康领域的每个领域的量表分数以及躯体和心理健康状况的概括性量度:躯体健康总评和精神健康总评。

[0368] FACIT-F是用于评估过去7天内疲劳的影响的由受试者完成的13项问卷。回答的范围为从0 (完全不) 到4 (非常大)。最终得分是回答的总和,并且范围为从0到52;得分越高表明QoL越好 (Yellen等人,1997)。得分变化>3分被认为是临床上有意义的。

[0369] PtGA是单项的问题,其考虑了此时疾病和健康状况可能影响患者的所有方式。回答此问题时,患者应考虑先前的一周。在100mm VAS上,回答的范围从非常好到非常差。医生和受试者必须分别独立完成PGA和PtGA。

[0370] 主要临床反应 (MCR) 包括在第24周时BICLA得分为C或更好,在第24-52周之间维持

没有新A或B得分。部分临床反应(PCR)包括在第24周时最高1个BICLA得分,直到第52周维持没有新A或>1个新B域得分。

[0371] 疾病活动性的医生整体评估(PGA)是指其中医生通过视觉模拟量表(VAS)评价受试者的银屑病性关节炎(PsA)状况的评估。根据受试者当前的关节炎状况对其进行评估。VAS是基于“非常好”到“非常差”的词语描述符。

[0372] 该方法可以包括在施用阿尼鲁单抗之前和之后测量该受试者中的PRO。这些PRO可以包括该受试者的慢性病治疗功能评估-疲劳(FACIT-F)、36条简明健康状况调查表第2版(SF-36-v2)、精神健康总评(MCS)和/或SF-36躯体健康总评(PCS)得分。

[0373] 7实例

[0374] 以下实例示例了本披露的具体实施例及其各种用途。阐述它们仅出于解释目的并且不应以任何方式解释为限制本披露的范围。

[0375] 8实例1: MUSE IIb期

[0376] 研究1013(NCT01438489)是一项2期、多国、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的平行组研究,用以评估2种静脉内(IV)治疗方案在患有慢性、中度至重度活动性SLE且对SOC SLE反应不足的成人参与者中的疗效和安全性。每4周(28天)以固定剂量施用研究产品(阿尼鲁单抗或安慰剂),总共13个剂量。

[0377] 研究1013将307名患者随机分配(1:1:1),并将300mg或1000mg阿尼鲁单抗与安慰剂进行比较。主要终点是对SLE反应者指数(SRI-4,综合终点)和第24周测量的OCS持续减少(<10mg/天且≤第1周的OCS剂量,持续12周)的组合评估;经300mg阿尼鲁单抗治疗的患者中有显著更高比例的患者实现SRI-4反应和OCS持续减少(阿尼鲁单抗:安慰剂34%相比于18%)。通过基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估(BICLA)测量的疾病活动性的预先指定的分析,在第52周时阿尼鲁单抗为53%,安慰剂为25%。剂量反应模型和益处风险特征均支持在随后的研究中对300mg剂量的评估。

[0378] 研究1145(NCT01753193)是一项针对完成研究1013的受试者的开放标签扩展(OLE)研究。特别地,研究1145是一项在患有中度至重度SLE的成人(根据ACR分类标准,在研究1013中评估的)中进行的为期3年的多国OLE研究,这些成人在研究1013中使用1000或300mg阿尼鲁单抗或安慰剂完成了到第337天的随机治疗,且随访至第422天。研究1145中的所有患者最初每4周(Q4W)接受IV阿尼鲁单抗1000mg。来自研究1013的数据显示300mg剂量具有更好的益处/风险特征之后,研究1145的剂量修正为300mg Q4W。患者接受为期156周的阿尼鲁单抗Q4W,并随访85天。主要目的是评估长期安全性/耐受性。疗效、药效动力学和健康相关生活质量(HRQoL)是探索性目标。在每次访视时评估安全性;每3个月和6个月分别测量SLEDAI-2K和SLICC损伤指数。

[0379] 通过21基因测定法评估全血中I型IFN诱导型标记,用作PD标记物,以在整个研究期间跟踪阿尼鲁单抗对其靶标的生物作用。收集全血以评估21I型IFN诱导型基因的mRNA表达水平(表6-2)。

[0380] 9实例2: TULIP I和TULIP II(ClinicalTrial.gov标识号:NCT02446912和NCT02446899)

[0381] 这些研究的目的是评价相比于安慰剂,两个剂量的阿尼鲁单抗的静脉内治疗方案在患有中度至重度活动性、自身抗体阳性的系统性红斑狼疮(SLE)的成人受试者中的疗效

和安全性。这些研究是3期、多中心、多国、随机、双盲、安慰剂对照的研究,用以评估相比于安慰剂,两个剂量的阿尼鲁单抗的静脉内治疗方案在接受标准照护(SOC)治疗的,患有中度至重度活动性、自身抗体阳性的系统性红斑狼疮(SLE)的受试者中的疗效和安全性。

[0382] TULIP I和II的设计类似,主要终点是在第52周时评估的疾病活动性的改善,分别根据SRI-4和BICLA进行测量。两项研究中包括的常见次要疗效终点是OCS减少的维持、通过皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数(CLASI)测量的皮肤SLE活动性的改善、以及年化发作率。对关节活动性改善的评估被列为TULIP II中的次要终点。两项研究均对300mg阿尼鲁单抗相比于安慰剂的疗效进行了评估;还在TULIP I中评估了150mg剂量的剂量-反应。

[0383] 两项试验中的患者人口统计学大体上类似;在TULIP I和II中,女性分别占比92%和93%,白人分别占比71%和60%,黑人/非裔美国人分别占比14%和12%,亚洲人分别占比5%和17%。在两项试验中,72%的患者具有高疾病活动性(SLEDAI-2K得分 ≥ 10)。在TULIP I和II中,分别有48%和49%的患者在至少1个器官系统中患有重度疾病(BILAG A),并且分别有46%和47%的患者在至少2个器官系统中患有中度疾病(BILAG B)。最常受累的器官系统(基线时为BILAG A或B)是粘膜皮肤(TULIP I:87%,TULIP II:85%)和肌肉骨骼(TULIP I:89%,TULIP II:88%)系统;在TULIP I和II中,分别有7.4%和8.8%的患者在基线时具有心肺表现,并且分别有7.9%和7.5%的患者具有肾脏表现。

[0384] 在TULIP I和II中,90%的患者(两项试验)的抗核抗体(ANA)呈血清阳性,并且45%和44%的患者的抗双链DNA(抗dsDNA)呈血清阳性,34%和40%的患者具有低C3,并且21%和26%的患者具有低C4。大多数患者在基线时被分类为干扰素基因标记测试高(TULIP I:82%,TULIP II:83%)。基线伴随标准疗法药物包括口服皮质类固醇(TULIP I:83%,TULIP II:81%)、抗疟疾药(TULIP I:73%,TULIP II:70%)和免疫抑制剂(TULIP I:47%,TULIP II:48%;包括硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯和咪唑立宾)。对于那些在基线时服用OCS(泼尼松或等效物)的患者,TULIP I中的平均日剂量为12.3mg,TULIP II中为10.7mg。在第8-40周期间,除非疾病活动性出现恶化,否则基线OCS ≥ 10 mg/天的患者需要将其OCS剂量逐渐减量至 ≤ 7.5 mg/天。

[0385] 通过疾病严重度(基线时的SLEDAI-2K得分, < 10 分相比于 ≥ 10 分)、第1天的OCS剂量(< 10 mg/天相比于 ≥ 10 mg/天的泼尼松或等效物)和干扰素基因标记检测结果(高相比于低)对随机化进行分层。

[0386] 10实例3:TULIP I的结果(ClinicalTrial.gov标识号:NCT02446912)

[0387] TULIP I将457名患者随机分配接受150mg阿尼鲁单抗、300mg阿尼鲁单抗或安慰剂(1:2:2)。主要终点,即SRI-4反应被定义为与基线相比,在第52周时满足以下标准中的每一项:

[0388] • SLEDAI-2K相对于基线的降低 ≥ 4 分;

[0389] • 与基线相比无新器官系统受累,如由1个或多个BILAG A或者2个或更多个BILAG B项所定义的;

[0390] • 根据3分PGA视觉模拟量表(VAS),患者的狼疮疾病活动性相对于基线无恶化,由增加 ≥ 0.30 分所定义的;

[0391] • 未中止治疗;

[0392] • 没有使用方案允许的阈值以外的限制性药物。

[0393] 对于主要终点(第52周时的SRI-4),与安慰剂相比,使用阿尼鲁单抗治疗并未产生统计上显著的改善(P值=0.455)。次要终点未经过正式测试;然而,与接受安慰剂的那些患者相比,观察到接受300mg阿尼鲁单抗的患者在BICLA反应、OCS剂量持续减少、CLASI反应、发作率以及关节反应方面均具有临床上有意义的改善。300mg阿尼鲁单抗的BICLA反应者比率为47% (85/180),相比于安慰剂为30% (55/184) (差异17%,95%CI 7.2,26.8,标称P值<0.001)。

[0394] 11实例4:TULIP I和TULIP II(ClinicalTrial.gov标识号:NCT02446899)

[0395] TULIP II将362名接受300mg阿尼鲁单抗或安慰剂的患者进行随机分配(1:1)。主要终点,即第52周时的BICLA反应被定义为基线时具有中度或重度活动性的所有器官域的改善:

[0396] • 所有基线BILAG A降低至B/C/D和基线BILAG B降低至C/D,并且在其他器官系统中无BILAG恶化,如由≥1个新BILAG A或≥2个新BILAG B所定义的;

[0397] • SLEDAI-2K相对于基线无恶化,其中恶化被定义为SLEDAI-2K相对于基线增加>0分;

[0398] • 根据3分PGA VAS,患者的狼疮疾病活动性相对于基线无恶化,其中恶化被定义为增加≥0.30分;

[0399] • 未中止治疗;

[0400] • 没有使用方案允许的阈值以外的限制性药物。

[0401] 满足主要终点;与安慰剂相比,300mg阿尼鲁单抗在总体疾病活动性方面展现出统计上显著的和临床上有意义的疗效。与安慰剂相比,观察到阿尼鲁单抗在BICLA综合终点的所有组成部分中均有更大的改善(表11-1)。

[0402] 表11-1:第52周时的BICLA反应率

[0403]

	阿尼鲁单抗-xxxx 300mg (N=180)	安慰剂 (N=182)
BICLA 反应率		
反应者, n (%)	86 (48)	57 (32)
反应率的差异 (95% CI)	16% (6.3, 26.3)	
p值 (双侧)	0.0013	
BICLA 反应的组成部分		
BILAG 改善, n (%) *	88 (49)	59 (32)
SLEDAI-2K 无恶化, n (%) *	122 (68)	94 (52)
PGA 无恶化, n (%) *	122 (68)	95 (52)
未中止治疗, n (%)	153 (85)	130 (71)
没有使用方案允许的阈值以外的限制性药物, n (%)	144 (80)	123 (68)

[0404] 所有患者均接受标准疗法。

[0405] 早在第8周就观察到BICLA反应率的临床上有意义的差异。与安慰剂相比,阿尼鲁单抗的临床益处一直维持直到第52周(图1B)。

[0406] 使用阿尼鲁单抗治疗缩短了达到BICLA反应并随后持续至第52周(包括第52周)的

首次访视时间。在研究期间的任何时间,相对于接受安慰剂的患者,用阿尼鲁单抗治疗的患者中有55%的患者更可能实现持续BICLA反应(风险比=1.55,95%CI 1.11,2.18)。治疗小组之间的分离开始于大约第4周(图1C)。

[0407] 阿尼鲁单抗相对于安慰剂的治疗效果跨亚组(按年龄、性别、人种、种族、疾病严重程度[基线时的SLEDAI-2K]和基线OCS使用分组)是一致的。通过SRI-4测量的疾病活动性的预先指定的分析与通过BICLA测量的反应是一致的(SRI-4反应者比率;阿尼鲁单抗为56%相比于安慰剂为37%;差异18%[95%CI 8.1,28.3])。

[0408] 11.1对伴随类固醇治疗的影响

[0409] 在47%的基线OCS使用 $\geq 10\text{mg/天}$ 的患者中,阿尼鲁单抗展现出统计上显著的和临床上有意义的OCS使用减少,在第40周时至少减少25%至 $\leq 7.5\text{mg/天}$ 并一直维持至第52周(P 值=0.004);阿尼鲁单抗组中有52% (45/87)的患者(相比于安慰剂组中的30% (25/83))实现了这一水平的类固醇减少(差异21%[95%CI 6.8,35.7])。在基线OCS使用 $\geq 10\text{mg/天}$ 的患者中,阿尼鲁单抗和安慰剂组在第52周时的中位值(最小值,最大值)累积OCS剂量分别为3197mg (309,13265) 相比3640mg (1745,10920)。

[0410] 11.2对皮肤SLE活动性的影响

[0411] 在基线时具有中度至重度皮肤疾病的患者中(CLASI活动性得分 ≥ 10 ; $n=89$),阿尼鲁单抗在第12周时展现出统计上显著的和临床上有意义的皮肤狼疮活动性的改善(CLASI反应:定义为与基线相比,CLASI活动性得分至少减少50%) (阿尼鲁单抗和安慰剂组的反应者比率分别为49% [24/49]和25% [10/40];观察到的差异24%[95%CI 4.3,43.6], P 值=0.017)。与安慰剂相比,阿尼鲁单抗的治疗益处一直维持直到第52周。相对于接受安慰剂的患者,在基线时具有中度至重度皮肤疾病的接受阿尼鲁单抗的患者中有55%的患者更可能实现持续CLASI反应(定义为在研究期间的任何时间达到并随后持续至第52周(包括第52周)的CLASI反应)(风险比=1.55,95%CI 0.87,2.85)。

[0412] 11.3对SLE发作的影响

[0413] 疾病发作被定义为与先前访视相比,一个或多个新器官系统中的重度疾病活动性(BILAG A),或者2个或更多个新器官系统中的中度疾病活动性(BILAG B)。相比于安慰剂,阿尼鲁单抗使年化发作率降低33%(这是临床上有意义的)(阿尼鲁单抗和安慰剂组的年化率分别为0.43和0.64;率比0.67[95%CI 0.48,0.94], P 值=0.020);在对多重比较进行调整后,该差异并非统计上显著的。在TULIP II中,在为期52周的治疗期内,与58% (105/182)的接受安慰剂的患者相比,69% (124/180)的接受阿尼鲁单抗的患者未经历SLE发作。阿尼鲁单抗组首次发作的时间更长,在研究期间的任何时间,相对于接受安慰剂的患者,阿尼鲁单抗组的患者经历首次发作的风险更低,为35% (风险比=0.65[95%CI 0.46,0.91])。

[0414] 11.4对关节活动性的影响

[0415] 在基线时,44%的患者具有 ≥ 6 个肿胀和 ≥ 6 个压痛关节。反应被定义为在第52周时肿胀/压痛关节计数的 $\geq 50\%$ 改善。治疗组之间的关节反应无明显差异(阿尼鲁单抗和安慰剂组的反应率为42% [30/71]和38% [34/90],观察到的差异为4.7%[95%CI -10.6,20.0], p 值=0.547)。

[0416] 12实例5:在患者亚组中的疗效

[0417] 12.1目的

[0418] 为了比较在TULIP-1和TULIP-2中以及跨合并TULIP-1和TULIP-2数据在方案定义的患者亚组中直到第52周对阿尼鲁单抗相比于安慰剂的BICLA反应。基线特征示于表12-1和表12-2中。

[0419] 12.2结果

[0420] 在第52周时,在TULIP-1、TULIP-2和合并TULIP数据中跨预先指定的亚组在阿尼鲁单抗的情况下观察到稳健的BICLA反应率。对人口统计学(图43)、基线疾病活动性(图44)、基线OCS剂量(图45)、基线I型IFNGS测试状态(图46A)的效应量没有实质性影响。在IFNGS测试(4基因)高和低患者中,对阿尼鲁单抗的反应率是相似的(图46B)。

[0421] 表12-1:基线患者人口统计学

基线患者人口统计学		合并 TULIP ^a	
		安慰剂 (n = 366)	阿尼鲁单抗 300 mg (n = 360)
年龄, 平均值 (SD), 岁		41.0 (11.9)	42.6 (12.0)
女性, n (%)		341 (93.2)	333 (92.5)
BMI, n (%)	≤ 28 kg/m ²	223 (60.9)	205 (56.9)
	> 28 kg/m ²	143 (39.1)	155 (43.1)
人种, n (%)	白人	244 (66.7)	235 (65.3)
	黑人/非裔美国人	48 (13.1)	46 (12.8)
	亚洲人	35 (9.6)	41 (11.4)
	其他	31 (8.5)	30 (8.3)
地理区域, n (%)	亚太地区	32 (8.7)	38 (10.6)
	欧洲	122 (33.3)	115 (31.9)
	拉丁美洲	57 (15.6)	59 (16.4)
	美国/加拿大	140 (38.3)	139 (38.6)
	世界其他地区	15 (4.1)	9 (2.5)

[0423] 表12-2:基线疾病特征

基线疾病特征		合并 TULIP ^a	
		安慰剂 (n = 366)	阿尼鲁单抗 300 mg (n = 360)
SLEDAI-2K (筛选)	平均值 (SD)	11.3 (3.6)	11.4 (3.9)
	≥ 10, n (%)	260 (71.0)	251 (69.7)
OCS 剂量, n (%)	< 10 mg/天	181 (49.5)	170 (47.2)
	≥ 10 mg/天	185 (50.5)	190 (52.8)
I 型 IFNGS 状态, ^d n (%)	高	302 (82.5)	298 (82.8)
	低	64 (17.5)	62 (17.2)

[0425] 13实例6:阿尼鲁单抗治疗SLE的定量系统药理学模型

[0426] 如前所述,在MUSE IIb期研究中,在全血中具有基线阳性I型IFN标记的受试者中,在对所有剂量组施用阿尼鲁单抗后,使用21基因小组⁶(药效动力学[PD]标记物) I型IFN诱导型基因在全血中的表达降低¹⁴。300mg和1000mg阿尼鲁单抗剂量均实现并维持了82%至90%的基因标记的中和。在安慰剂组中,在任何时间点均未观察到基因标记的中和(>6%)。因此,阿尼鲁单抗中和SLE患者全血中的21基因I型IFN PD标记(图2)。

[0427] 血清样品取自MUSE试验中安慰剂和阿尼鲁单抗治疗组治疗前和治疗后的患者。根据标准方案,使用Luminex®或超灵敏的Simoa免疫测定分析血清样品的细胞因子表达。Simoa测定的LL0Q是0.037pg/ml。阿尼鲁单抗经证明能诱导许多血清蛋白水平的改变,表明阿尼鲁单抗对多种细胞类型均具有影响(表13-1)(图3和图4)。

[0428] 表13-1:阿尼鲁单抗诱导的血清蛋白水平的变化

[0429]	蛋白质	功能/结局	相对于安慰剂,由阿尼鲁单抗导致的水平的改变
	TNSF13B (BAFF)	B 细胞分化/存活	降低 (图 3A)
	CXCL13 (BLC)	B 细胞迁移	降低
	IgE	B 细胞分化/同种型转换	降低
	CXCL10 (IP10)	T 细胞激活/迁移	降低
	CXCL11 (ITAC)	T 细胞激活/迁移	降低
	CCL2 (MCP-1)	免疫细胞迁移	降低
	CCL8 (MCP-2)	免疫细胞迁移	降低
	IL-1R2 (诱饵 R IL-1)	IL-1 抑制剂	增加
	TNFRSF10C (TRAILR3)	细胞凋亡抑制剂	增加
	纤维胶凝蛋白-3	凝集素补体途径的激活	降低 (图 3B)
	VCAM1	内皮激活	降低
	冯·维勒布兰德因子	内皮激活	降低
	血管生成素 2	内皮激活	降低
	铁蛋白	急性期反应物	降低
	颗粒蛋白前体	TLR-9 信号传导辅因子	降低

[0430] 发现阿尼鲁单抗可诱导IL-10和TNF-α两者的长期下调(图4A和图4B)。

[0431] 14实例7:阿尼鲁单抗在基线时具有低或高IL-10的患者中的疗效

[0432] 14.1 IL-10和SLE疾病严重度

[0433] 基线IL-10与基线SLEDAI 2K总得分(图10、图23、图29、图30B)以及抗dsDNA和自身抗体的水平(图11、图24、图25、图28、图30C)相关联。抗dsDNA水平在IFN高和IL-10低患者中

最高(图12)。SLE患者的IL-10和血液淋巴细胞水平呈负相关(图13、图27A),但与中性粒细胞水平不相关(图27B)。因此,IL-10高SLE患者可以代表对贝利木单抗治疗无反应的患者亚组,并且至少部分解释了SLE患者对贝利木单抗治疗无反应的原因¹⁵。IL-10水平在IFN高患者(图14、图30A)以及具有异常C3和C4的患者(图15、图16、图30D、图31)中也较高。补体水平被分类为异常($C3<0.9\text{g L}^{-1}$; $C4<0.1\text{g L}^{-1}$)或正常($C3\geq 0.9\text{g L}^{-1}$; $C4\geq 0.1\text{g L}^{-1}$),并在中心实验室进行测量。IFNGS测试高和健康对照之间的中位值倍数差异为2.5。基线时的高IL-10也与I型IFN(IFN1,IFN- α)的高水平相关(图26)。

[0434] 表14-1:IL-10患者组别

[0435]	组别	IL-10 浓度 (X) (pg/ml)
	1	$1.5 > X$
	2	$1.5 < X \leq 2.5$
	3	$2.5 < X \leq 3.8$
	4	$X \geq 3.8$

[0436] 14.2 IL-10和I型IFN抑制的疗效

[0437] 令人惊讶地,基线IL10水平与阿尼鲁单抗治疗后第365天的临床反应相关(图32)。IFNGS测试高和IL-10患者是阿尼鲁单抗治疗的最佳反应者(图33,图35B)。施用300mg或1000mg阿尼鲁单抗后可以看到同样的效果(图34)。IL10低于中位值(2pg/mL)的IFNGS测试高患者在经过300mg或1000mg阿尼鲁单抗治疗后显示出比安慰剂治疗高得多的第365天反应者百分比(图35A)。

[0438] 使用小于2pg/ml IL-10的IL-10低截止值,与安慰剂相比,在施用阿尼鲁单抗后在IFNGS测试高和IL-10低谱受试者中观察到更高的反应率(与安慰剂相比,伴随类固醇逐渐减量的SRI4)(图5A)。IFNGS测试高和IL-10高患者(2pg/ml IL-10或更多)中的反应率与安慰剂相当(图4B)。在TULIP I研究中证实了与IFN高和IL-10高患者数据相比,IFN高和IL-10低患者中的高SRI(4)反应率(图6)。

[0439] 因此,本发明的诸位发明人证明,IFNGS/IL10和类固醇使用是经阿尼鲁单抗治疗后SRI4反应状态的显著预测因子(图35C)。此外,多重回归分析表明,在调整类固醇使用后,IFN高和IL10低患者具有显著高于其他患者的反应率(图35D)。重要的是,在经阿尼鲁单抗治疗的患者中,SLEDAI、抗dsDNA、C3、C4、性别和年龄不是类固醇未逐渐减量时的SRI4反应的重要预测因子(图35E)。

[0440] 这些结果在TULIP I中得到证实。300mg组(相比于安慰剂)的 Δ 是IL-10H中观察到的水平的两倍(图7)。阿尼鲁单抗中和患者21-IFNGS的能力与患者在基线时的IL-10水平相关(图9)。此外,在MUSE研究(图7)和TULIP I(图8)两者中,与IFN高和IL-10高患者相比,在IFN高和IL-10低患者中也观察到了更高的BICLA反应。

[0441] 14.3 I型IFN抑制对IL-10水平的影响

[0442] 在MUSE中,施用阿尼鲁单抗显著抑制了SLE患者中的IL-10血浆水平(图36)。重要的是,基线时IFNGS测试高患者的IL-10水平比健康对照高2.5倍(图37A),但经阿尼鲁单抗诱导的IL10抑制在IFNGS测试高患者中为约20%,这对于IL10高患者可能还不够(图38B)。

在基于任一临床反应中的退出者(dropout)的结论中,尚无证据证明随时间的偏倚(图39)。

[0443] 14.4 IL-10在SLE中的作用机制

[0444] 不受疗法的束缚,据信高IL-10浓度导致SLE中主要疾病驱动因素的过度激活,例如I型IFN、自身抗体和细胞毒性细胞,而阿尼鲁单抗无法充分补偿这些驱动因素(图18)。特别地,IL-10可能具有以下作用:

[0445] • 自身抗体(AB)的IL-10依赖性增加导致树突状细胞产生的I型IFN增加(图19)。

[0446] • 自身抗体的IL-10依赖性增加导致一些重要的疾病驱动因素的过度激活,包括I型IFN、干扰素刺激的基因、IFNGS、细胞毒性T细胞(图20和图21)。

[0447] 14.5总结

[0448] 总之,本发明的诸位发明人首次披露了高基线IL-10与SLE患者较差的临床结局相关,并且令人惊讶地,IFNGS测试高和IL10低患者对阿尼鲁单抗治疗的反应比其他患者更好。因此,I型IFN受体抑制剂(例如,阿尼鲁单抗)和抗IL10抗体的组合可能对IL10高患者有益。IL-10低患者进一步代表了对阿尼鲁单抗治疗有反应的SLE患者的亚群。

[0449] 15实例8.早期持续反应

[0450] 15.1总结

[0451] 在2项3期试验中在患有活动性系统性红斑狼疮(SLE)的患者中在阿尼鲁单抗治疗的情况下的早期和持续反应

[0452] 15.2背景

[0453] 在SLE的3期TULIP-2和TULIP-1试验中,相比于安慰剂,用I型干扰素受体抗体阿尼鲁单抗治疗导致在第52周时具有BICLA反应的患者的比例更高,其中差异分别为16.3%(主要终点; $P=0.001$,95%CI 6.3-26.3)和16.4%(次要终点;95%CI 6.7-26.2)。

[0454] 15.3目的

[0455] 为了更好地了解对阿尼鲁单抗的BICLA反应的时间过程,我们在TULIP-2和TULIP-1中检查了与安慰剂相比随时间的反应,包括从达到持续直到第52周的反应。还评估了主要临床反应(MCR)和部分临床反应(PCR)作为可替代结局量度。特别地,为了比较在TULIP-1、TULIP-2和合并TULIP数据中在早期时间点随时间的对阿尼鲁单抗相比于安慰剂的BICLA反应、持续到第52周的反应开始的时间以及主要和部分临床反应。主要临床反应被定义为在第24周时所有BILAG-2004得分为C或更好,维持直到第52周,且在第24-52周之间没有新A或B得分。部分临床反应被定义为在第24周时最高1个BILAG-2004B得分,维持直到第52周,且直到第52周没有新A或>1个新B域得分。

[0456] 15.4方法

[0457] TULIP-2和TULIP-1随机、双盲、安慰剂对照的试验评价了阿尼鲁单抗(300mg Q4W)历经52周在接受标准照护治疗的、患有中度至重度活动性SLE的患者中的疗效和安全性。使用Cox比例风险模型评价了从达到持续直到第52周的BICLA反应开始的时间。MCR被定义为在第24周时所有BILAG-2004得分为C或更好,在第24-52周之间维持没有新A或B得分。PCR被定义为在第24周时≤1个BILAG-2004B得分,直到第52周时维持没有新A或>1个新B域得分。对于TULIP-1,使用修正的限制性药物规则分析了BICLA反应率和BICLA反应开始的时间;使用预先指定的分析计划分析了MCR和PCR。

[0458] 15.5结果

[0459] 从早期时间点开始,在阿尼鲁单抗的情况下相比于在安慰剂的情况下有更多的BICLA反应者(图39)。持续BICLA反应开始的时间有利于阿尼鲁单抗(图39、图40、图41A-F)。在具有持续BICLA反应的患者的百分比以及具有PCR和MCR的患者的百分比方面存在有利于阿尼鲁单抗的数值差异(图42)。总体而言,在TULIP-2和TULIP-1中各有180名患者接受了阿尼鲁单抗,相比之下,在安慰剂组中分别为182名和184名患者。在TULIP-2中的前3次评估(第4周、第8周和第12周)时,与安慰剂(21.3%、21.6%和31.8%)相比,数值上更大百分比的用阿尼鲁单抗治疗的患者(分别为26.8%、35.3%和42.9%)被分类为具有BICLA反应。在阿尼鲁单抗的情况下(23.3%、34.2%和36.5%)相比于在安慰剂的情况下(18.3%、23.2%和27.5%)在TULIP-1中观察到相似的趋势。从开始持续直到第52周的BICLA反应开始的时间在TULIP-2(HR 1.55,95%CI 1.11-2.18)和TULIP-1(HR 1.93,95%CI 1.38-2.73)两者中均有利于阿尼鲁单抗。在TULIP-2中,86名(47.8%)用阿尼鲁单抗治疗的患者具有从开始时持续直到第52周的BICLA反应,相比之下,在安慰剂组中有57名(31.3%)患者具有上述情况。在TULIP-1中,在阿尼鲁单抗治疗组中有85名(47.2%)患者具有从开始时持续直到第52周的BICLA反应,相比之下,在安慰剂组中有55名(29.9%)患者具有上述情况。在TULIP-2和TULIP-1中,分别在20.8%和22.1%的用阿尼鲁单抗治疗的患者中观察到MCR,相比之下,在10.9%和15.8%的接受安慰剂的患者中观察到。在46.8%和45.4%的阿尼鲁单抗治疗的患者中观察到PCR,相比之下,分别在安慰剂组中的38.4%和40.2%中观察到。

[0460] 15.6结论

[0461] 快速且持久的BICLA反应支持阿尼鲁单抗对于患有中度至重度活动性SLE的患者的临床益处。在2项3期研究中,与安慰剂相比,在阿尼鲁单抗治疗的情况下更大比例的患者实现了从开始持续直到第52周的BICLA反应。跨这些TULIP研究,阿尼鲁单抗导致在维持直到第52周的BICLA反应开始的时间方面在数值上有利的差异。MCR和PCR也有利于阿尼鲁单抗。这些数据支持源自对患有活动性SLE的患者进行阿尼鲁单抗治疗的临床益处的可持续性。

[0462] 16实例9:发作评估

[0463] 16.1背景

[0464] 在3期TULIP-2和TULIP-1试验中,阿尼鲁单抗治疗导致在患有系统性红斑狼疮(SLE)的患者中基于大不列颠群岛狼疮评估组(BILAG)的综合狼疮评估(BICLA)反应率的改善。此外,与安慰剂相比,在用阿尼鲁单抗治疗的组中年化发作率更低

[0465] 16.2目的

[0466] 分析了TULIP-2和TULIP-1数据以评估在52周治疗期间阿尼鲁单抗对SLE发作次数和首次发作的时间的影响。

[0467] 16.3方法

[0468] 随机、双盲、安慰剂对照的TULIP-2和TULIP-1试验评价了在尽管进行了标准照护治疗仍患有中度至重度SLE的患者中持续48周每4周一次静脉内300mg阿尼鲁单抗相比于安慰剂的疗效和安全性,且在第52周时评估主要终点。发作被定义为与上个月的访视相比的 ≥ 1 个新BILAG-2004A或 ≥ 2 个新(恶化的)BILAG-2004B域得分。使用Cox比例风险模型评价了首次发作的时间。使用负二项回归模型分析了年化发作率。

[0469] 16.4结果

[0470] 在TULIP-2 (阿尼鲁单抗, n=180; 安慰剂, n=182) 和TULIP-1 (阿尼鲁单抗, n=180; 安慰剂, n=184) 中, 与安慰剂组 (TULIP-2: 42.3%, n=77; TULIP-1: 43.5%, n=80; 图20) 相比, 阿尼鲁单抗组中经历 ≥ 1 次BILAG-2004发作的患者更少 (TULIP-2: 31.1%, n=56; TULIP-1: 36.1%, n=65)。跨两项试验, 在首次发作的时间 (TULIP-2: 风险比[HR] 0.65, 95%置信区间[CI] 0.46-0.91和TULIP-1: HR 0.76, 95%CI 0.55-1.06; 图47) 以及基于BILAG的年化发作率 (TULIP-2: 调整的率比0.67, 95%CI 0.48-0.94和TULIP-1: 率比0.83, 95%CI 0.60-1.14) 方面观察到有利于阿尼鲁单抗的结果。在TULIP-2中, 与安慰剂组相比, 阿尼鲁单抗组中的年化BILAG发作率 (相比于先前访视) 显著更低 (图48、图49)。与安慰剂组 (分别为43.5%、42.3%和42.9%; 图50) 相比, 在TULIP-1、TULIP-2和合并的TULIP中阿尼鲁单抗组 (分别为36.1%、31.1%和33.6%) 中更少的患者经历了相比于先前访视 ≥ 1 次BILAG发作

[0471] 16.5结论

[0472] 跨2项3期试验, 与安慰剂相比, 在阿尼鲁单抗治疗的情况下我们观察到发作总次数和年化发作率降低并且首次发作的时间延长。这些结果支持阿尼鲁单抗降低疾病活动性和降低发作从而使SLE患者受益的潜力。TULIP试验的结果支持阿尼鲁单抗在存在OCS逐渐减量的情况下不仅具有降低疾病活动性的能力, 还具有降低发作的能力, OCS逐渐减量是对于SLE患者的长期管理至关重要的属性。

[0473] 17实例10: 如通过CLASI测量的皮肤疾病严重度的早期和持续降低

[0474] 17.1背景

[0475] 皮肤是在SLE中受累的第二常见器官, 其中多达85%的患者正在经历皮肤疾病。皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数 (CLASI) 是用范围从0 (轻度) 到70 (重度) 的活动性得分 (CLASI-A) 测量皮肤疾病严重度的经验证的指数。CLASI-A包括红斑、鳞屑/肥大、粘膜病变、近期脱发和非瘢痕性脱发的量度。在SLE患者的3期TULIP-1和-2期试验中, 与安慰剂相比, 在阿尼鲁单抗的情况下更大比例的在基线时CLASI-A ≥ 10 的患者在第12周时实现了CLASI-A降低 $\geq 50\%$ 。我们使用从TULIP-1和-2合并的数据进一步评价了阿尼鲁单抗对特定于皮肤的SLE疾病活动性的影响。

[0476] 17.2方法

[0477] TULIP-1和-2是52周随机、双盲、安慰剂对照的试验, 它们评价了阿尼鲁单抗 (300mg IV, 每4周一次持续48周) 在尽管进行了标准照护治疗仍患有中度至重度活动性SLE的患者中的疗效和安全性。根据TULIP-2方案, 使用限制性药物规则分别分析了TULIP-1和-2, 并合并了来自两项试验的数据。我们比较了接受阿尼鲁单抗相比于安慰剂的患者中随时间的皮肤反应。CLASI-A反应被定义为对于CLASI-A ≥ 10 的患者CLASI-A得分相对于基线降低 $\geq 50\%$ 。使用Cox比例风险模型评价了CLASI-A反应的时间。

[0478] 17.3结果

[0479] 总共360名患者接受了阿尼鲁单抗, 并且366名接受了安慰剂。在基线时, 平均值 (SD) CLASI-A得分为8.1 (7.41); 95.9% (696/726) 的患者的基线CLASI-A > 0 , 并且27.7% (201/726) 的基线CLASI-A ≥ 10 。在基线CLASI-A ≥ 10 的患者亚组中, 到第8周, 36.0% (38/107) 的接受阿尼鲁单抗的患者相比于21.7% (21/94) 的接受安慰剂的患者 (差异14.3; 95%CI 1.8%, 26.9%) 实现了CLASI-A反应 (降低 $\geq 50\%$)。 (图51)。在TULIP-1 (风险比[HR]

1.91;95%CI 1.14,3.27)和TULIP-2(HR 1.55;95%CI 0.87,2.85)中,在持续到第52周的CLASI-A反应的时间方面观察到有利于阿尼鲁单抗的结果(图52)。在基线CLASI-A>0的患者亚组中,在TULIP-1和-2两者中,在阿尼鲁单抗组相比于安慰剂组中到第12周有更多数量的患者实现了CLASI-A反应(降低 $\geq 50\%$)(标称 $P<0.05$)(图53);在TULIP-1和-2两者中,在基线CLASI-A ≥ 10 的患者亚组中观察到相似的效果(标称 $P<0.05$)。图54中显示了来自一名进行阿尼鲁单抗(300mg)治疗的患者的实例。

[0480] 17.4结论

[0481] 在基线时具有轻度至重度皮肤活动性的患者亚组中,阿尼鲁单抗治疗与特定于皮肤的SLE疾病活动性的快速且持久改善相关,如通过CLASI所评估的。这些发现证明,阿尼鲁单抗具有降低患有中度至重度活动性SLE的患者中皮肤疾病活动性的能力。

[0482] 18实例11:BILCA的临床相关性

[0483] 18.1背景

[0484] 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估(BICLA)是系统性红斑狼疮(SLE)临床试验中经验证的治疗反应整体量度。为了了解BICLA与临床实践的相关性,研究了BICLA反应和常规SLE评估与患者报告结局(PRO)之间的关系。

[0485] BICLA是在专家小组对SLE临床试验中使用的疾病活动性指数进行审查后开发的。BICLA反应要求通过BILAG-2004评估的在基线时受累的所有域的改善、其他BILAG-2004域无恶化、SLEDAI-2K和PGA两者相比于基线均无恶化、没有开始非方案治疗或方案允许的阈值以外的使用并且没有中止研究产品。因此,与SRI形成对照,BICLA中疗效的驱动物是BILAG-2004,而除BILAG之外,还使用SLEDAI-2K和PGA评估恶化。基于BILAG-2004的BICLA对器官系统均等地加权,并区分非活动性疾病、部分和完全改善以及疾病活动性的退化,而基于SLEDAI-2K的SRI为器官系统分配权重并要求受累器官系统中疾病活动性完全消退以捕获改善。

[0486] 在临床实践中通常不使用综合SLE评估。因此,临床医生可能并不喜欢以这种方式评估的治疗反应的相关性。因此,我们研究了BICLA反应与其他SLE疾病量度之间的关系,这些SLE疾病量度在现实世界的临床实践中是有意义的,包括发作、口服糖皮质激素日剂量和持续口服糖皮质激素逐渐减量、PRO、医疗资源利用以及整体和特定于器官的疾病的临床和实验室量度。无论治疗组的分配如何,使用来自阿尼鲁单抗的3期TULIP-1和TULIP-2试验的合并数据评估了BICLA反应者与无反应者之间的这些关系。

[0487] 18.2方法

[0488] 18.2.1患者和研究设计

[0489] 这是对来自3期随机安慰剂对照双盲52周TULIP-1和TULIP-2试验的合并数据的事后分析。简而言之,符合条件的患者年龄为18至70岁,符合美国风湿病学会修正的SLE分类标准(13),并且尽管进行了标准照护治疗仍患有血清反应阳性的中度至重度SLE。患有活动性重度狼疮性肾炎或神经精神系统SLE的患者被排除在外。将患者随机分配接受持续48周每4周一次静脉内输注的安慰剂或阿尼鲁单抗以及标准照护治疗(TULIP-1:安慰剂、阿尼鲁单抗150mg或阿尼鲁单抗300mg[2:1:2];TULIP-2:安慰剂或阿尼鲁单抗300mg[1:1])。在第52周时评估主要终点。在整个试验过程中,其他治疗均稳定,但由方案确定的意图逐渐减量的口服糖皮质激素产生的治疗除外。对于在基线时接受口服糖皮质激素 $\geq 10\text{mg/天}$ 的患者,

要求在第8周与第40周之间尝试将口服糖皮质激素逐渐减量至 $\leq 7.5\text{mg}/\text{天}$;也允许在基线时接受口服糖皮质激素 $<10\text{mg}/\text{天}$ 的患者逐渐减量。要求在第40周与第52周之间稳定口服糖皮质激素剂量。

[0490] 18.2.2研究终点和评估

[0491] BICLA反应被定义为所有以下项:所有基线BILAG-2004A和B域得分分别降低至B/C/D和C/D,并且在其他BILAG-2004器官系统中无恶化,如由 ≥ 1 个新BILAG-2004A或 ≥ 2 个新BILAG-2004B域得分所定义的;SLEDAI-2K得分无增加(相对于基线);PGA得分无增加(相对于基线 ≥ 0.3 分);没有中止研究产品;并且没有使用方案允许的阈值以外的限制性药物。根据TULIP-2限制性药物分析规则对合并数据进行了分析,以对反应者/无反应者进行分类。

[0492] 在第52周时,无论治疗组的分配如何,比较了BICLA反应者与无反应者之间的临床结局量度,并且结果以临床相关性层次呈现,作者之间达成了共识。结局量度包括直到第52周具有发作(定义为与先前访视相比 ≥ 1 个新BILAG-2004A或 ≥ 2 个新BILAG-2004B域得分)的患者的百分比、年化发作率、实现持续口服糖皮质激素逐渐减量(定义为在基线时接受 $\geq 10\text{mg}/\text{天}$ 泼尼松或等效物)的患者的百分比以及日口服糖皮质激素剂量自基线到第52周的变化。评估了自基线到第52周的PRO的变化,这些PRO包括慢性病治疗功能评估-疲劳[FACIT-F]中的反应(定义为 >3 分改善)、36条简明健康状况调查表第2版[SF-36-v2][快速]躯体健康总评[PCS]和精神健康总评[MCS]中的反应(定义为PCS中改善 >3.4 和MCS中改善 >4.6)以及患者整体评估[PtGA]相对于基线的变化。还评估了医疗资源利用(医疗保健就诊、急诊科[ED]使用和医院就诊)。在BICLA反应者与无反应者之间比较的其他指数包括自基线到第52周的SLEDAI-2K、PGA、关节计数(活动性、肿胀、压痛)以及皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数活动性(CLASI-A)反应(定义为在基线时CLASI-A得分 ≥ 10 的患者中CLASI-A得分降低 $\geq 50\%$)的变化。评价了血清学(抗双链DNA[抗dsDNA]抗体以及补体C3和C4);抗dsDNA抗体水平被分类为“阳性”($>15\text{U}/\text{mL}$)或“阴性”($\leq 15\text{U}/\text{mL}$),并且补体水平被分类为“异常”(C3, $<0.9\text{g}/\text{L}$;C4, $<0.1\text{g}/\text{L}$)或“正常”(C3, $\geq 0.9\text{g}/\text{L}$;C4, $\geq 0.1\text{g}/\text{L}$)。还评估了不良事件(AE)。

[0493] 18.2.3统计学分析

[0494] TULIP-1和TULIP-2研究的类似设计允许将结果合并。为TULIP-1和TULIP-2选择样本大小以获得足够的安全性数据库大小以及评估关键次要终点。在TULIP-1和TULIP-2中,使用0.05的双侧 α ,180名受试者/组分别产生 $>99\%$ 和 88% 的检力来拒绝假设(主要终点无差异)。使用分层Cochran-Mantel-Haenszel方法计算反应者相比于无反应者比率,该方法包括筛选时的SLEDAI-2K得分(<10 或 ≥ 10)、基线口服糖皮质激素剂量($<10\text{mg}/\text{天}$ 或 $\geq 10\text{mg}/\text{天}$)以及筛选时的I型IFNGS测试状态(测试低或测试高)的分层因子。该模型中也包括研究。对于所有反应者分析,如果患者在评估前使用方案允许的阈值以外的限制性药物或中止研究产品,则他们被视为无反应者。使用采用基线值、组、访视、研究和筛选时所用的分层因子的固定效应的混合重复测量模型评估了对BICLA反应者与无反应者之间自基线到第52周的估计变化的比较;使用组-访视相互作用项,并且访视是该模型中的重复变量。对于数据缺失的首次访视,使用末次观测值结转法估算缺失数据;未估算数据缺失的后续访视。对于反应者分析,如果由于数据缺失而无法得出变量的任何组成部分,则将患者分类为对于该次访视的无反应者。

[0495] 18.3结果

[0496] 18.3.1试验群体

[0497] 合并了TULIP-1中457名患者和TULIP-2中362名患者的数据(N=819)。跨两项试验,360名患者接受了阿尼鲁单抗300mg,93名患者接受了阿尼鲁单抗150mg,并且366名患者接受了安慰剂。无论治疗组的分配如何,在第52周时有318名BICLA反应者和501名BICLA无反应者。患者人口统计学和基线临床特征跨BICLA反应者与无反应者总体上是平衡的(表18-1和表18-2)。大多数患者为女性(92.5%,反应者;93.0%,无反应者),并且反应者的平均值(标准偏差[SD])年龄为41.5(11.67)岁且无反应者为41.7(12.13)岁。BICLA反应者与无反应者的比例相似,白人(67.0%相比于65.9%)、黑人/非裔美国人(14.2%相比于12.6%)或亚洲人(9.1%相比于11.0%)。

[0498] 总体而言,在BICLA反应者相比于无反应者中观察到改善的结局。

[0499] 表18-1:患者人口统计学和基线临床特征

[0500]

基线特征	在第52周时的 BICLA反应者 (n = 318)	在第52周时的 BICLA无反应者 (n = 501)
年龄, 平均值 (SD), 岁	41.5 (11.67)	41.7 (12.13)
女性, n (%)	294 (92.5)	466 (93.0)
从SLE诊断到随机化的时间, 中位 值 (范围), 月	85.5 (0-555)	84.0 (4-503)
在筛选时IFNGS测试高, n (%)	261 (82.1)	415 (82.8)
BILAG-2004得分, 平均值 (SD)	18.9 (5.20)	19.2 (5.59)
≥ 1个A项, n (%)	171 (53.8)	222 (44.3)
无A且≥ 2个B项, n (%)	126 (39.6)	254 (50.7)
无A且 < 2个B项, n (%)	21 (6.6)	25 (5.0)
SLEDAI-2K得分, 平均值 (SD)	10.8 (3.19)	11.7 (4.01)
< 10, n (%)	104 (32.7)	127 (25.3)
≥ 10, n (%)	214 (67.3)	374 (74.7)
PGA得分, 平均值 (SD)	1.76 (0.425)	1.81 (0.396)
口服糖皮质激素使用, ^a n (%)	263 (82.7)	410 (81.8)
< 10 mg/天	98 (30.8)	152 (30.3)

[0501]	≥ 10 mg/天	165 (51.9)	258 (51.5)
	抗疟疾药	225 (70.8)	361 (72.1)
	免疫抑制剂	158 (49.7)	230 (45.9)
	CLASI活动性得分, 平均值 (SD)	8.5 (7.56)	7.8 (7.18)
	< 10, n (%)	215 (67.6)	373 (74.5)
	≥ 10, n (%)	103 (32.4)	128 (25.5)
	0, n (%)	13 (4.1)	20 (4.0)
	> 0, n (%)	305 (95.9)	481 (96.0)
	SDI整体得分, 平均值 (SD)	0.6 (1.08)	0.5 (0.89)
	肿胀关节计数, 平均值 (SD)	6.5 (5.27)	7.4 (6.08)
	压痛关节计数, 平均值 (SD)	9.8 (6.94)	11.1 (7.85)
	活动性关节计数, ^b 平均值 (SD)	6.1 (5.22)	6.9 (5.97)
	抗dsDNA阳性, ^c n (%)	142 (44.7)	224 (44.7)
	中位值(最小值, 最大值), ^d U/mL	48.2 (15, 3790)	57.0 (15, 4404)
	平均值 (SD), ^e U/mL	142.5 (401.84)	220.4 (526.38)
	C3异常, ^e n (%)	123 (38.7)	178 (35.5)
	中位值(最小值, 最大值), ^e g/L	0.729 (0.36, 0.90)	0.715 (0.18, 0.90)
	平均值 (SD), ^e g/L	0.711 (0.1279)	0.685 (0.1603)
	C4异常, ^f n (%)	72 (22.6)	118 (23.6)
	中位值(最小值, 最大值), ^e g/L	0.080 (0.05, 0.10)	0.072 (0.05, 0.10)
	平均值 (SD), ^e g/L	0.075 (0.0168)	0.071 (0.0145)

[0502] BICLA, 基于BILAG的综合狼疮评估; BILAG-2004, 大不列颠群岛狼疮评估组-2004; CLASI, 皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数; dsDNA, 双链DNA; IFNGS, 干扰素基因标记; max, 最大值; min, 最小值; PGA, 医生整体评估; SD, 标准偏差; SDI, 系统性红斑狼疮国际合作诊所/美国风湿病学会损伤指数 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index); SLE, 系统性红斑狼疮; SLEDAI-2K, SLE疾病活动性指数2000。

[0503] ^a口服糖皮质激素包括泼尼松或等效物; ^b活动性关节被定义为具有肿胀和压痛的关节; ^c抗dsDNA抗体“阳性”被定义为结果>15U/mL。^d只有具有抗dsDNA抗体且在基线时补体水平异常的患者才被包括在各个变量的概要统计中。^e补体C3水平“异常”被定义为结果<0.9g/L。^f补体C4水平“异常”被定义为结果<0.1g/L。

[0504] 表18-2: BICLA反应者与无反应者的患者人口统计学和基线SLE药物

[0505]

基线人口统计学和SLE药物	在第52周时的BICLA 反应者 (n = 318)	在第52周时的 BICLA无反应者 (n = 501)
人种, ^a n (%)		
白人	213 (67.0)	330 (65.9)
黑人/非裔美国人	45 (14.2)	63 (12.6)
亚洲人	29 (9.1)	55 (11.0)
其他	23 (7.2)	45 (9.0)
西班牙裔或拉丁裔族群, n (%)	80 (25.2)	115 (23.0)
地理区域, n (%)		
美国/加拿大	92 (28.9)	226 (45.1)
欧洲	126 (39.6)	144 (28.7)
拉丁美洲	66 (20.8)	63 (12.6)
亚太地区	28 (8.8)	49 (9.8)
世界其他地区	6 (1.9)	19 (3.8)
针对SLE的基线治疗, n (%)		
口服糖皮质激素 ^b	263 (82.7)	410 (81.8)
抗疟疾药	225 (70.8)	361 (72.1)
免疫抑制剂 ^c	158 (49.7)	230 (45.9)

[0506] BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; ;SD, 标准偏差; SLE, 系统性红斑狼疮。^a16名, 患者(反应者组与无反应者组中各8名)缺失人种数据;^b口服糖皮质激素包括泼尼松或等效物;^c免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯、霉酚酸和咪唑立宾。

[0507] 18.3.2 发作

[0508] 在52周治疗期内无发作的BICLA反应者多于无反应者(76.1%相比于52.2%), 这意味着与无反应者相比, 在52周时间段内更少的BICLA反应者经历了 ≥ 1 次发作(23.9%相比于47.8%; 差异-23.9%; 95%置信区间[CI]-30.4至-17.5; 标称 $P < 0.001$) (图55A)。对于BICLA反应者相比于无反应者, 有更少的患者经历了1、2或 ≥ 3 次发作, 并且年化发作率更低(率比[RR]0.36, 95%CI 0.29至0.47; 标称 $P < 0.001$) (表18-3)。

[0509] 表18-3: BICLA反应者与无反应者中的SLE发作

[0510]		在第52周时的 BICLA反应者 (n = 318)	在第52周时的 BICLA无反应者 (n = 501)
	直到第52周每名患者的发作		
	发作0次的患者, n (%) ^a	242 (76.1)	263 (52.2)
	发作 ≥ 1次的患者, n (%)	76 (23.9)	238 (47.8)
	各组之间的比较, 差异 (95% CI), 标称P值 ^a	-23.9 (-30.4至-17.5), < 0.001	
	1	52 (16.4)	132 (26.3)
	2	18 (5.7)	69 (13.8)
	≥ 3	6 (1.9)	37 (7.4)
	直到第52周的发作率 ^b		
	发作总次数	107	401
	总随访时间, 年	318.8	440.6
	年化率 (95% CI)	0.30 (0.24至0.38)	0.83 (0.70至0.98)
	各组之间的比较, 率比 (95% CI), 标称P值	0.36 (0.29至0.47), < 0.0001	

[0511] BICLA, 基于BILAG的综合狼疮评估; BILAG-2004, 大不列颠群岛狼疮评估组-2004; CI, 置信区间; CMH, CoChran-Mantel-Haenszel; PGA, 医生整体评估; SD, 标准偏差; SLE, 系统性红斑狼疮; SLEDAI-2K, SLE疾病活动性指数2000。BILAG-2004发作通过与先前访视相比≥ 1个新BILAG-2004 A或≥ 2个新BILAG-2004 B域得分来定义。^a使用分层CMH方法对百分比、差异、CI和标称P值进行加权和计算。^b使用负二项回归模型计算发作率, 该模型包括组和分层因子的协变量。随访时间(以e为基底)的对数用作该模型中的偏移变量, 以针对不同的曝光时间进行调整。

[0512] 18.3.3 口服糖皮质激素使用和类固醇节制

[0513] 在基线时, 相似百分比的BICLA反应者与无反应者正在以任何剂量和以≥ 10mg/天接受口服糖皮质激素。自基线到第52周, BICLA反应者相比于无反应者的日口服糖皮质激素剂量有更大降低(最小二乘[LS]平均值差异-4.29mg/天, 95%CI -5.37至-3.20, 标称P< 0.001) (图55B)。在基线时正在接受口服糖皮质激素≥ 10mg/天的患者中, 与无反应者相比, 更多的BICLA反应者实现了持续口服糖皮质激素剂量降低至≤ 7.5mg/天的次要终点(79.2%相比于19.1%; 差异60.1%, 95%CI 52.1%至68.1%, 标称P< 0.001) (图55C)。在BICLA反应者相比于无反应者中直到第52周的平均值(SD)累积口服糖皮质激素剂量要低31.3% (2159.20[1661.39]mg相比于3140.81[3081.19]mg) (图55D)。

[0514] 18.3.4 PRO

[0515] 在基线时BICLA反应者与无反应者的FACIT-F、SF-36MCS和SF-36PCS得分是相似的(表18-4)。与无反应者相比, 在更多的BICLA反应者中报告了FACIT-F的改善(55.6%相比于15.7%; 差异40.0%, 95%CI 33.6%至46.3%, 标称P< 0.001) (图56A)。类似地, 与无反应者相比, 更多的BICLA反应者在SF-36PCS (57.9%相比于12.8%; 差异45.1%, 95%CI

38.9%至51.3%，标称 $P<0.001$)和SF-36MCS (42.6%相比于12.3%；差异30.3%，95%CI 24.1%至36.5%，标称 $P<0.001$)方面具有高于预先定义的阈值的改善(图56A-C)。

[0516] 表18-4: BICLA反应者与无反应者在基线时的PRO得分

[0517]	PRO	BICLA反应者 (n = 318)	BICLA无反应者 (n = 501)
	FACIT-F		
	n	311	467
	平均值 (SD)	26.3 (12.63)	25.3 (11.99)
[0518]	SF-36 PCS		
	n	312	469
	平均值 (SD)	38.3 (9.20)	37.0 (9.25)
	SF-36 MCS		
	n	312	469
	平均值 (SD)	43.8 (11.35)	44.0 (11.24)
[0518]	PtGA		
	n	311	467
	平均值 (SD)	54.7 (23.36)	55.8 (21.44)

[0519] BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; FACIT-F, 慢性病治疗功能评估-疲劳; MCS, 精神健康得分; PCS, 躯体健康得分; PRO, 患者报告结局; PtGA, 患者整体评估; SD, 标准偏差; SF-36-v2, 36条简明健康状况调查表第2版(快速回忆)。

[0520] 18.3.5 PtGA

[0521] BICLA反应者与无反应者在基线时的PtGA得分是相似的。与无反应者相比, BICLA反应者报告了自基线到第52周的PtGA得分的更大改善 (LS平均值差异-11.1, 95%CI-14.9至-7.3, 标称 $P<0.001$) (图56D)。

[0522] 18.3.6 医疗资源利用

[0523] 在52周试验期间, 与无反应者相比, 更少的BICLA反应者具有医疗保健就诊 (62.5%相比于70.7%; 差异-8.3%, 95%CI-14.9%至-1.6%, 标称 $P=0.015$) (表18-5)。与无反应者相比, 更少的BICLA反应者需要急诊科 (ED) 就诊 (11.9%相比于21.8%; 差异-9.9%, 95%CI-15.2%至-4.5%, 标称 $P=0.001$), 并且更少的ED就诊与增加的SLE活动性有关 (2.6%相比于24.0%; 差异-21.4%, 95%CI-35.3%至-7.5%, 标称 $P=0.003$)。类似地, 与无反应者相比, 更少的BICLA反应者具有医院就诊 (4.5%相比于14.4%; 差异-10.0%, 95%CI-14.3%至-5.7%, 标称 $P<0.001$), 并且在BICLA反应者中无医院就诊与增加的SLE活动性有关, 相比之下, 在BICLA无反应者中为38.5% (差异-38.5%, 95%CI-58.8%至-18.2%, 标称 $P<0.001$)。

[0524] 表18-5: BICLA反应者与无反应者的医疗资源利用

[0525]

医疗资源利用	在第 52 周时的 BICLA 反应者 (n = 318)	在第 52 周时的 BICLA 无反应者 (n = 501)
医疗保健就诊 (专科医生和初级护理)		
具有 ≥ 1 次医疗保健就诊的患者, ^a n (%)	198 (62.5)	348 (70.7)
各组之间的比较, 差异 (95% CI), 标称 P 值	-8.3 (-14.9 至 -1.6), 0.015	
急诊科就诊		
具有 ≥ 1 次 ED 就诊的患者, ^a n (%)	38 (11.9)	107 (21.8)
各组之间的比较, 差异 (95% CI), 标称 P 值	-9.9 (-15.2 至 -4.5), < 0.001	
与 SLE 活动性增加有关的就诊, ^a n (%)	1 (2.6)	25 (24.0)
各组之间的比较, 差异 (95% CI), 标称 P 值	-21.4 (-35.3 至 -7.5), 0.003	
每名患者的 ED 就诊次数, ^b 平均值 (SD)	1.4 (0.86)	1.7 (1.48)
住院治疗		
具有 ≥ 1 次医院就诊的患者, ^a n (%)	14 (4.5)	71 (14.4)
各组之间的比较, 差异 (95% CI), 标称 P 值	-10.0 (-14.3 至 -5.7), < 0.001	
与 SLE 活动性增加有关的就诊, ^a n (%)	0	25 (38.5)
各组之间的比较, 差异 (95% CI), 标称 P 值	-38.5 (-58.8 至 -18.2), < 0.001	
每名患者的医院就诊次数, ^b 平均值 (SD)	1.6 (2.13)	1.4 (0.72)
住院时间长度, ^b 平均值 (SD), 天	5.7 (2.64)	7.4 (8.02)
在 ICU 的总天数, ^b n	0	5
在 ICU 中的天数, 平均值 (SD)	-	1.8 (0.45)

[0526] BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; CI, 置信区间; ED, 急诊科; ICU, 重症监护病房; SD, 标准偏差; SLE, 系统性红斑狼疮。

[0527] ^a使用分层CMH方法计算百分比、差异、CI和标称P值。^b在BICLA无反应者组中有8名患者缺失医院就诊和急诊科就诊的数据。

[0528] 18.3.7 SLEDAI-2K和PGA

[0529] 在基线时, 反应者与无反应者之间的平均值 (SD) SLEDAI-2K和PGA得分是相似的

(表1)。自基线到第52周,在总SLEDAI-2K (LS平均值差异-3.5,95%CI-4.1至-3.0,标称 $P<0.001$) (图57A) 和PGA得分 (LS平均值差异-0.59,95%CI-0.67至-0.51,标称 $P<0.001$) (图57B) 方面,观察到BICLA反应者相比于无反应者有更大的改善。

[0530] 18.3.8 CLASI活动性

[0531] 总体而言,32.4%的BICLA反应者和25.5%的无反应者的基线CLASI-A ≥ 10 (表1)。在这些患者中,更多的BICLA反应者相比于无反应者在第52周时实现了CLASI-A降低 $\geq 50\%$ (92.0%相比于23.2%;差异68.8%,95%CI 59.2%至78.3%,标称 $P<0.001$) (图31A)。

[0532] 18.3.9关节计数

[0533] 在基线时,在BICLA反应者与无反应者中的平均值(SD)活动性关节计数(定义为具有肿胀和压痛的关节)分别为6.1(5.22)和6.9(5.97)。平均值(SD)肿胀关节计数分别为6.5(5.27)和7.4(6.08),并且压痛关节计数分别为9.8(6.94)和11.1(7.85)。自基线到第52周,对于活动性(LS平均值差异-1.9,95%CI-2.4至-1.4,标称 $P<0.001$)、压痛(LS平均值差异-3.6,95%CI-4.4至-2.8,标称 $P<0.001$)和肿胀(LS平均值差异-2.1,95%CI-2.7至-1.6,标称 $P<0.001$)关节,BICLA反应者相比于无反应者的关节计数改善更多(图58B)。

[0534] 18.3.10血清学

[0535] 在BICLA反应者与无反应者之间,在基线时呈抗dsDNA抗体阳性的患者的百分比是相等的。在相似比例的BICLA反应者与无反应者(5.0%相比于4.4%)中观察到从阳性到阴性抗dsDNA抗体状态的改善(表18-6)。

[0536] 表18-6:BICLA反应者与无反应者的自基线到第52周的血清学变化

[0537]

自基线到 第52周的变化	在第52周时的BICLA 反应者（n=318）	在第52周时的BICLA 无反应者（n=501）
抗dsDNA ^a		
n	132	147
阳性转为阴性，n（%）	16（5.0）	22（4.4）
阴性转为阳性，n（%）	8（2.5）	16（3.2）
保持阴性，n（%）	114（35.8）	142（28.3）
保持阳性，n（%）	116（36.5）	125（25.0）
补体C3 ^b		
n	121	127
异常转为正常，n（%）	33（10.4）	35（7.0）
正常转为异常，n（%）	14（4.4）	30（6.0）
保持正常，n（%）	167（52.5）	193（38.5）
保持异常，n（%）	88（27.7）	92（18.4）
LS平均值变化，%（95% CI）	15.7（9.489至21.926）	12.9（6.852至18.929）
LS平均值差异，%（95% CI）， 标称 <i>P</i> 值	2.8（-4.19至9.82），0.429	
补体C4 ^c		
n	70	79
异常转为正常，n（%）	24（7.5）	24（4.8）
正常转为异常，n（%）	9（2.8）	20（4.0）
保持正常，n（%）	222（69.8）	251（50.1）
保持异常，n（%）	46（14.5）	55（11.0）
LS平均值变化，%（95% CI）， g/L	19.5（5.664至33.336）	29.1（16.066至 42.198）
LS平均值差异，%（95% CI）， 标称 <i>P</i> 值	-9.6（-25.17至5.91），0.223	

[0538] BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; CI, 置信区间; dsDNA, 双链DNA; max, 最大值; min, 最小值; SD, 标准偏差。

[0539] ^a抗dsDNA抗体“阳性”或“阴性”被分别定义为结果>15U/mL或≤15U/mL。

[0540] ^b补体C3水平“异常”或“正常”被分别定义为结果<0.9g/L或C3<0.9g/L。

[0541] ^c补体C4水平“异常”或“正常”被分别定义为结果<0.1g/L或C3<0.1g/L。

[0542] 只有基线抗dsDNA阳性或补体C3或C4异常的患者才被包括在该分析中。使用采用基线值、组、访视、研究和分层因子的固定效应的重复测量模型计算百分比变化、差异、CI和标称P值。访视-组相互作用项用于解释跨组的不同关系, 并且访视是该模型中的重复变量。由于数据缺失, 百分比不等于100%。

[0543] 在基线时,相似比例的BICLA反应者与无反应者具有异常的C3和C4水平。对于C3 (LS平均值差异2.82,95%CI-4.185至9.819,标称 $P=0.429$) 或C4 (LS平均值差异-9.63,95%CI-25.174至5.910,标称 $P=0.223$),补体水平自基线到第52周的百分比变化在BICLA反应者相比于无反应者之间并无差异(表13)。与无反应者相比,更多的BICLA反应者具有从异常到正常C3(10.4%相比于7.0%)和C4(7.5%相比于4.8%)的改善。

[0544] 18.3.10.1安全性

[0545] 在BICLA反应者与无反应者之间的AE频率是相似的(83.6%和85.2%)(表18-7)。相似百分比的BICLA反应者与无反应者报告了轻度和中度AE,而与无反应者相比,更少的BICLA反应者经历了重度AE(3.8%相比于9.4%)。在BICLA反应者中没有导致中止的AE(DAE),相比之下,在无反应者中有8.2%的DAE。与无反应者相比,更少的BICLA反应者经历了严重AE(5.0%相比于19.0%)。与无反应者相比,更少的BICLA反应者具有非机会性严重感染(2.2%相比于6.8%)。在BICLA反应者与无反应者中患有带状疱疹的患者的百分比是相似的(4.7%相比于3.6%),患有流感(1.9%相比于2.0%)或恶性肿瘤(0.6%相比于1.0%)的患者的百分比也是如此。

[0546] 表18-7:在BICLA反应者与无反应者中在治疗期间的AE

[0547]	AE, n (%)	在第52周时的 BICLA反应者 (n = 318)	在第52周时的 BICLA无反应 者 (n = 501)
	具有任何AE的患者	266 (83.6)	427 (85.2)
	任何导致死亡结局的AE	0	2 (0.4)
	任何SAE (包括导致死亡结局的事件)	16 (5.0)	95 (19.0)
	狼疮相关的SAE	1 (0.3)	15 (0.3)
	狼疮性肾炎	0	1 (0.2)
	SLE	1 (0.3)	14 (2.8)
	任何DAE	0	41 (8.2)
	与研究产品有关的任何AE	101 (31.8)	160 (31.9)
	依据最大报告强度的任何AE		
	轻度	126 (39.6)	183 (36.5)
	中度	128 (40.3)	197 (39.3)
	重度	12 (3.8)	47 (9.4)
	任何AESI	27 (8.5)	67 (13.4)
	非机会性严重感染	7 (2.2)	34 (6.8)
	机会性感染	0	1 (0.2)
	过敏反应	0	1 (0.2)
	恶性肿瘤	2 (0.6)	5 (1.0)
	带状疱疹	15 (4.7)	18 (3.6)
	结核病 (包括潜伏TB)	2 (0.6)	1 (0.2)
	流感	6 (1.9)	10 (2.0)
	非SLE血管炎	0	0
	重大不良心血管事件	1 (0.3)	1 (0.2)

[0548] AE,不良事件;AESI,特别关注的不良事件;DAE,导致中止的不良事件;SAE,严重不良事件;SLE,系统性红斑狼疮;TB,结核病。

[0549] 18.4结论

[0550] BICLA是二分法SLE结局量度,其基于器官域活动性的变化将患者分类为反应者或无反应者。由于BICLA主要用于临床试验环境中,因此该研究的目的是从与患者和医生相关的结局角度评估BICLA反应的意义。在从招募进TULIP-1和TULIP-2试验中的819名患者获取的合并数据的该事后分析中,跨一系列SLE评估、关键PRO和医疗资源利用量度,BICLA反应与临床结局的改善显著相关。

[0551] 在增加或不增加糖皮质激素剂量的情况下,发作对SLE患者均构成重大风险。从长远来看,疾病发作和口服糖皮质激素使用两者均与器官损伤相联系,器官损伤本身会增加死亡风险。发作还与健康相关生活质量下降相关,并且发作严重度和口服糖皮质激素使用

与医疗保健成本有关联。因此,关键的SLE治疗目标是预防发作,同时最小化口服糖皮质激素暴露,这转而有望降低医疗资源利用。我们观察到BICLA反应者具有更少的疾病发作以及更低的日口服糖皮质激素剂量。更大百分比的BICLA反应者实现了持续口服糖皮质激素降低至目标剂量。他们与无反应者相比还具有更少的住院治疗和ED就诊,包括与增加的SLE活动性有关的那些。如通过PGA、SLEDAI-2K、CLASI-A和关节计数所测量的,在反应者相比于无反应者中还观察到整体和特定于组织的疾病活动性的更大改善。由于已证明在疾病活动性和口服糖皮质激素暴露方面改善的患者结局与降低的医疗保健成本相关,因此BICLA反应者可能比无反应者承担更低的医疗保健成本。

[0552] 我们还评估了BICLA反应者与无反应者中的不良事件。与和BICLA反应相关的更低的发作率、降低的医疗资源利用以及更少的SLE有关的ED就诊和住院治疗相一致,在BICLA反应者相比于无反应者中有更少的SAE。尽管由于任何原因中止研究产品导致按定义将患者分类为BICLA无反应者,但值得注意的是,与BICLA反应者相比,BICLA无反应者因AE而中止的倾向更大。

[0553] PRO已被并入几乎所有SLE临床试验中。然而,由于患者对疾病活动性和疾病的感知受疲劳和生活质量的严重影响且未被疾病活动性的正常量度的结果所捕获,因此分析通常会在临床结局与PRO之间产生不一致。在TULIP试验中,BICLA反应者在经验证的PRO方面有改善,这些PRO包括SF-36健康状况调查表的躯体和心理健康组分以及疲劳的FACIT评估。作为SLE患者的常见症状,疲劳干扰日常生活并且在TULIP试验中超过一半的具有BICLA反应的患者经历了疲劳的改善。PtGA和PGA得分在改善方面显示出一致性,并且与无反应者相比,BICLA反应者的改善程度更高(表18-8)。我们的结果证明,BICLA反应转化为SLE患者的躯体和心理健康的总体改善。

[0554] 在来自2项2b期试验(西法木单抗和阿尼鲁单抗)以及2项3期贝利单抗试验的合并数据中对SRI(4)反应与临床结局的相关性进行研究还证明,与无反应者相比,在SRI(4)反应者中临床结局得到改善。尽管在TULIP试验中在BICLA反应者与无反应者之间的血清学结局的变化无显著差异,但在贝利单抗3期试验中SRI(4)反应与抗dsDNA抗体和补体C3水平(而非C4水平)的显著改善相关。这种不一致可能反映了2种被评价的药物的不同作用机制,和/或是因为测量BICLA的改善的BILAG-2004在其评分系统中不包括血清学。

[0555] 数据证实了BICLA作为临床试验终点的价值,并且BICLA反应与一系列其他结局的改善有关联,这些结局与临床医生和患者两者在日常实践中的优先事项均产生共鸣。

[0556] 表18-8: BICLA反应者与无反应者在基线时的PRO得分

[0557]	PRO	BICLA 反应者 (n = 318)	BICLA 无反应者 (n = 501)
	FACIT-F		
	n	311	467
	平均值 (SD)	26.3 (12.63)	25.3 (11.99)
	SF-36 PCS		
	n	312	469
	平均值 (SD)	38.3 (9.20)	37.0 (9.25)
	SF-36 MCS		
	n	312	469
	平均值 (SD)	43.8 (11.35)	44.0 (11.24)
[0558]	PtGA		
	n	311	467
	平均值 (SD)	54.7 (23.36)	55.8 (21.44)

[0559] BICLA, 基于大不列颠群岛狼疮评估组的综合狼疮评估; FACIT-F, 慢性病治疗功能评估-疲劳; MCS, 精神健康得分; PCS, 躯体健康得分; PRO, 患者报告结局; PtGA, 患者整体评估; SD, 标准偏差; SF-36-v2, 36条简明健康状况调查表第2版(快速回忆)。

[0560] 19实例12: 在2b期MUSE试验的12周随访期内, 停用阿尼鲁单抗的SLE患者的疾病活动性

[0561] 19.1介绍

[0562] 在随机、双盲、2b期MUSE试验中, 相比于安慰剂, 阿尼鲁单抗治疗在患有中度至重度活动性SLE的患者中跨多个终点降低了疾病活动性。发明人首次评估了在MUSE的12周(wk)随访期内停用阿尼鲁单抗的患者的安全性和疗效。

[0563] 19.2方法

[0564] 患者以1:1:1随机分配每4周接受安慰剂或阿尼鲁单抗300或1000mg; 最终研究剂量为第48周, 并且关键疗效终点在第52周评估。患者需要完成12周随访期, 并在最终研究剂量后每4周(±7天)进行一次访视(图1)。使用SLEDAI-2K和BILAG-2004测量疾病活动性。发作被定义为≥1个新BILAG-2004A或≥2个新BILAG-2004B项。还评估了不良事件(AE)和21基因I型IFN基因标记(IFNGS)的变化。自第52周到随访结束(第60周)评估所有疗效和IFNGS测量值; 在第48周的最终研究剂量后或研究中止后评估12周内的安全性。在8周到60周内评估21基因I型IFN基因标记(IFNGS)。自第48周到第60周或研究中止后评估12周内的安全性(不良[AE])。

[0565] 19.3结果

[0566] 在MUSE中随机分配的305名患者中, 229名完成了最后一次研究访视(第52周): 分别是来自阿尼鲁单抗300mg、1000mg和安慰剂组的86、75和68名患者。自第52周到第60周, IFNGS表达在阿尼鲁单抗300mg组(平均中和比率: 55.6%至-81.8%)相比于1000mg组(71.7%至31.9%)增加得更快, 而安慰剂组的变化(-59.2%至-62.6%)可忽略。自第52周

到随访期结束(第60周),停用阿尼鲁单抗300mg(4.3至5.0[平均变化:0.7])和1000mg(3.8至4.1[0.3])的患者的平均整体SLEDAI-2K得分增加,而安慰剂组没有增加(5.9至5.8[-0.1])。相比于安慰剂(8.3至9.1[0.8]),在停用阿尼鲁单抗300mg(6.0至8.5[2.4])的患者的平均整体BILAG-2004得分中观察到类似的趋势。

[0567] 粘膜皮肤是与停用阿尼鲁单抗的患者的恶化相关的最常见的器官系统,BILAG C/D/E得分患者的百分比向BILAG A/B得分变化;在肌肉骨骼器官系统中也观察到类似的趋势。在停用阿尼鲁单抗的患者中,粘膜皮肤域的恶化最为常见,BILAG-2004C/D/E患者的百分比向A/B得分变化(图58C);在肌肉骨骼域中也观察到类似的趋势。总之,15.2%和6.7%的停用阿尼鲁单抗300或1000mg的患者在随访期内分别有 ≥ 1 次发作,而安慰剂组为2.0%。

[0568] 在阿尼鲁单抗300mg、1000mg和安慰剂组中,平均皮肤红斑狼疮疾病面积和严重度指数(CLASI)得分自第52周到第60周略有增加(分别为1.9至2.4、1.8至2.2和3.5至4.0)(图59)。

[0569] 自第52周到第60周,IFNGS表达在阿尼鲁单抗300mg组(平均中和比率:55.6%至-81.8%)相比于1000mg组(71.7%至31.9%)增加得更快,而安慰剂组的变化(-59.2%至-62.6%)可忽略。

[0570] 相比于安慰剂组,阿尼鲁单抗300mg和1000mg组在12周随访期内的AE是相似的(≥ 1 个AE:29.3%和26.7%与24.8%; ≥ 1 个严重AE:3.0%和3.8%与5.0%)。使用MDGA得分测量的疾病活动性在第52周和第60周之间在阿尼鲁单抗300mg和1000mg组中均增加;在安慰剂组中没有变化。在阿尼鲁单抗300mg、阿尼鲁单抗1000mg和安慰剂组中,活动性关节计数从第52周到第60周略有增加(图59A)。总之,相比于安慰剂,自第52周到第60周,更多停止阿尼鲁单抗300或1000mg治疗的患者具有 ≥ 1 次BILAG发作(图59B)。

[0571] 19.4结论

[0572] 使用SLEDAI-2K和BILAG-2004,相比于安慰剂,停用阿尼鲁单抗的患者的疾病活动性有显著恶化的趋势。这与先前用阿尼鲁单抗治疗的患者的IFNGS反弹有关,300mg的效果相比于1000mg更明显。

[0573] 20参考文献

[0574] (1) Bruce, I.N.; O'Keefe, A.G.; Farewell, V.; Hanly, J.G.; Manzi, S.; Su, L.; Gladman, D.D.; Bae, S.-C.; Sanchez-Guerrero, J.; Romero-Diaz, J.; Gordon, C.; Wallace, D.J.; Clarke, A.E.; Bernatsky, S.; Ginzler, E.M.; Isenberg, D.A.; Rahman, A.; Merrill, J.T.; Alarcón, G.S.; Fessler, B.J.; Fortin, P.R.; Petri, M.; Steinsson, K.; Dooley, M.A.; Khamashta, M.A.; Ramsey-Goldman, R.; Zoma, A.A.; Sturfelt, G.K.; Nived, O.; Aranow, C.; Mackay, M.; Ramos-Casals, M.; van Vollenhoven, R.F.; Kalunian, K.C.; Ruiz-Irastorza, G.; Lim, S.; Kamen, D.L.; Peschken, C.A.; Inanc, M.; Urowitz, M.B. Factors Associated with Damage Accrual in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015, 74 (9), 1706-1713. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205171>.

[0575] (2) Petri, M. Long-Term Outcomes in Lupus. *Am J Manag Care* 2001, 7 (16 Suppl), S480-485.

- [0576] (3) Arriens, C.; Wren, J. D.; Munroe, M. E.; Mohan, C. Systemic Lupus Erythematosus Biomarkers: The Challenging Quest. *Rheumatology (Oxford)* 2017, 56 (Suppl 1), i32-i45. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew407>.
- [0577] (4) Rousset, F.; Garcia, E.; Defrance, T.; Péronne, C.; Vezzio, N.; Hsu, D. H.; Kastelein, R.; Moore, K. W.; Banchereau, J. Interleukin 10 Is a Potent Growth and Differentiation Factor for Activated Human B Lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89(5), 1890-1893.
- [0578] (5) Llorente, L.; Richaud-Patin, Y.; García-Padilla, C.; Claret, E.; Jakez-Ocampo, J.; Cardiel, M. H.; Alcocer-Varela, J.; Grangeot-Keros, L.; Alarcón-Segovia, D.; Wijdenes, J.; Galanaud, P.; Emilie, D. Clinical and Biologic Effects of Anti-Interleukin-10 Monoclonal Antibody Administration in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2000, 43(8), 1790-1800. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1790::AID-ANR15>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1790::AID-ANR15>3.0.CO;2-2).
- [0579] (6) Yao, Y.; Higgs, B. W.; Morehouse, C.; de Los Reyes, M.; Trigona, W.; Brohawn, P.; White, W.; Zhang, J.; White, B.; Coyle, A. J.; Kiener, P. A.; Jallal, B. Development of Potential Pharmacodynamic and Diagnostic Markers for Anti-IFN- α Monoclonal Antibody Trials in Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Genomics Proteomics* 2009, 2009. <https://doi.org/10.4061/2009/374312>.
- [0580] (7) Hrovat, A.; Zavec, A. B.; **Pogačnik, A.**; **Frangž, R.**; Vrecl, M. Establishing and Functional Characterization of an HEK-293 Cell Line Expressing Autofluorescently Tagged β -Actin (PEYFP-ACTIN) and the Neurokinin Type 1 Receptor (NK1-R). *Cell Mol Biol Lett* 2009, 15(1), 55. <https://doi.org/10.2478/s11658-009-0034-0>.
- [0581] (8) Svec, J.; Ergang, P.; Mandys, V.; Kment, M.; Pácha, J. Expression Profiles of Proliferative and Antiapoptotic Genes in Sporadic and Colitis-Related Mouse Colon Cancer Models. *Int J Exp Pathol* 2010, 91(1), 44-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00698.x>.
- [0582] (9) Psarras, A.; Emery, P.; Vital, E. M. Type I Interferon-Mediated Autoimmune Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Targeted Therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2017, 56(10), 1662-1675. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew431>.
- [0583] (10) Khamashta, M.; Merrill, J. T.; Werth, V. P.; Furie, R.; Kalunian, K.; Illei, G. G.; Drappa, J.; Wang, L.; Greth, W. Sifalimumab, an Anti-Interferon- α Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Rheum Dis* 2016, 75(11), 1909-1916. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208562>.
- [0584] (11) Higgs, B. W.; Zhu, W.; Morehouse, C.; White, W. I.; Brohawn, P.; Guo, X.; Rebelatto, M.; Le, C.; Amato, A.; Fiorentino, D.; Greenberg, S. A.; Drappa, J.; Richman, L.; Greth, W.; Jallal, B.; Yao, Y. A Phase 1b Clinical Trial Evaluating Sifalimumab, an Anti-IFN- α Monoclonal Antibody, Shows Target Neutralisation of a Type I IFN

Signature in Blood of Dermatomyositis and Polymyositis Patients. *Ann Rheum Dis* 2014, 73(1), 256-262. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202794>.

[0585] (12) Ramaswamy, M.; Tummala, R.; Streicher, K.; Nogueira da Costa, A.; Brohawn, P. Z. The Pathogenesis, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of the Interferon Pathway in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* 2021, 22(20), 11286. <https://doi.org/10.3390/ijms222011286>.

[0586] (13) Vilas-Boas, A.; Morais, S. A.; Isenberg, D. A. Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus. *RMD Open* 2015, 1(1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000011>.

[0587] (14) Target Modulation of a Type I Interferon Gene Signature and Pharmacokinetics of Anifrolumab in a Phase IIb Study of Patients with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. *ACR Meeting Abstracts*.

[0588] (15) van Vollenhoven, R. F.; Stohl, W.; Furie, R. A.; Fox, N. L.; Groark, J. G.; Bass, D.; Kurtinecz, M.; Pobiner, B. F.; Eastman, W. J.; Gonzalez-Rivera, T.; Gordon, D. Clinical Response beyond the Systemic Lupus Erythematosus Responder Index: Post-Hoc Analysis of the BLISS-SC Study. *Lupus Sci Med* 2018, 5(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000288>.

序列表

<110> 阿斯利康(瑞典)有限公司(AstraZeneca AB)

〈120〉 狼疮的生物标志物

IFNAR-800-WO-PCT

<150> US63/115286

<151> 2020-11-18

<160> 24

<170> BiSSAP 1.3.6

 $\langle 210 \rangle$ 1

<211> 117

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 VH

 $\langle 400 \rangle$ 1

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Met

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

 $\langle 210 \rangle$ 2

⟨211⟩ 108

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> VK

 $\langle 400 \rangle$ 2

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
			20					25					30		
Phe	Phe	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
		35					40					45			
Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Leu	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr	Arg	Leu	Glu
65					70					75					80
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Ser	Ala
				85					90					95	
Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys				
			100					105							

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR1

<400> 3

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR2

<400> 4

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR3

<400> 5

His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LCDR1

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Phe Ala

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LCDR2

<400> 7

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LCDR3

<400> 8

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala Ile Thr

1 5

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 轻链恒定区

<400> 9

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
20				25				30							
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
35				40				45							
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
50				55				60							
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
65				70				75				80			
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
85				90				95							
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
100				105											

<210> 10

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链恒定区

<400> 10

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1		5		10		15									
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
20				25				30							
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
35				40				45							
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
50				55				60							
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65				70				75				80			
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
85				90				95							
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
100				105				110							
Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
115				120				125							
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
130				135				140							
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145				150				155				160			

Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
					165				170					175	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
					180				185					190	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
					195				200					205	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
					210				215					220	
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
					225				230					235	
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
					245				250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
					260				265					270	
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
					275				280					285	
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
					290				295					300	
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
					305				310					315	
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
					325				330						

<210> 11

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重链

<400> 11

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Asn	Tyr
				20				25						30	
Trp	Ile	Ala	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Ser	Met
				35				40						45	
Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Asp	Ile	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe
				50				55						60	
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85			90				95				
Ala	Arg	His	Asp	Ile	Glu	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu
				100			105				110				
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
				115			120				125				
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
				130			135				140				
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145				150			155				160				
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
				165			170				175				
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
				180			185				190				
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
195				200			205								
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
210				215			220								
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
225				230			235				240				
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
				245			250				255				
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
				260			265				270				
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
275				280			285								
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
290				295			300								
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305				310			315				320				
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325			330				335				
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
				340			345				350				
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
355				360			365								
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
370				375			380								
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser

385	390	395	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
	405	410	415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
	420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210> 12			
<211> 215			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 轻链			
<400> 12			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser			
	20	25	30
Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
	35	40	45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser			
	50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu			
65	70	75	80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala			
	85	90	95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala			
	100	105	110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser			
	115	120	125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu			
	130	135	140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser			
145	150	155	160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu			
	165	170	175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val			
	180	185	190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys			

195	200	205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 13		
<211> 80		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> H15D10 - VH		
<400> 13		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu		
1 5 10 15		
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
20 25 30		
Trp Val Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Met		
35 40 45		
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe		
50 55 60		
Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65 70 75 80		
<210> 14		
<211> 108		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> L8C3 - VL		
<400> 14		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly		
1 5 10 15		
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Gly Asn Tyr		
20 25 30		
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35 40 45		
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50 55 60		
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65 70 75 80		
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Glu His Ala Pro Pro		
85 90 95		

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 15

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> L16C11 - VL

<400> 15

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ile Gly Tyr
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Val Ser Thr Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Arg Phe Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 16

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> H19B7 - VH

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
Leu Gln Trp Ser Ser	Leu Lys Ala Ser Asp Thr	Ala Met Tyr Tyr Cys	
	85	90	95
Ala Arg His Asp Val	Glu Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly	Gln Gly Thr Leu	
	100	105	110
Val Thr Val Ser Ser			

115

<210> 17

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> BT-063 VL

<400> 17

Asp Val Val Met Thr	Gln Ser Pro Leu Ser	Leu Pro Val Thr	Leu Gly
1	5	10	15

Gln Pro Ala Ser Ile	Ser Cys Arg Ser	Ser Gln Asn Ile	Val His Ser
20	25	30	

Asn Gly Asn Thr Tyr	Leu Glu Trp Tyr	Leu Gln Arg Pro	Gly Gln Ser
35	40	45	

Pro Arg Leu Leu Ile	Tyr Lys Val Ser	Asn Arg Phe Ser	Gly Val Pro
50	55	60	

Asp Arg Phe Ser Gly	Ser Gly Ser Gly	Thr Asp Phe Thr	Leu Ile Ser
65	70	75	80

Arg Val Glu Ala Glu	Asp Val Gly Val	Tyr Tyr Cys Phe	Gln Gly Ser
85	90	95	

His Val Pro Trp Thr	Phe Gly Gln Gly	Thr Lys Val Glu	Ile Lys
100	105	110	

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VH

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val	Glu Ser Gly Gly	Gly Leu Val Gln	Pro Gly Gly
1	5	10	15

Ser Leu Arg Leu Ser	Cys Ala Ala Ser	Gly Phe Ser Phe	Ala Thr Tyr
20	25	30	

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Ala Ala Phe Met
 50 55 60
 Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Lys Gln Ala Tyr Gly His Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LCDR1

<400> 19

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr
 1 5 10 15
 Tyr

<210> 20

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LCDR2

<400> 20

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg
 1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LCDR3

<400> 21

Gln Gly Ser His Val Pro Trp

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR1

<400> 22

Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ala Thr Tyr

1 5

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR2

<400> 23

Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Ala Ala Phe Met Ser Arg

1 5 10 15

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCDR3

<400> 24

Gln Ala Tyr Gly His Tyr Met Asp

1 5

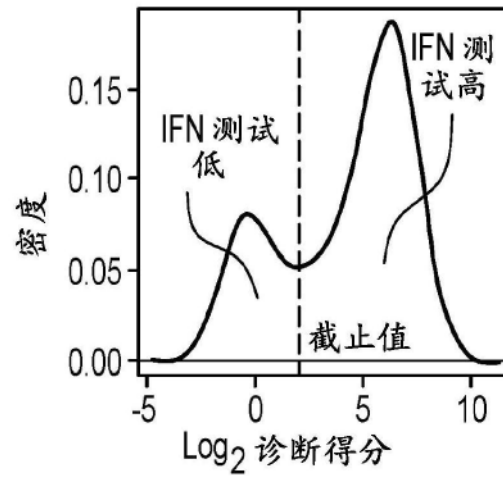


图1A

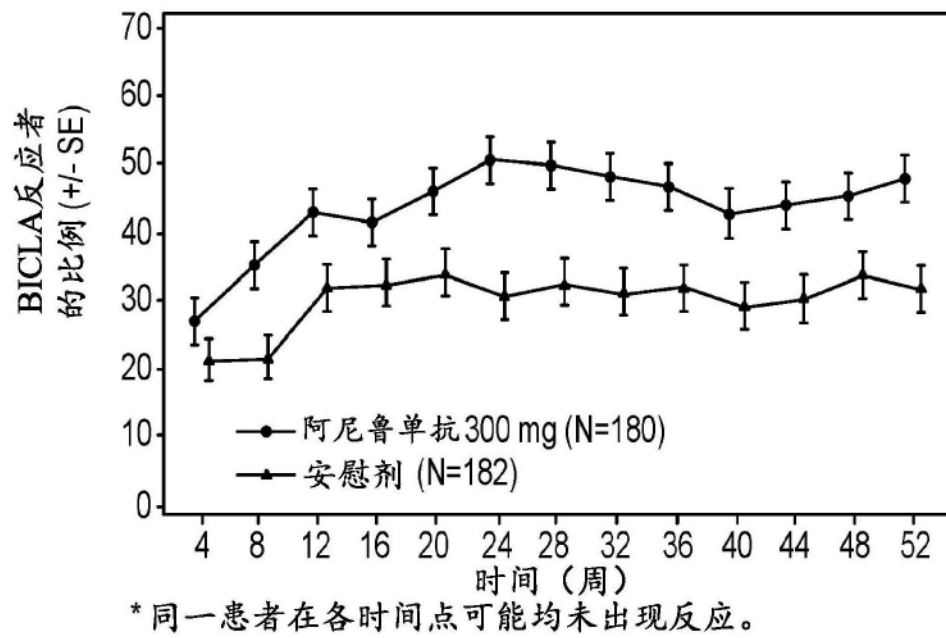


图1B

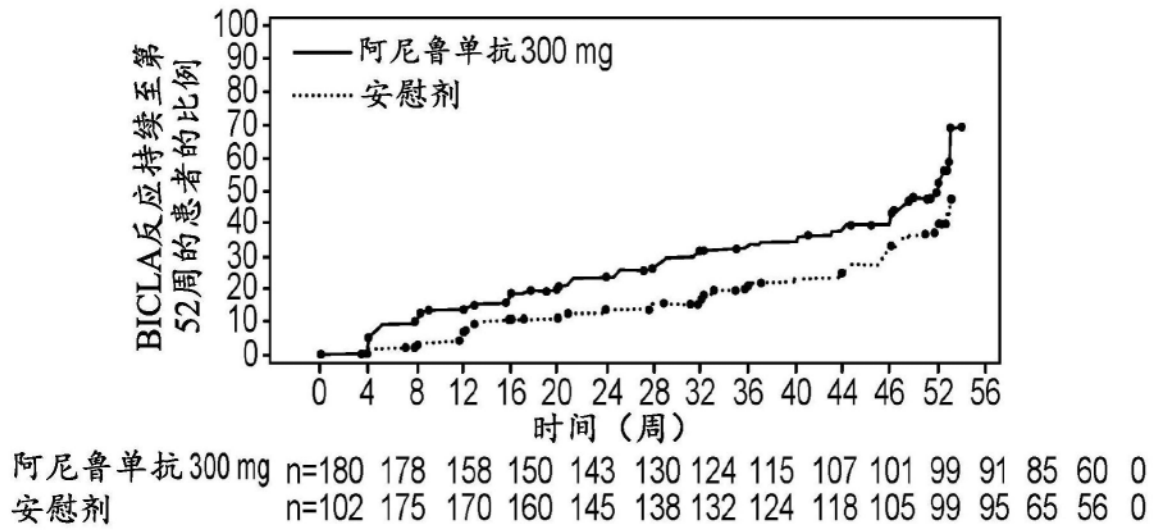
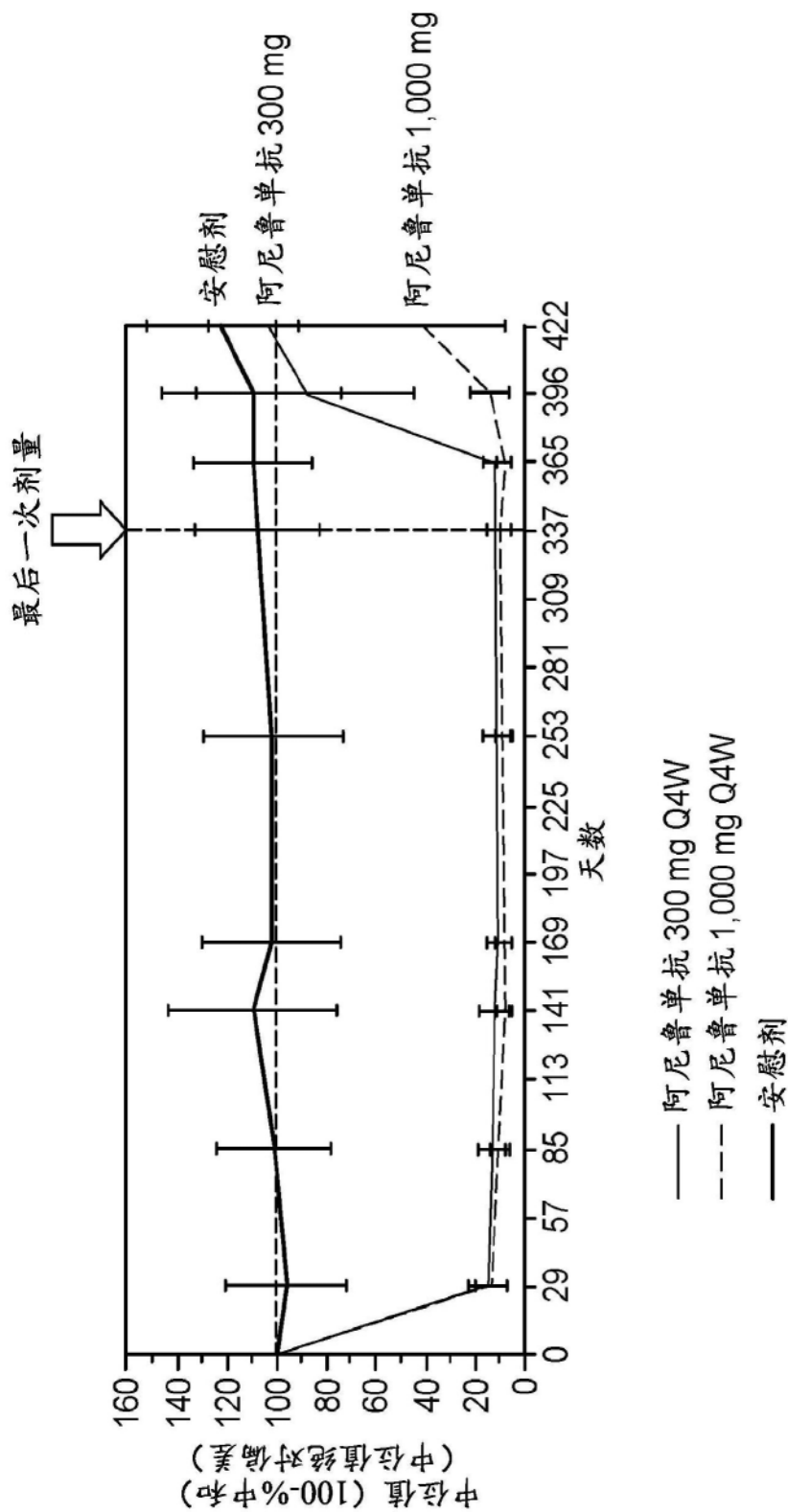


图1C



* 基于基线时具有阳性基因标记的患者。
阳性被定义为基线21基因标记 ≥ 2

图2

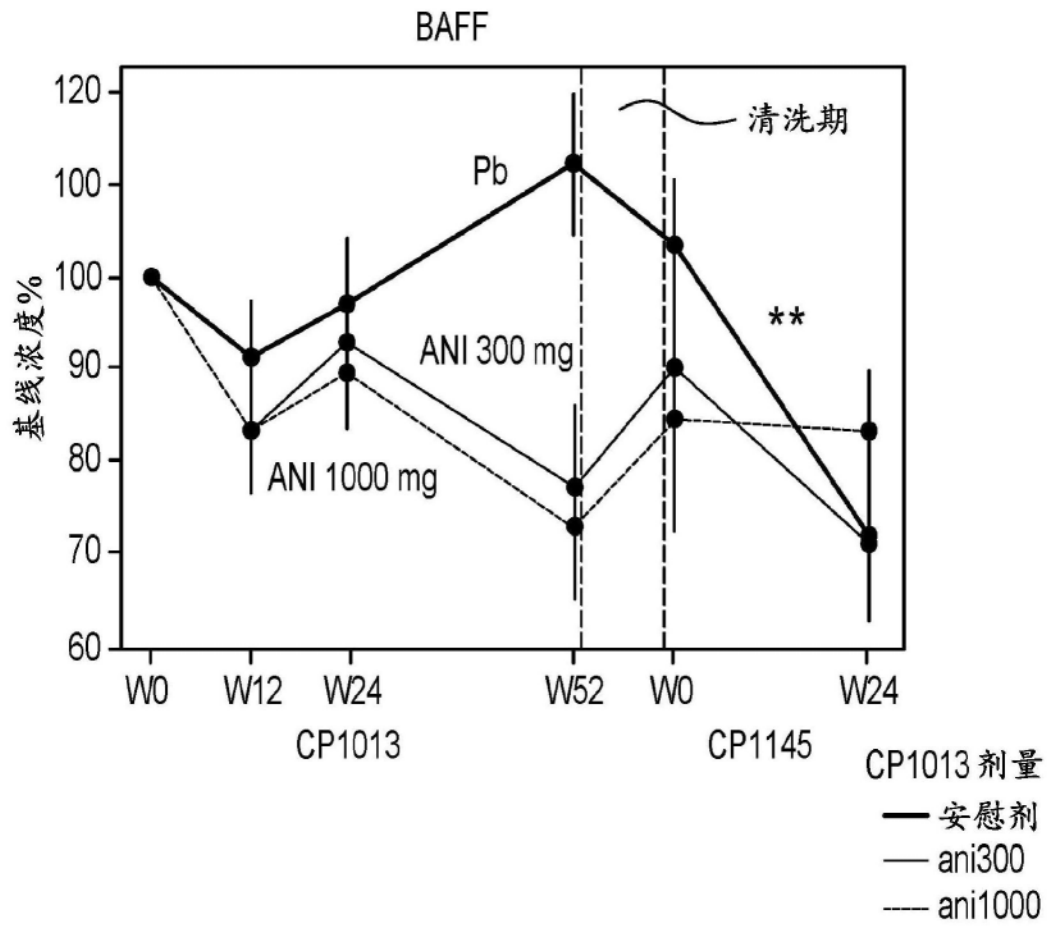


图3A

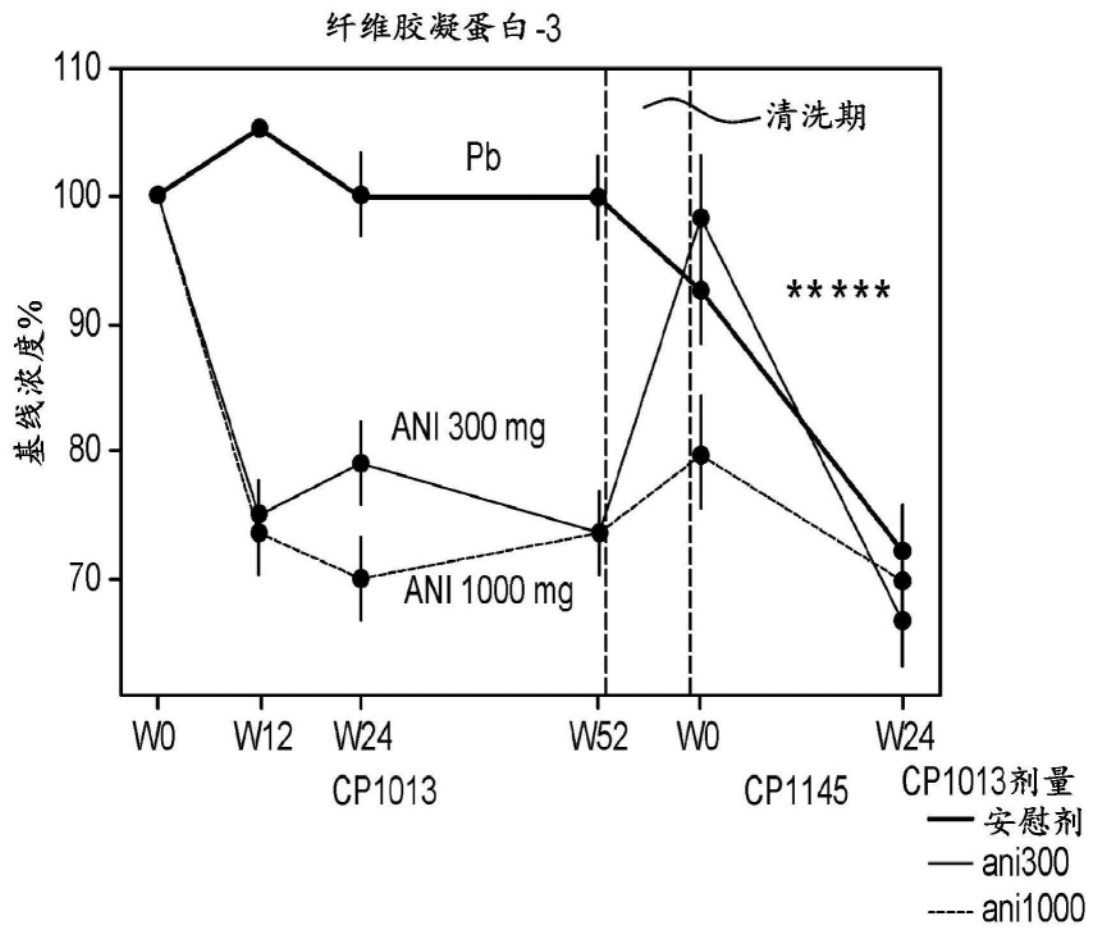


图3B

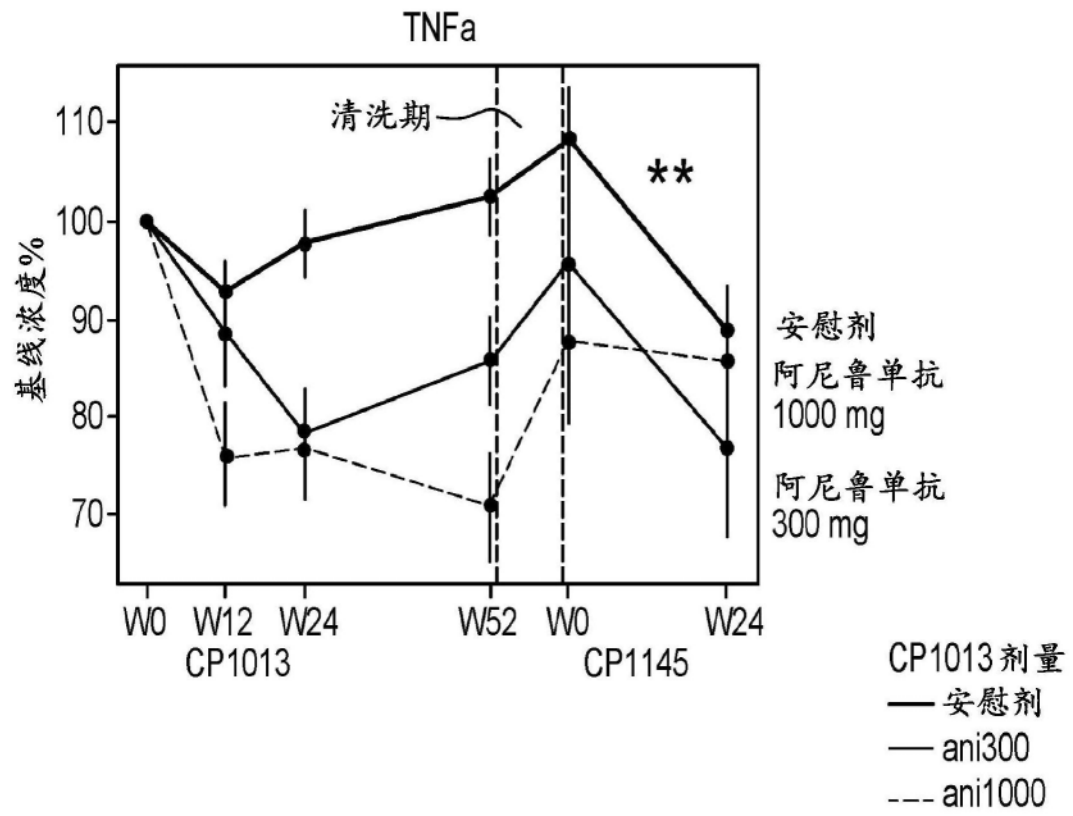


图4A

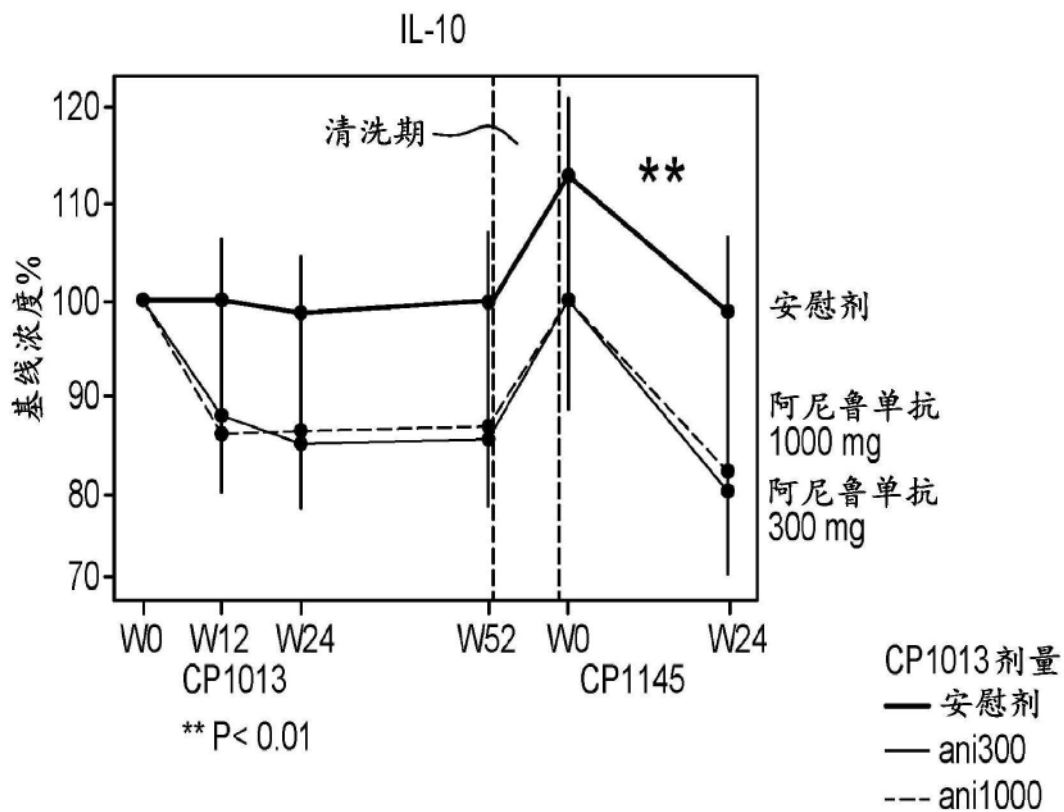


图4B

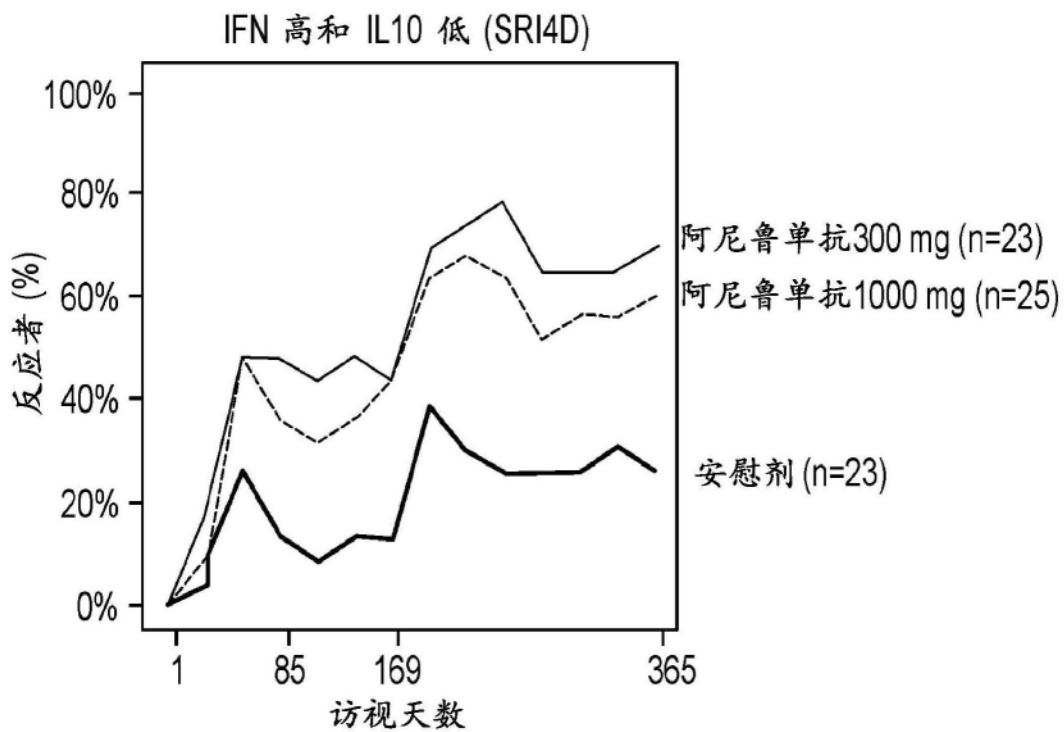


图5A

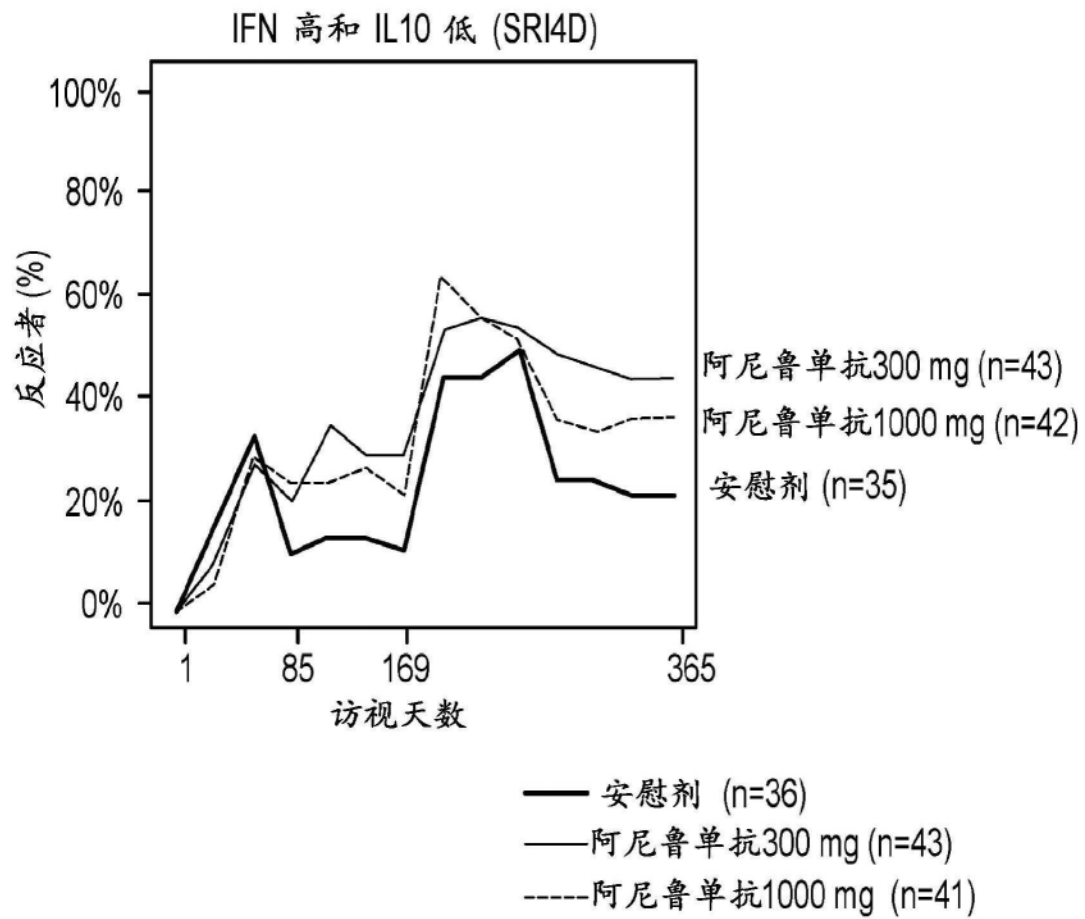


图5B

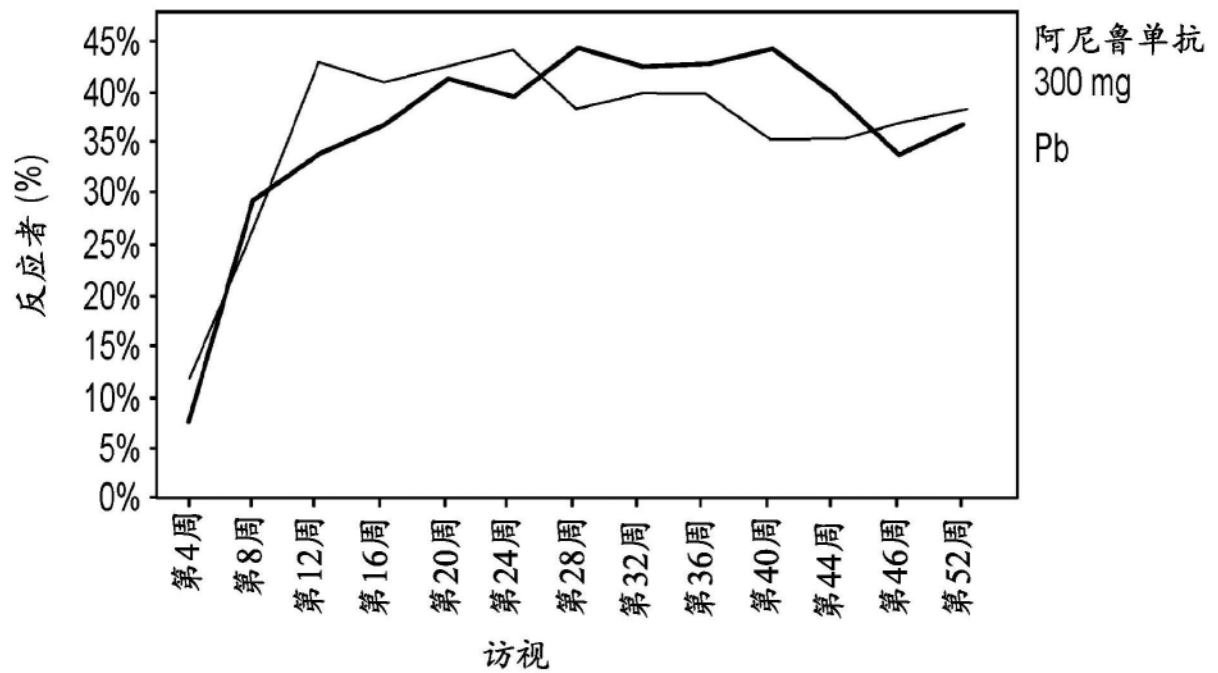


图6A

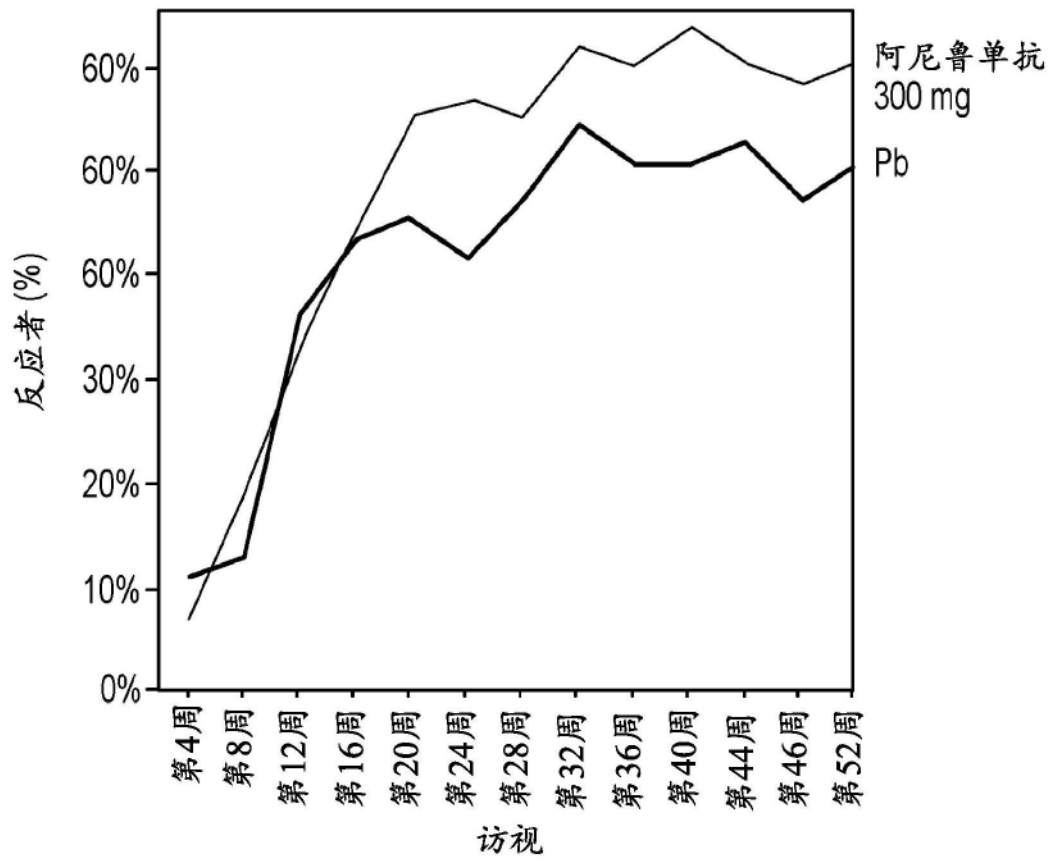


图6B

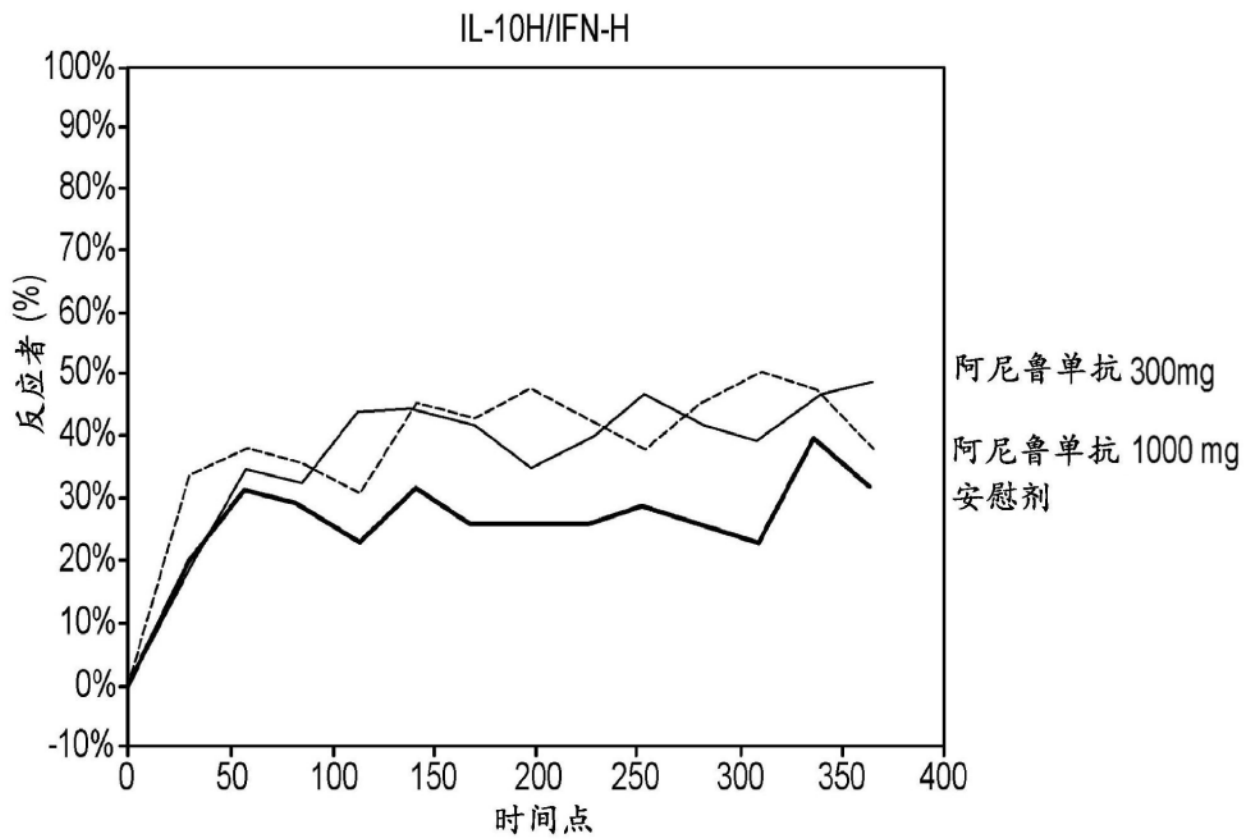


图7A

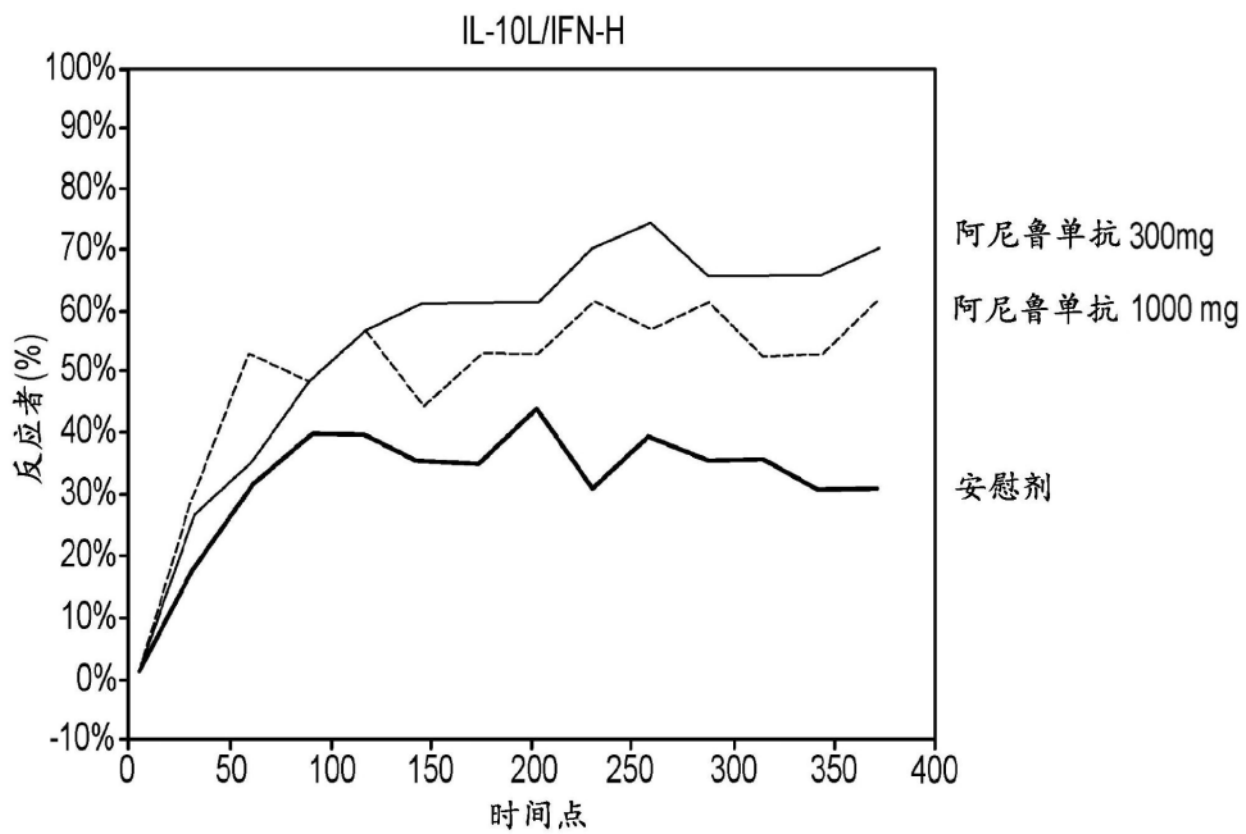


图7B

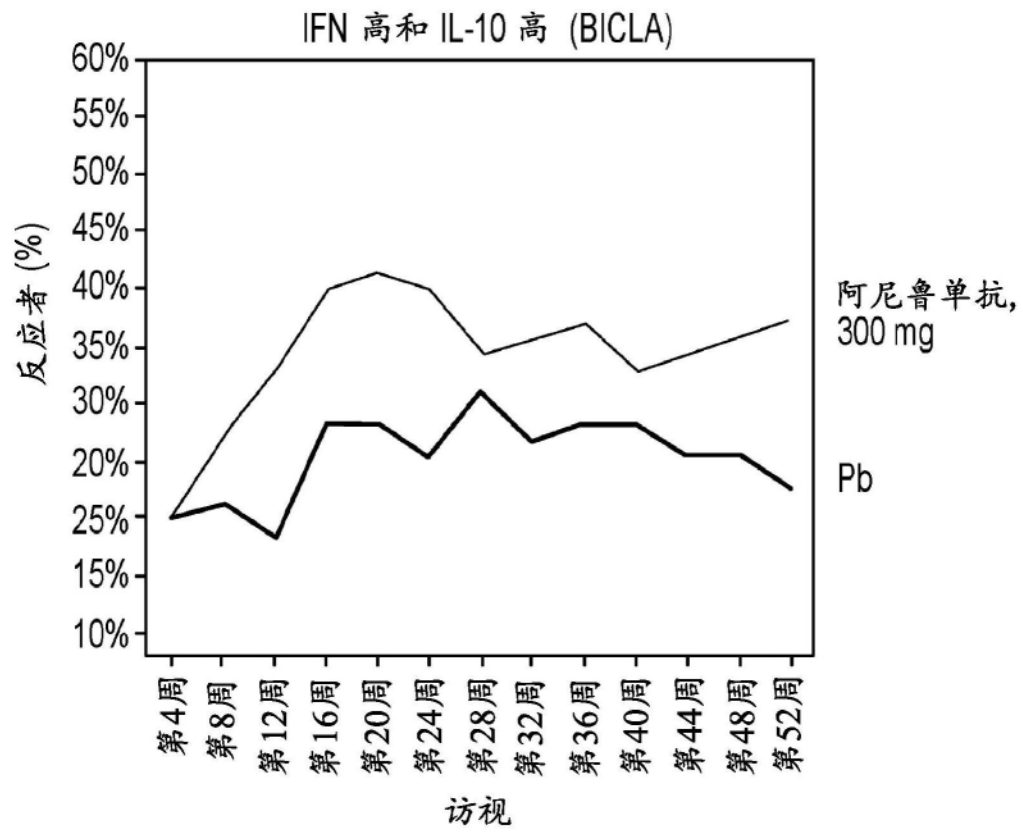


图8A

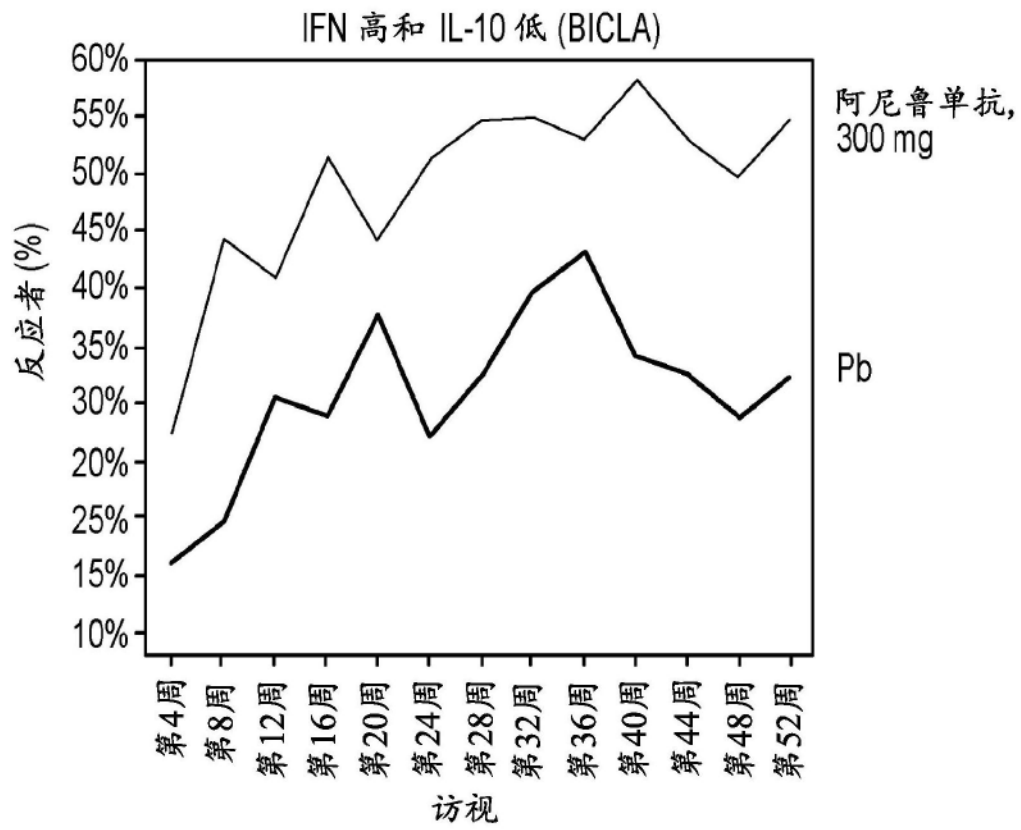
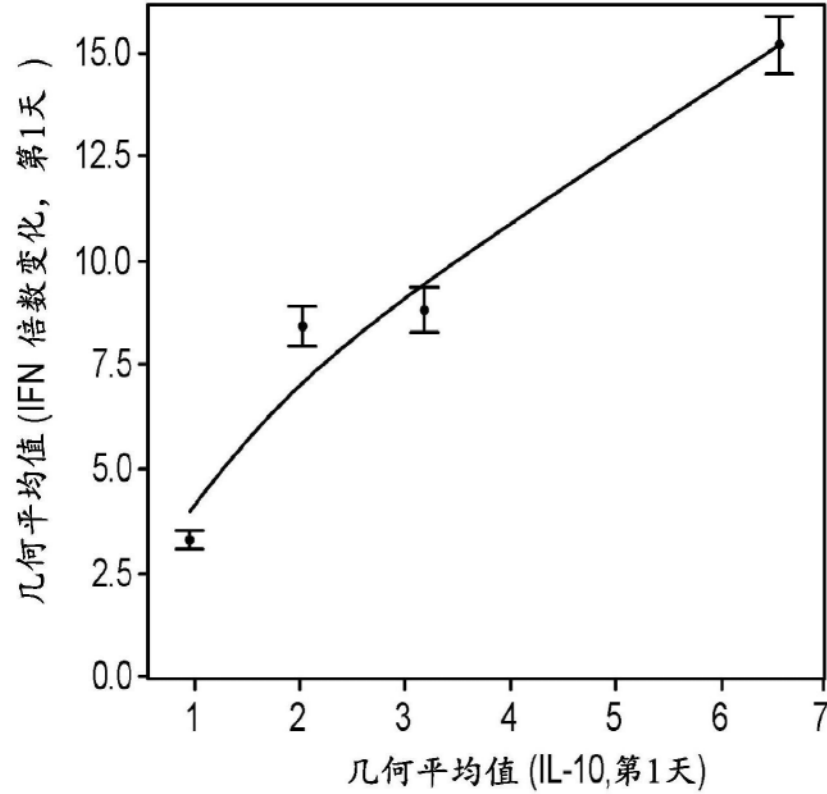
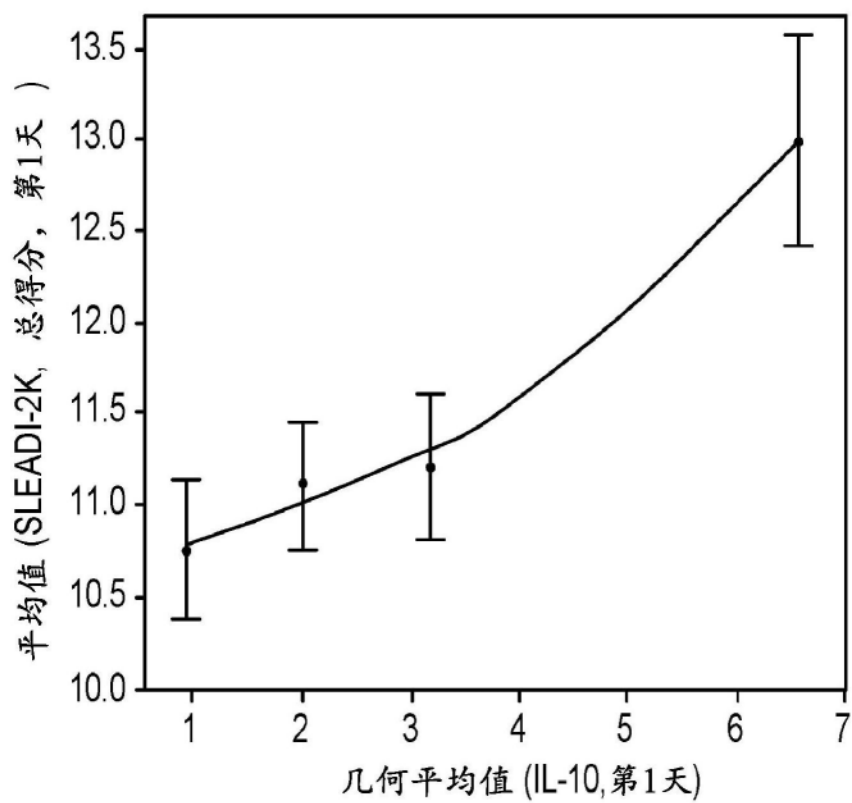


图8B



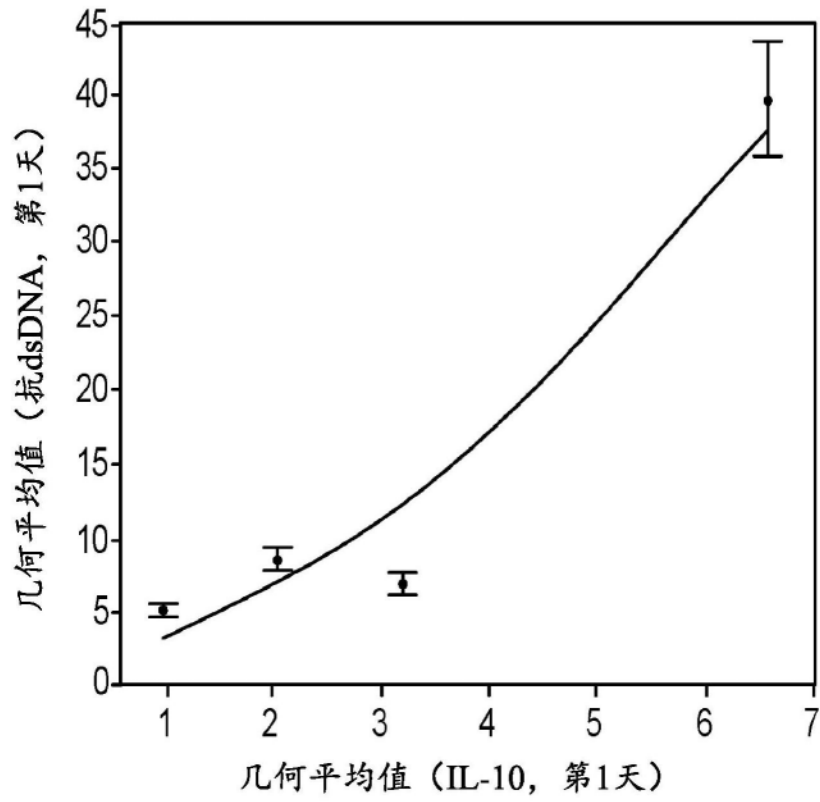
	条件	N	统计数据（威尔科克森）		
组 1	1.5>X	75	相比于组1	相比于组2	相比于组3
组 2	1.5<X<=2.5	82	P<.001		
组 3	2.5<X<=3.8	68	P<.001	...	
组 4	X>=3.8	72	P<.001	P<.01	P<.01

图9



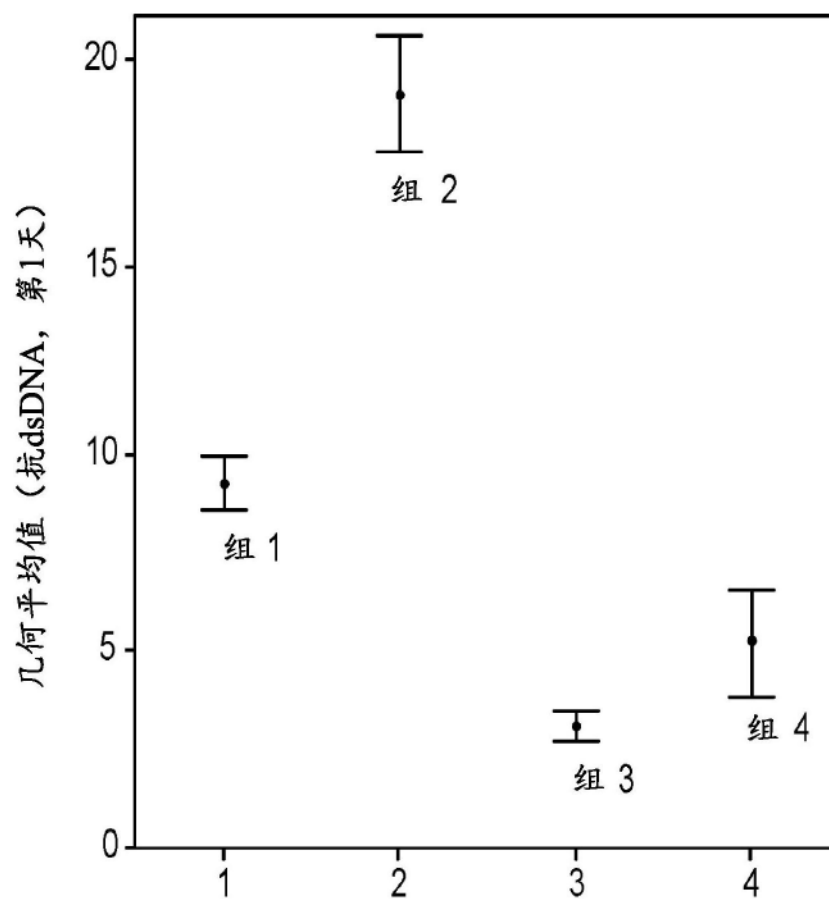
	条件	N	统计数据 (威尔科克森)		
组 1	$1.5 > X$	78	相比于组1	相比于组2	相比于组3
组 2	$1.5 < X \leq 2.5$	84	...		
组 3	$2.5 < X \leq 3.8$	72	...	...	
组 4	$X \geq 3.8$	77	$P < .01$	$P < .05$	$P < .05$

图10



	条件	N	统计数据 (威尔科克森)		
组 1	$1.5 > X$	78	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	$1.5 < X \leq 2.5$	84	...		
组 3	$2.5 < X \leq 3.8$	72	...	...	
组 4	$X > 3.8$	77	$P < .001$	$P < .001$	$P < .001$

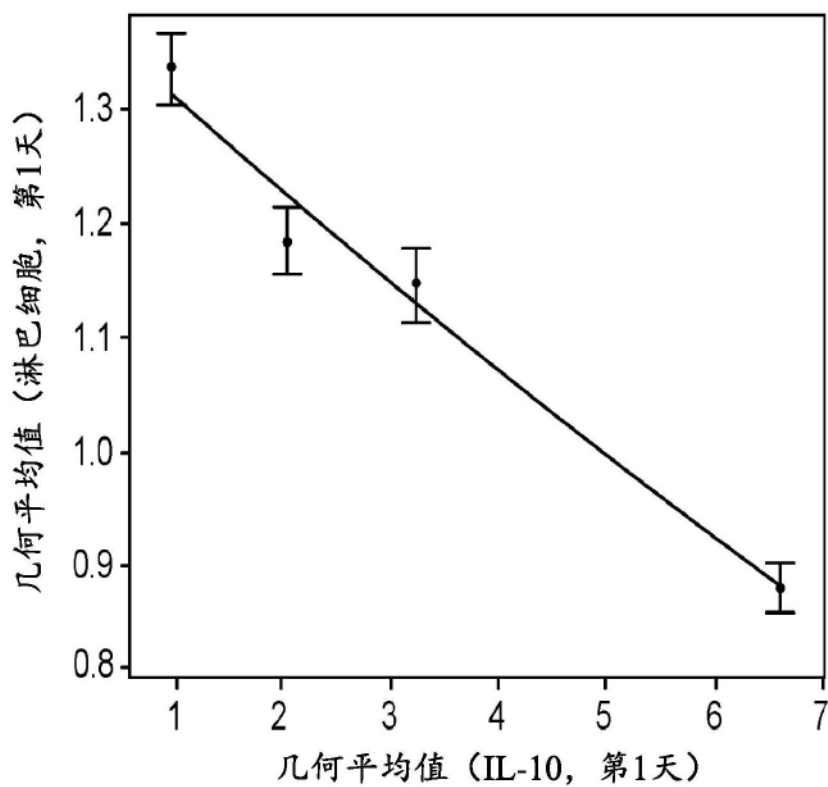
图11



	条件	N	统计数据 (威尔科克森)		
组 1	IFNGSH/IL10L	78	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	IFNGSH/IL10H	84	P<.01		
组 3	IFNGSL/IL10L	72	P<.01	P<.01	
组 4	IFNGSL/IL10H	77	...	P<.01	...

图12

淋巴细胞相比于基线时的IL-10 (+/- GSE)



	条件	N	统计数据 (威尔科克森)		
组 1	$1.5 > X$	78	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	$1.5 < X \leq 2.5$	84	...		
组 3	$2.5 < X \leq 3.8$	72	$P < .05$	...	
组 4	$X > 3.8$	77	$P < .001$	$P < .01$	$P < .01$

图13

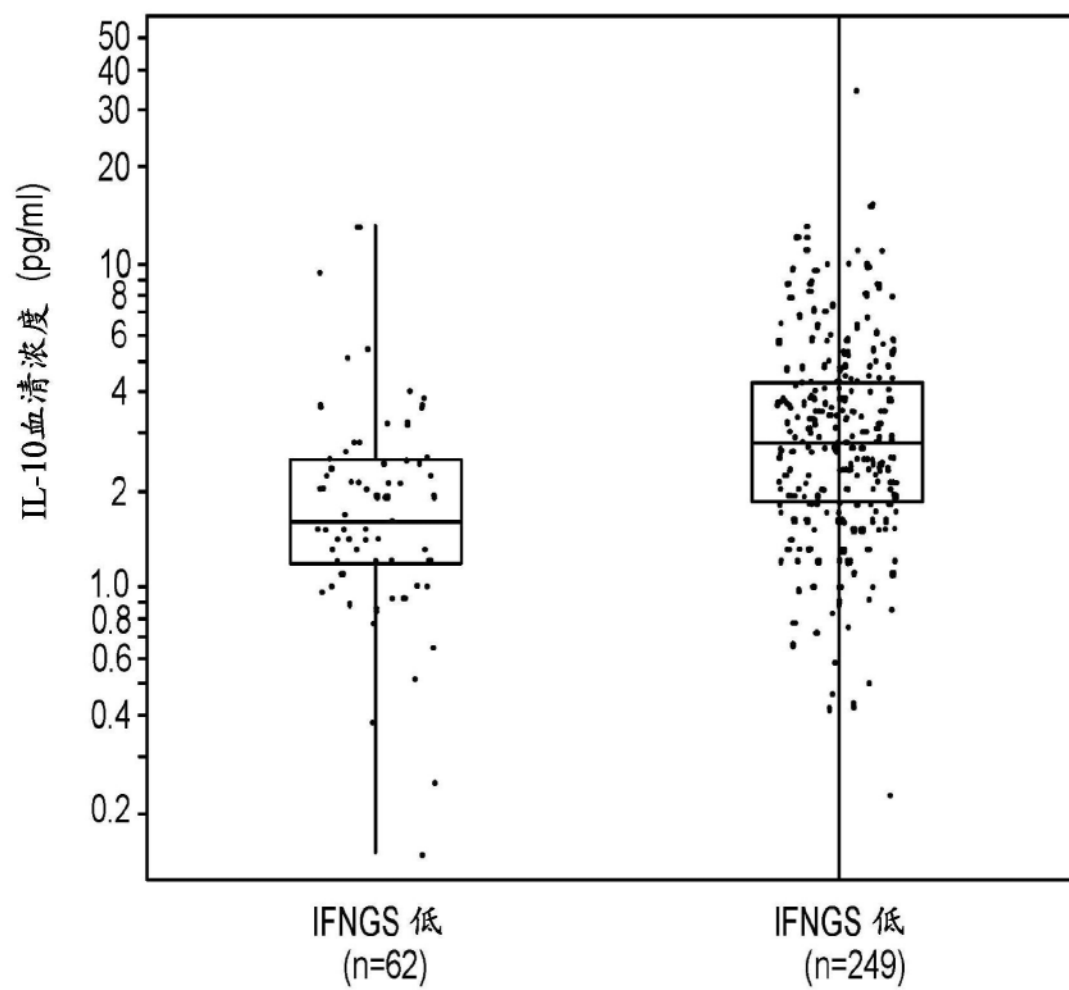


图14

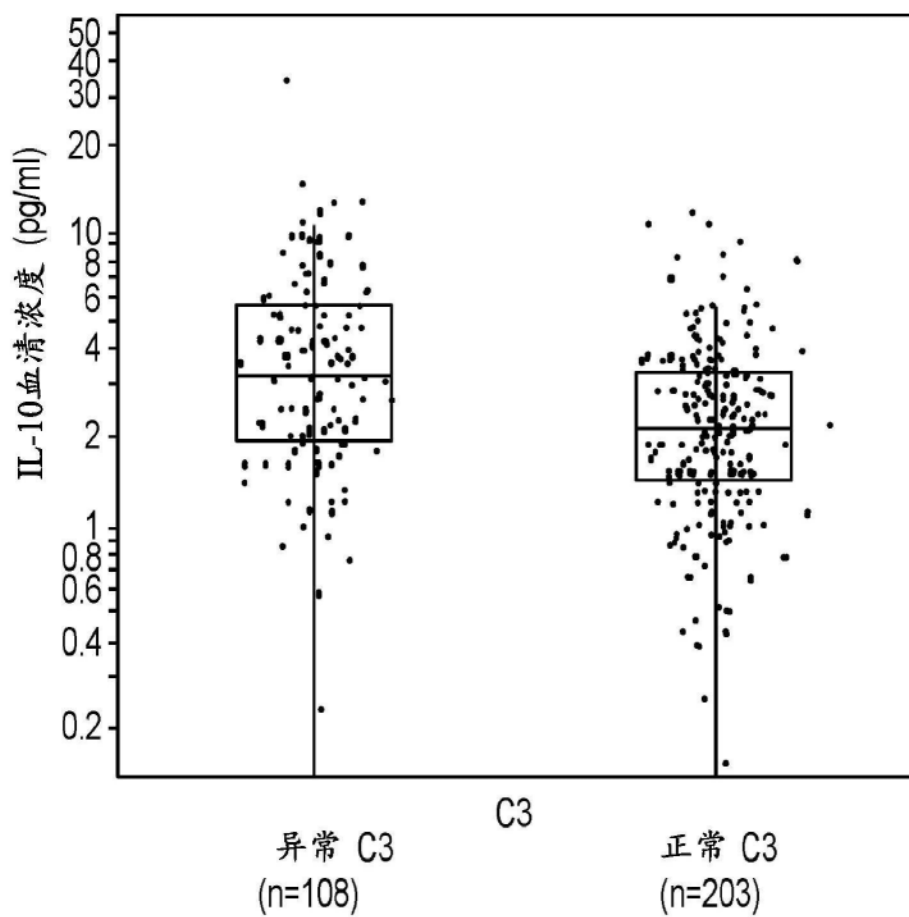


图15

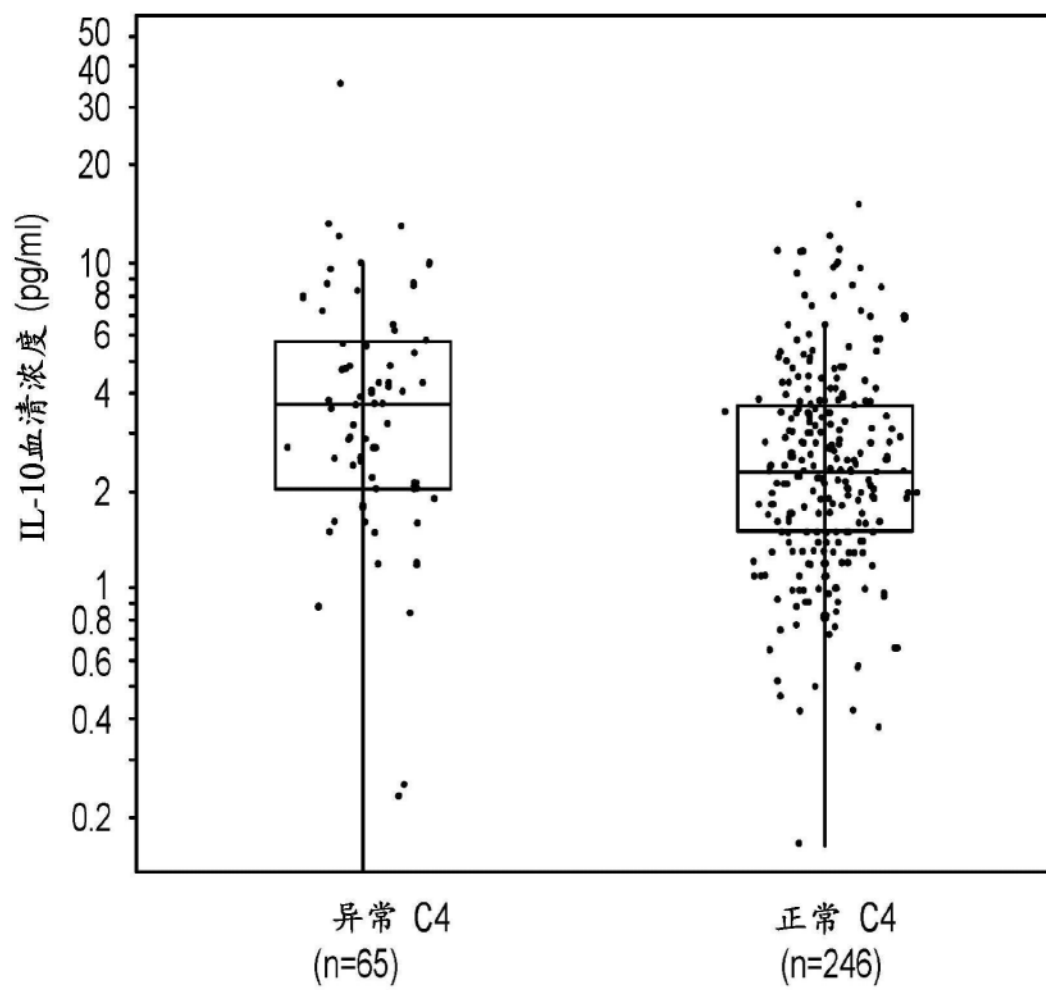


图16

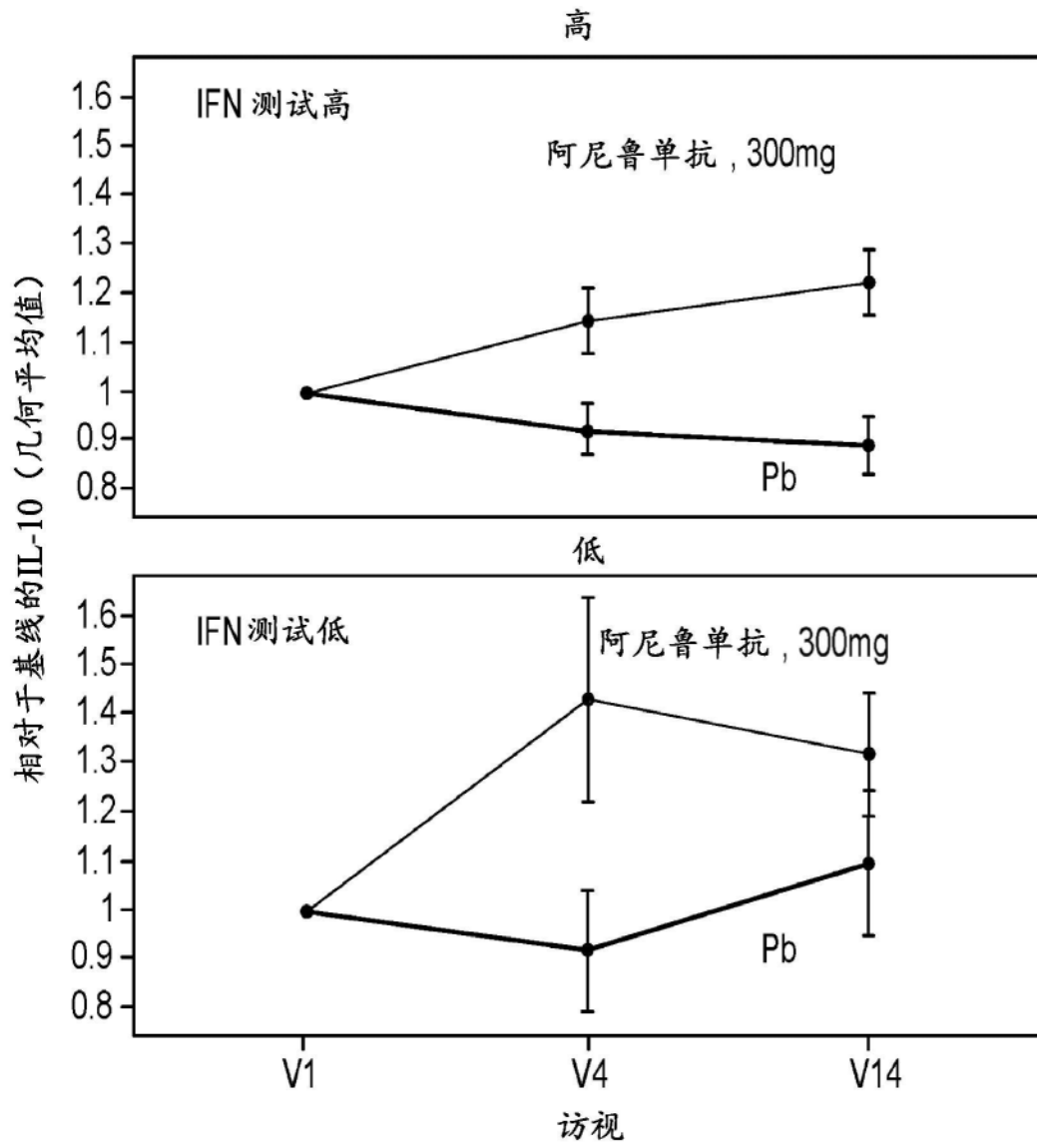


图17

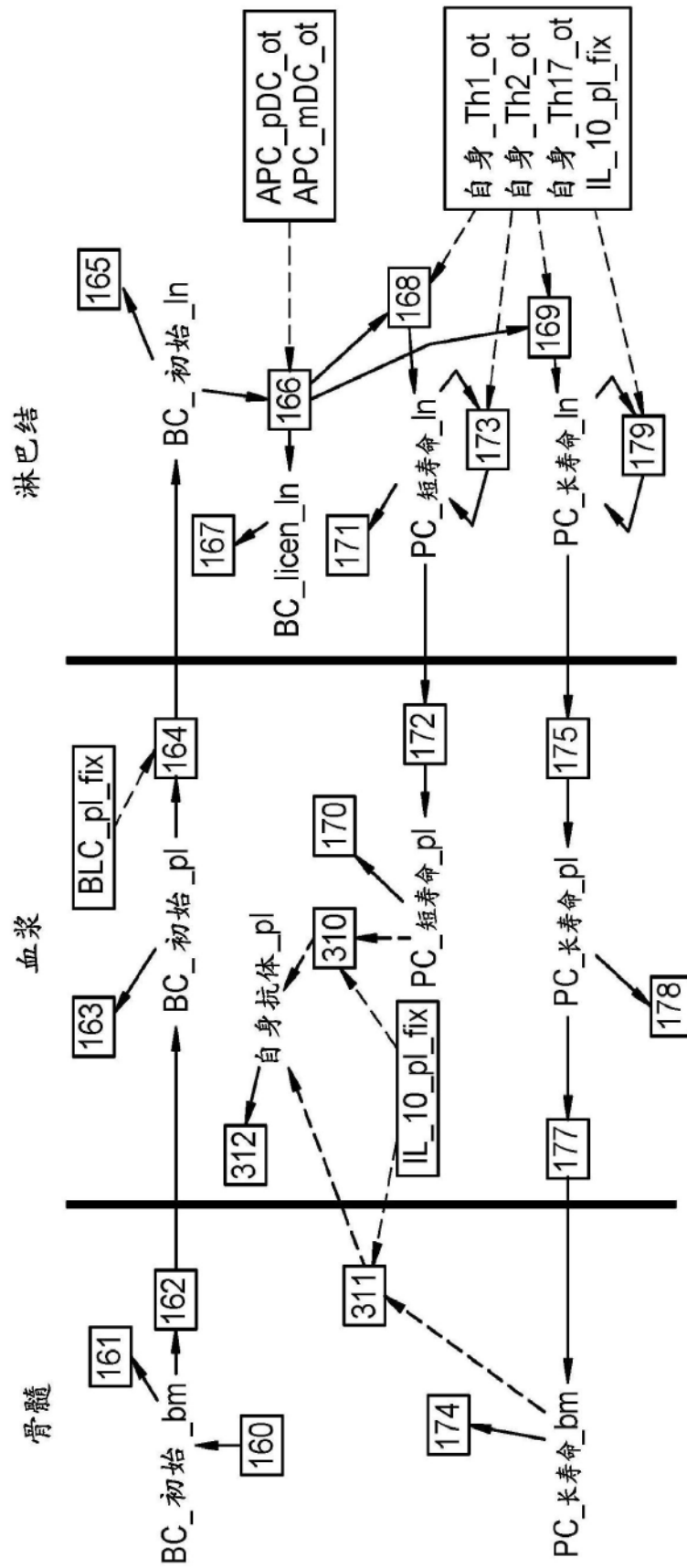


图18

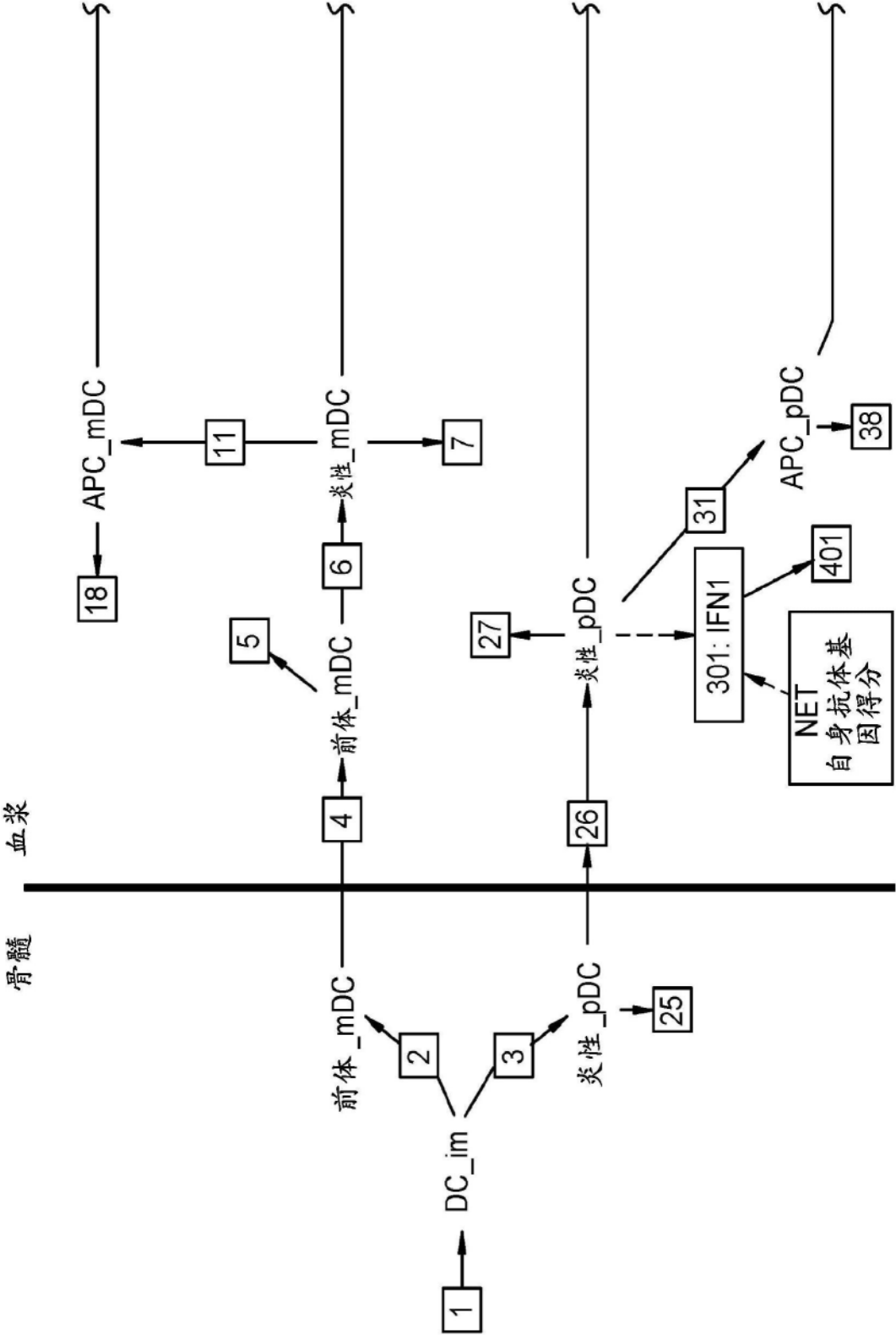


图19A

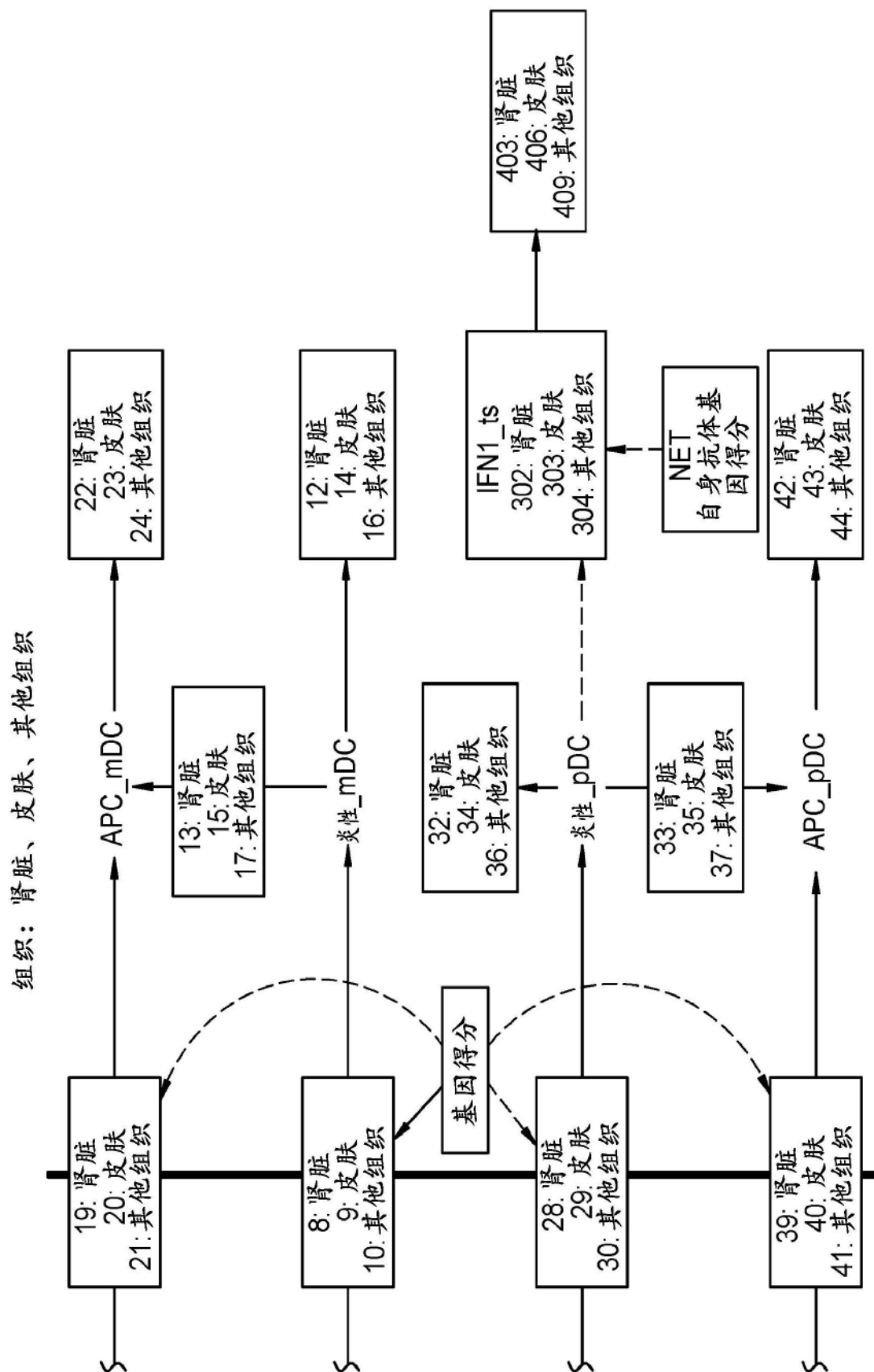


图19B

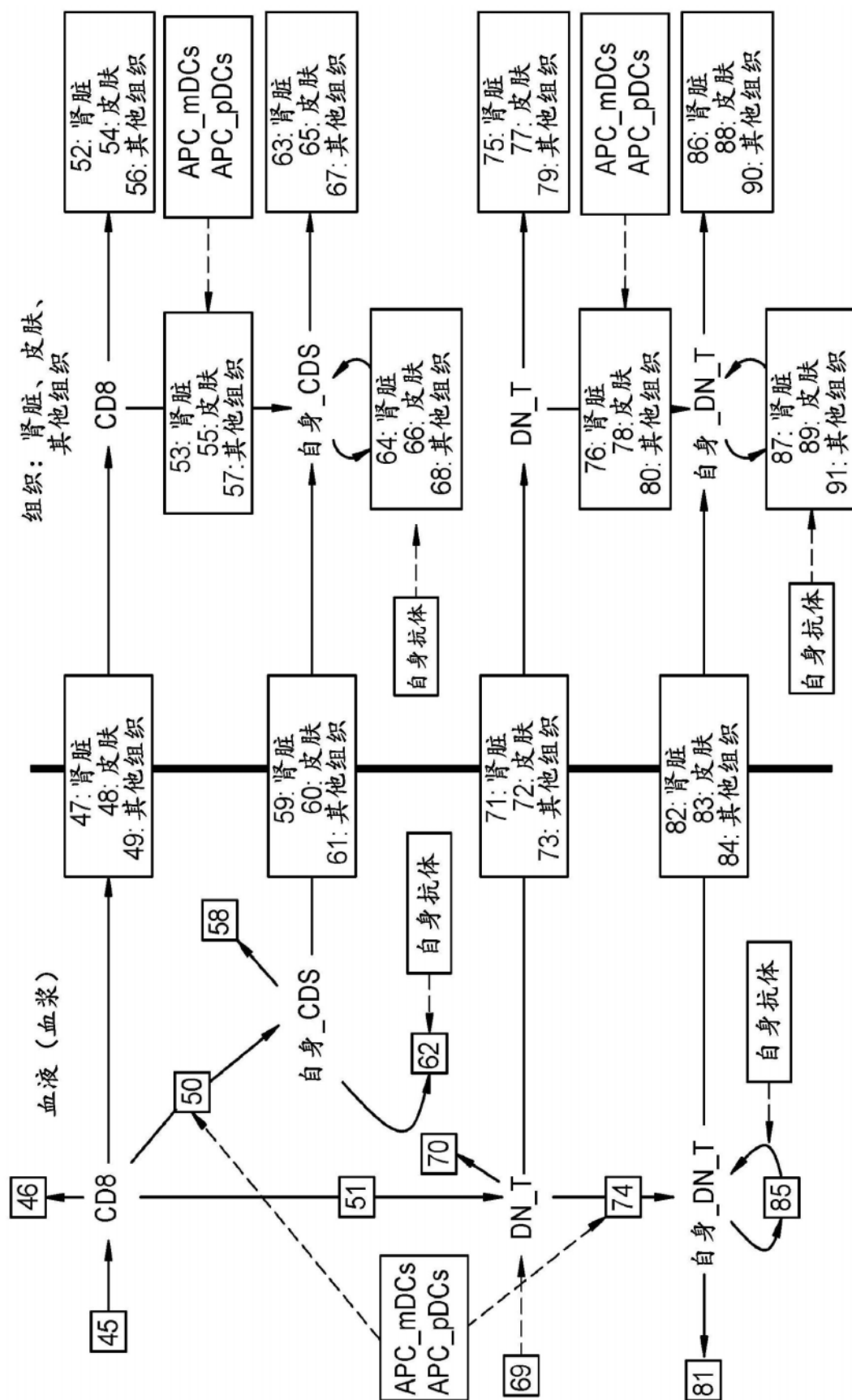


图20

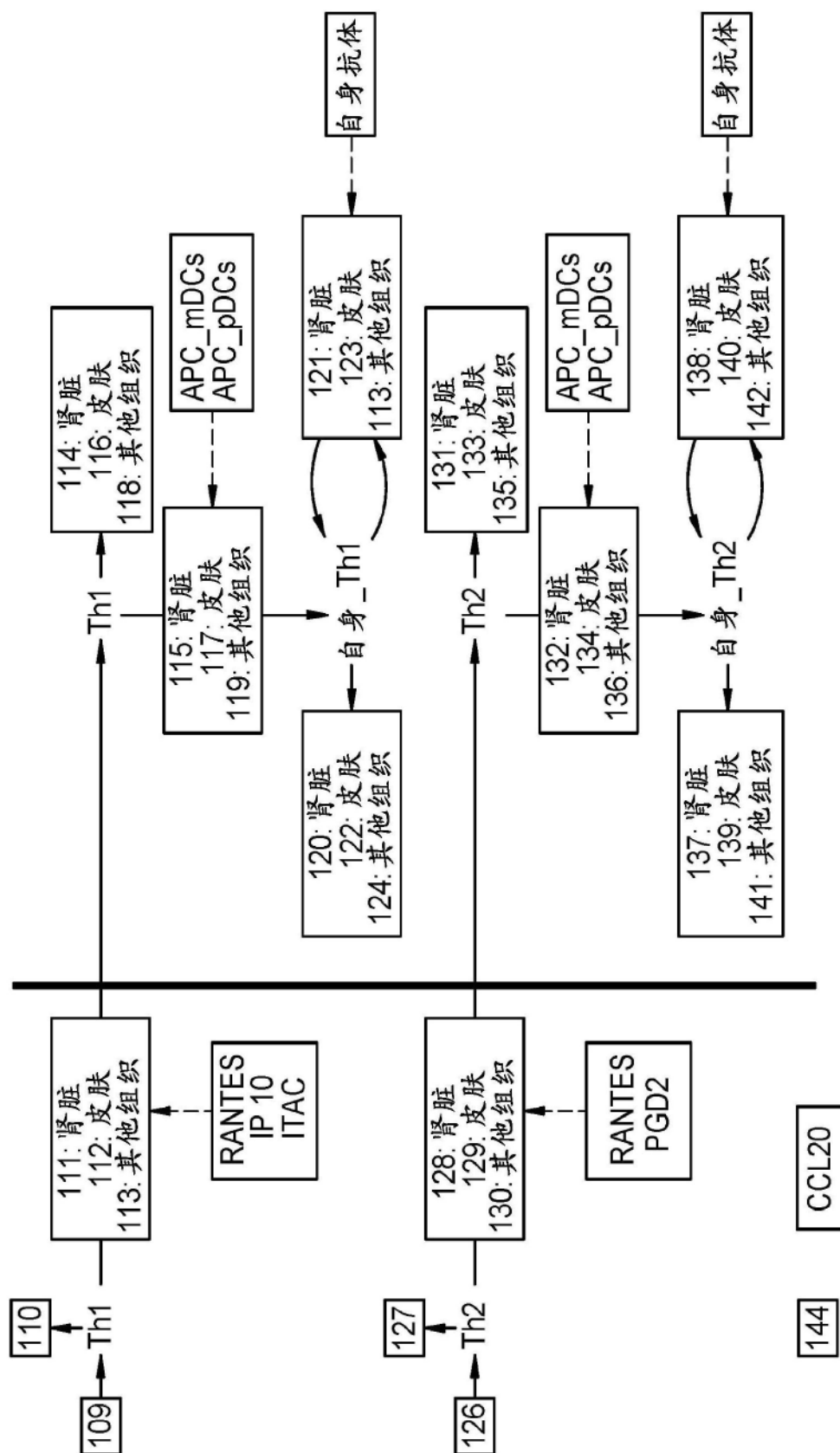
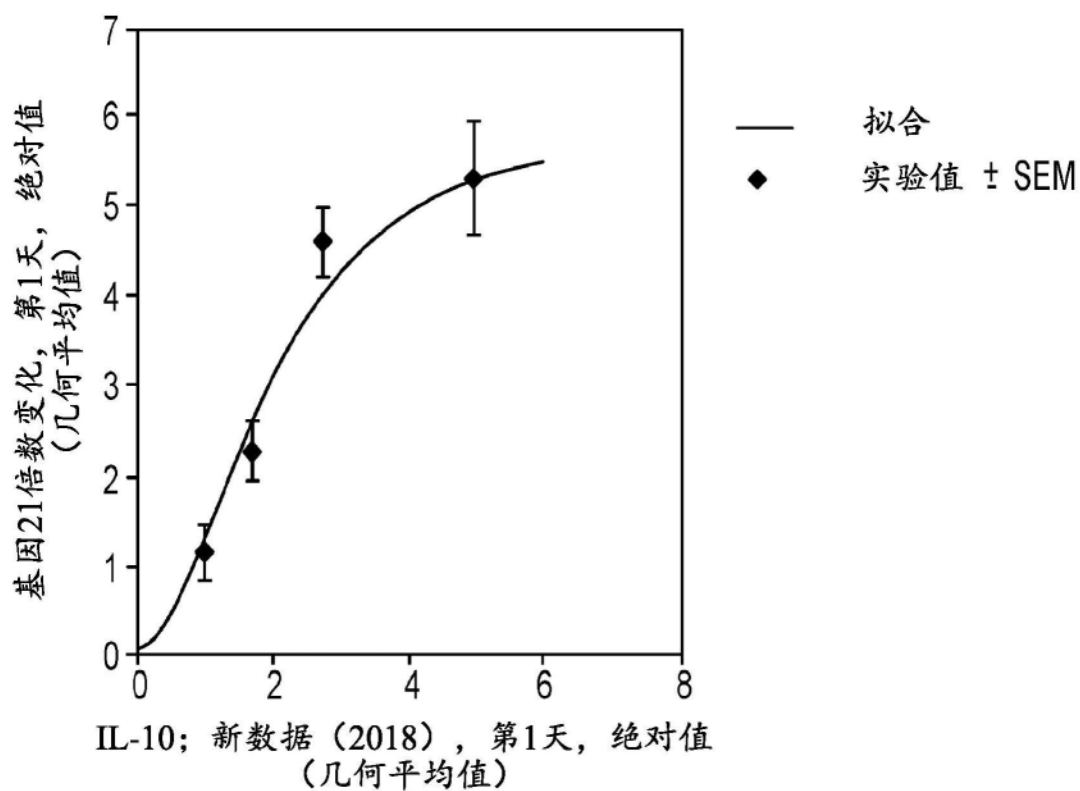
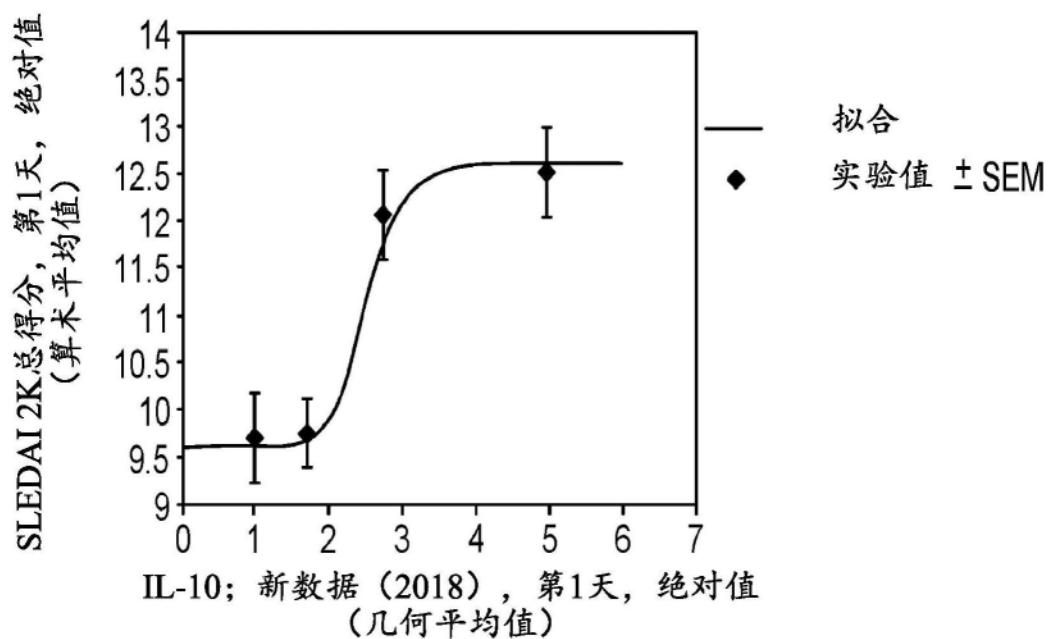


图21



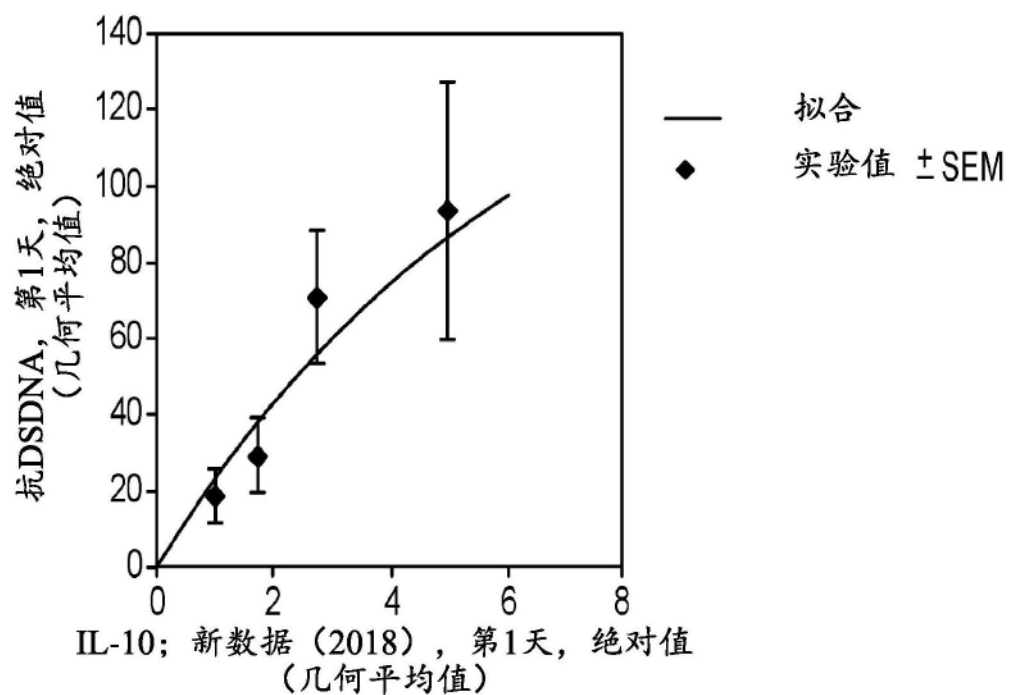
X 轴	IL-10; 新数据 (2018), 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
Y 轴	基因21倍数变化, 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
剂量	剂量 0=Y; 剂量 300=Y; 剂量 1000=Y				
LLOQ	分数 $\leq$ LLOQ 包含在内				
	条件 (自动)	分数 N	统计数据 (P值, 学生检验)		
组 1	1.38>X	52	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	2.13>X $\geq$ 1.38	84	P<0.01		
组 3	3.53>X $\geq$ 2.13	67	P<0.001	P<0.001	
组 4	X $\geq$ 3.53	50	P<0.001	P<0.001	P<0.05

图22



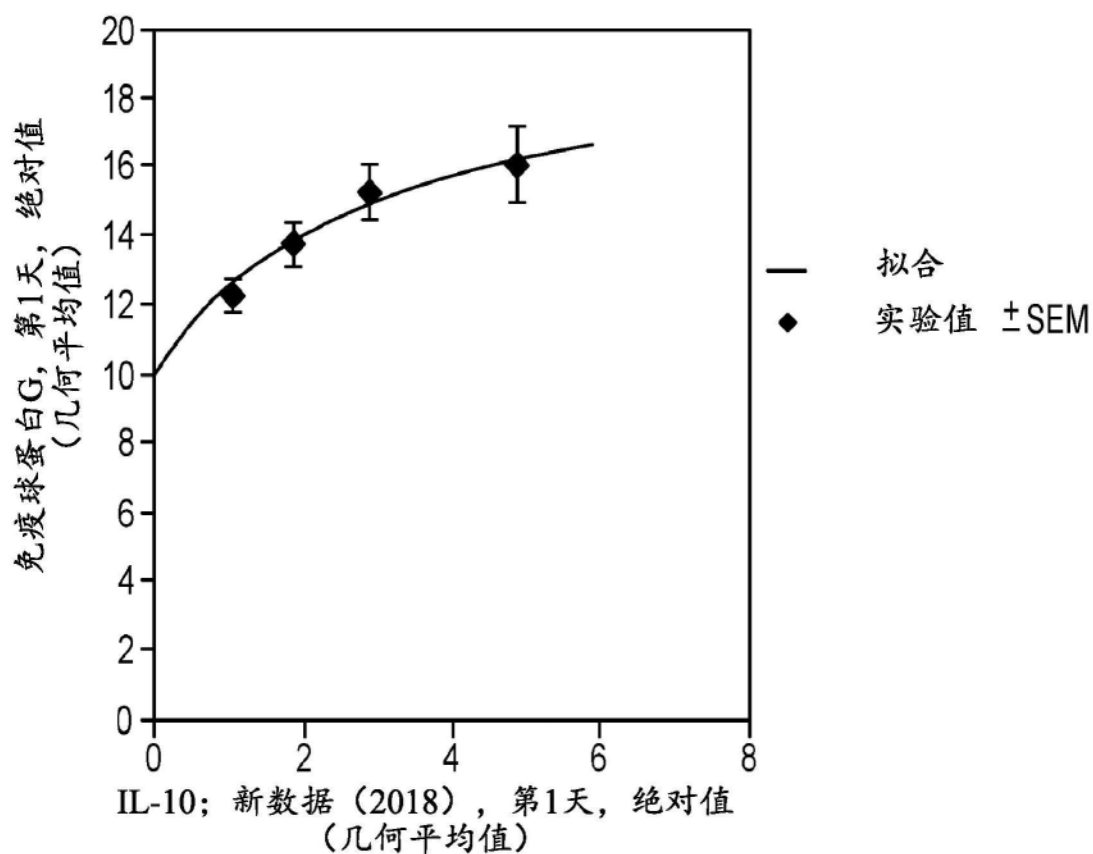
X 轴	IL-10; 新数据 (2018), 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
Y 轴	SLEDAI 2K总得分, 第1天, 绝对值 (算术平均值)				
剂量	剂量 0=Y; 剂量 300=Y; 剂量 1000=Y				
LLOQ	分数 $\leq$ LLOQ 包含在内				
	条件 (自动)	分数 N	统计数据 (P值, 学生检验)		
组 1	1.38>X	53	相比于组1	相比于组2	相比于组3
组 2	2.13>X $\geq$ 1.38	84	...		
组 3	3.53>X $\geq$ 2.13	67	P<0.01	P<0.001	
组 4	X $\geq$ 3.53	50	P<0.001	P<0.001	...

图23



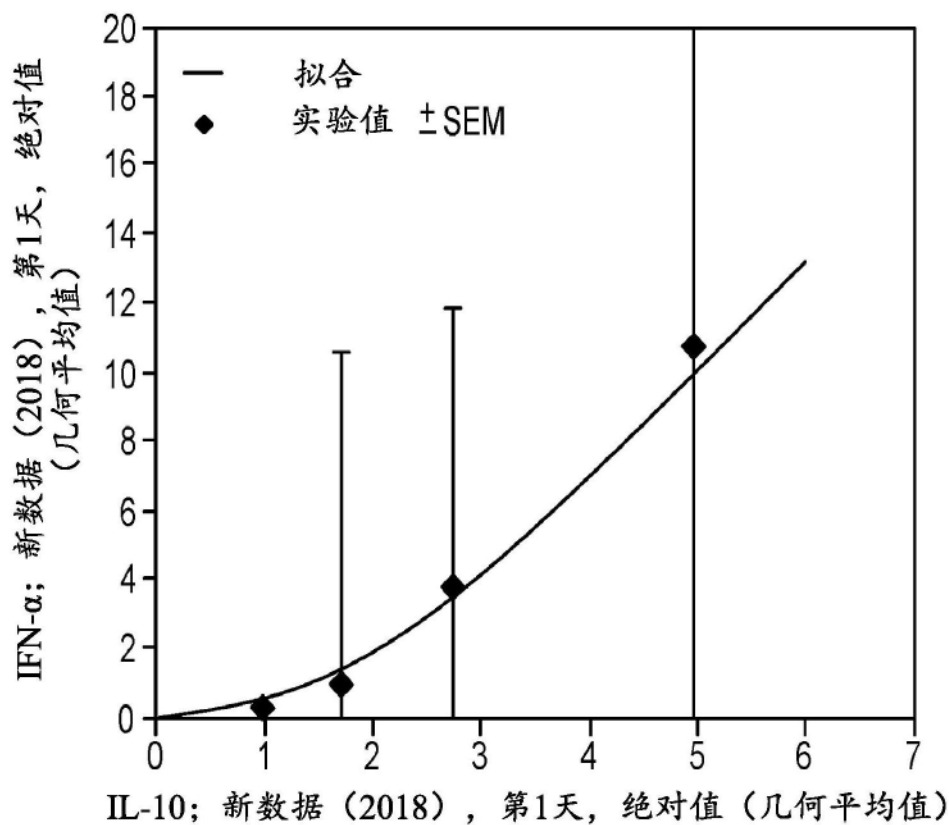
X 轴	IL-10; 新数据 (2018), 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
Y 轴	抗DSDNA, 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
剂量	剂量 0=Y; 剂量 300=Y; 剂量 1000=Y				
LLOQ	分数 $\leq$ LLOQ 包含在内				
	条件 (自动)	分数 N	统计数据 (P值, 学生检验)		
组 1	1.39>X	51	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	2.13>X $\geq$ 1.39	84	...		
组 3	3.53>X $\geq$ 2.13	66	P<0.001	P<0.001	
组 4	X $\geq$ 3.53	49	P<0.001	P<0.001	...

图24



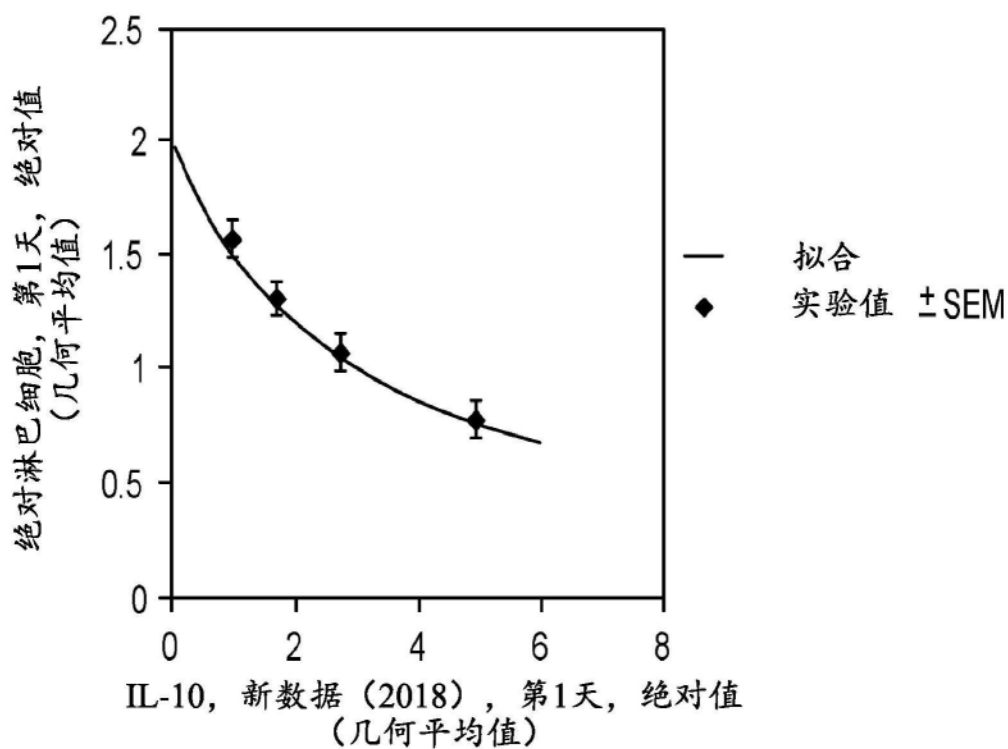
X 轴	IL-10; 新数据 (2018), 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
Y 轴	免疫球蛋白G, 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
剂量	剂量 0=Y; 剂量 300=Y; 剂量 1000=Y				
LLOQ	分数 $\leq$ LLOQ 包含在内				
	条件 (手动)	分数 N	统计数据 (P值, 学生检验)		
组 1	1.5>X	64	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	2.5>X $\geq$ 1.5	92	P<0.05		
组 3	3.5>X $\geq$ 2.5	44	P<0.001	...	
组 4	X $\geq$ 3.5	53	P<0.001	P<0.05	...

图25



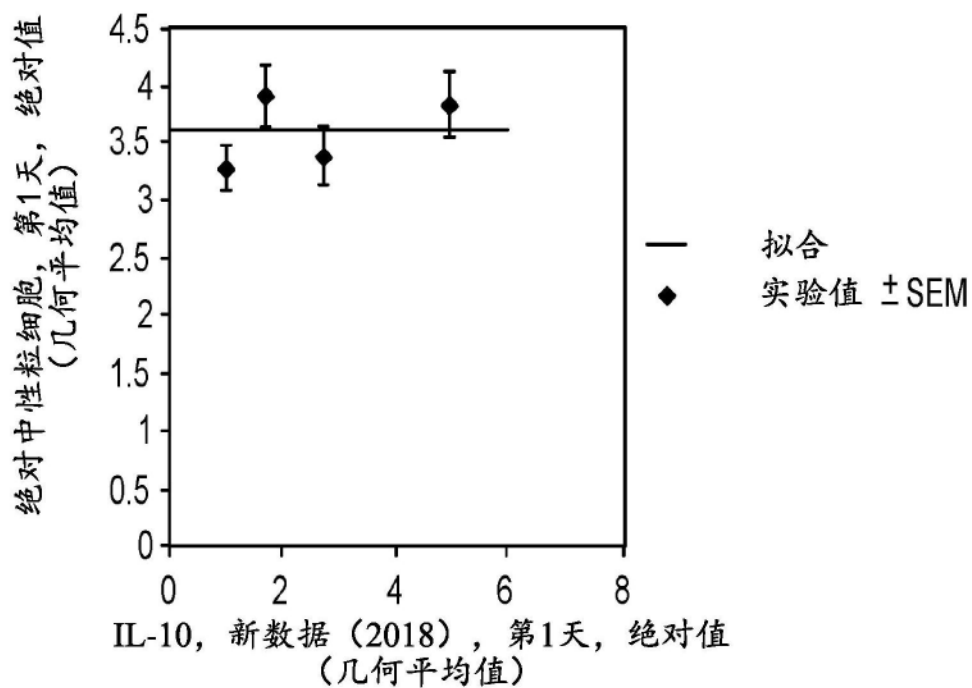
X 轴	IL-10; 新数据 (2018), 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
Y 轴	IFN-α; 新数据 (2018), 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
剂量	剂量 0=Y; 剂量 300=Y; 剂量 1000=Y				
LLOQ	分数 <= LLOQ 包含在内				
	条件 (自动)	分数 N	统计数据 (P值, 学生检验)		
组 1	1.38>X	53	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	2.13>X>=1.38	84	...		
组 3	3.53>X>=2.13	67	P<0.05	...	
组 4	X>=3.53	50	P<0.001	P<0.05	P<0.05

图26



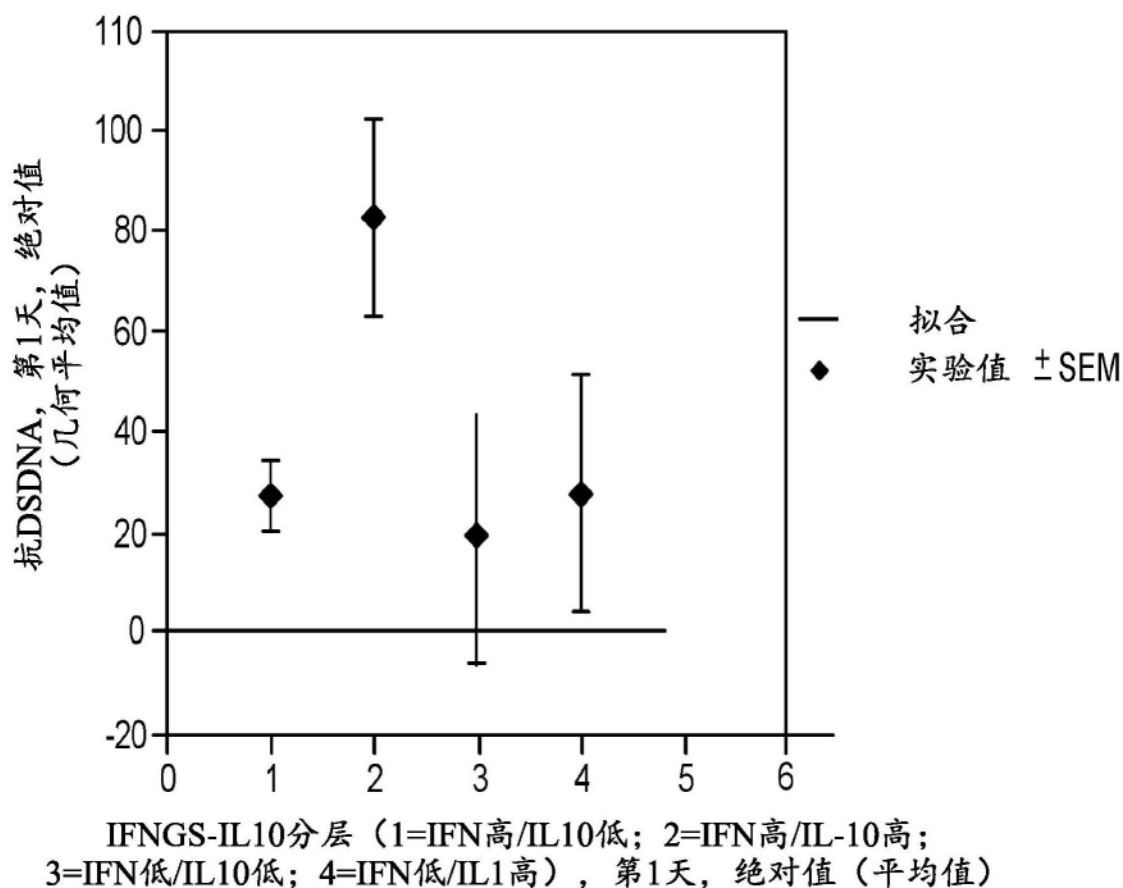
X 轴	IL-10; 新数据 (2018), 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
Y 轴	绝对淋巴细胞, 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
剂量	剂量=Y; 剂量 300=Y; 剂量 1000=Y				
LLOQ	分数 $\leq$ LLOQ 包含在内				
	条件 (自动)	分数 N	统计数据 (P值, 学生检验)		
组 1	1.38>X	51	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	2.13>X $\geq$ 1.38	83	...		
组 3	3.52>X $\geq$ 2.13	66	P<0.001	P<0.05	
组 4	X $\geq$ 3.52	49	P<0.001	P<0.001	P<0.001

图27A



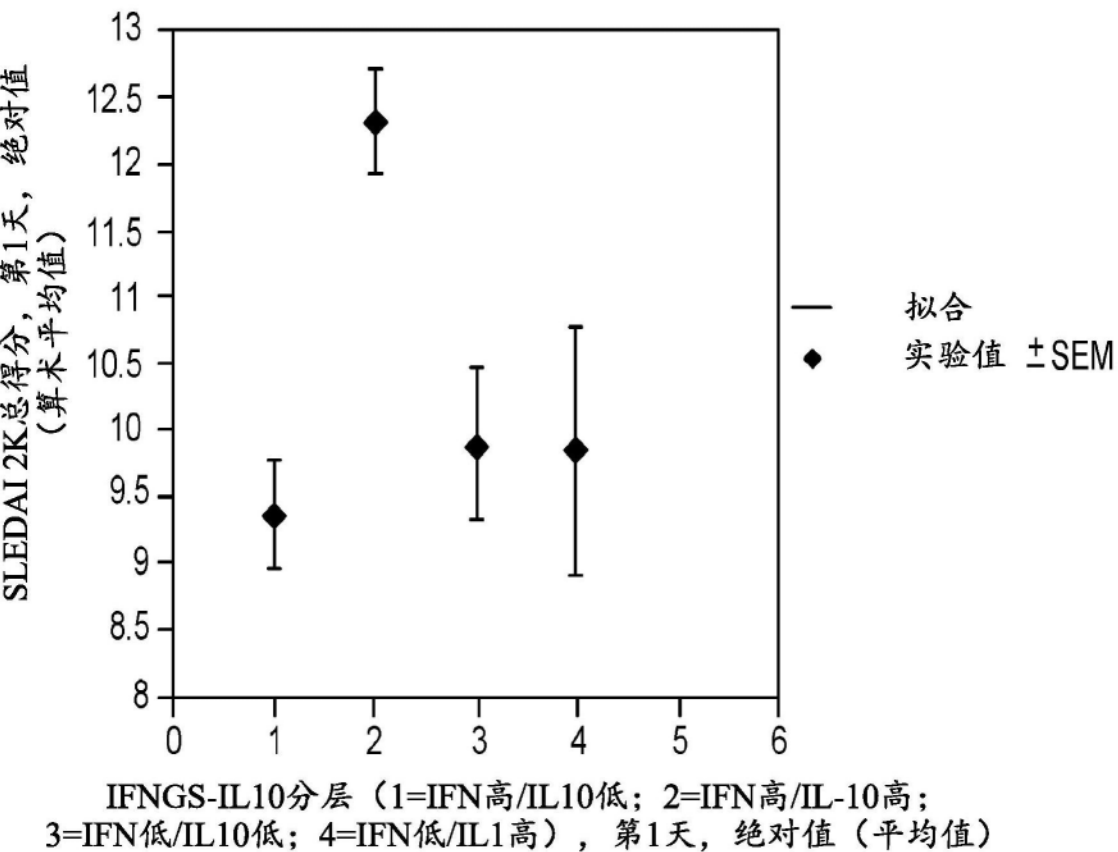
X 轴	IL-10; 新数据 (2018), 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
Y 轴	绝对中性粒细胞, 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
剂量	剂量0=Y; 剂量300=Y; 剂量1000=Y				
LLOQ	分数 $\leq$ LLOQ 包含在内				
	条件 (自动)	分数 N	统计数据 (P值, 学生检验)		
组 1	1.38>X	51	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	2.13>X $\geq$ 1.38	83	P<0.05		
组 3	3.52>X $\geq$ 2.13	66	...	P<0.05	
组 4	X $\geq$ 3.52	49	...	...	...

图27B



X 轴	IFNGS-IL10分层 (1=IFN高/IL10低; 2=IFN高/IL10高; 3=IFN低/IL10低; 4=IFN低/IL1高), 第1天, 绝对值 (平均值)				
Y 轴	抗DSDNA, 第1天, 绝对值 (几何平均值)				
剂量	剂量 0=Y; 剂量 300=Y; 剂量 1000=Y				
LLOQ	分数 $\leq$ LLOQ 包含在内				
	条件 (手动)	分数 N	统计数据 (P值, 学生检验)		
组 1	1.5>X	71	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	2.5>X $\geq$ 1.5	119	P<0.001		
组 3	3.5>X $\geq$ 2.5	49	...	P<0.001	
组 4	X $\geq$ 3.5	11	...	...	...

图28



X 轴	IFNGS-IL10分层 (1=IFN高/IL10低; 2=IFN高/IL10高; 3=IFN低/IL10低; 4=IFN低/IL1高), 第1天, 绝对值 (平均值)				
Y 轴	SLEDAI 2K总得分, 第1天, 绝对值 (算术平均值)				
剂量	剂量 0=Y;剂量 300=Y;剂量 1000=Y				
LLOQ	分数 <= LLOQ 包含在内				
	条件 (手动)	分数 N	统计数据 (P值, 学生检验)		
组 1	1.5>X	71	相比于组 1	相比于组 2	相比于组 3
组 2	2.5>X>=1.5	120	P<0.001		
组 3	3.5>X>=2.5	51	...	P<0.001	
组 4	X>=3.5	12	...	...	...

图29

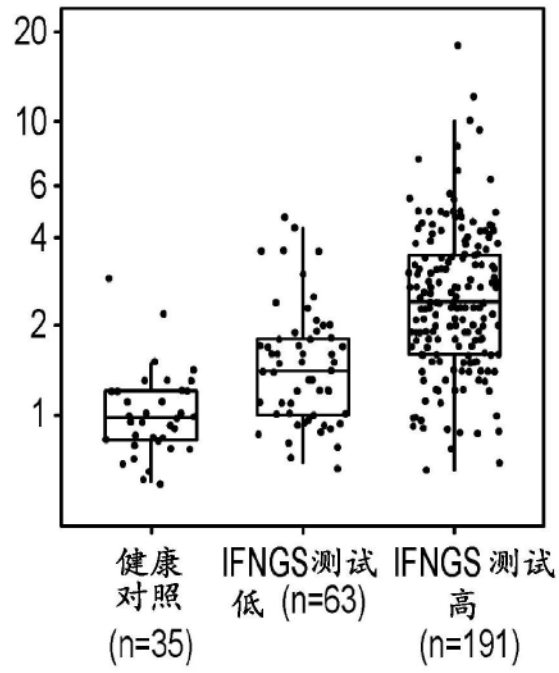


图30A

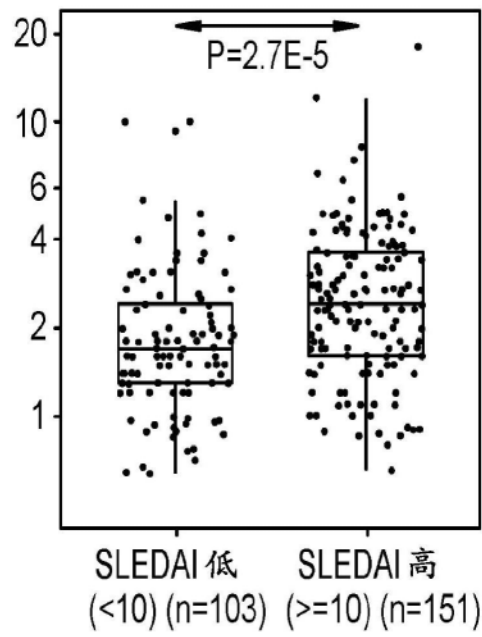


图30B

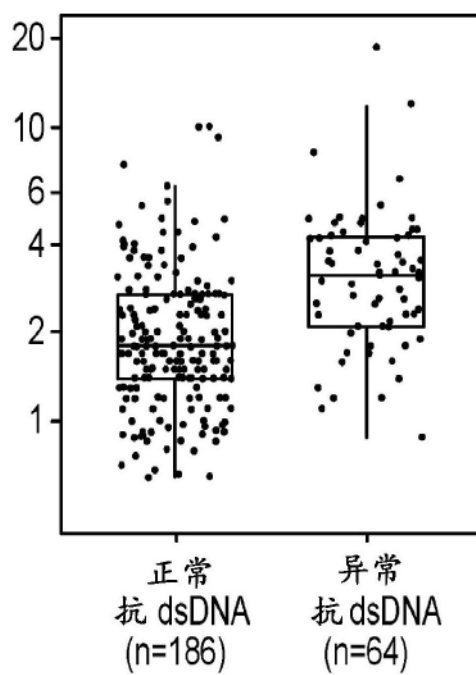


图30C

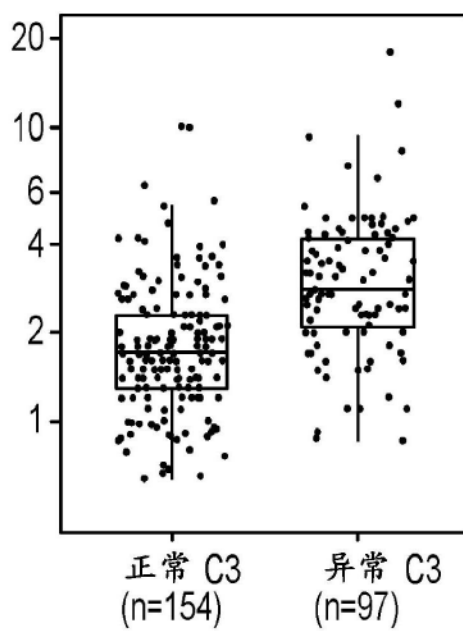


图30D

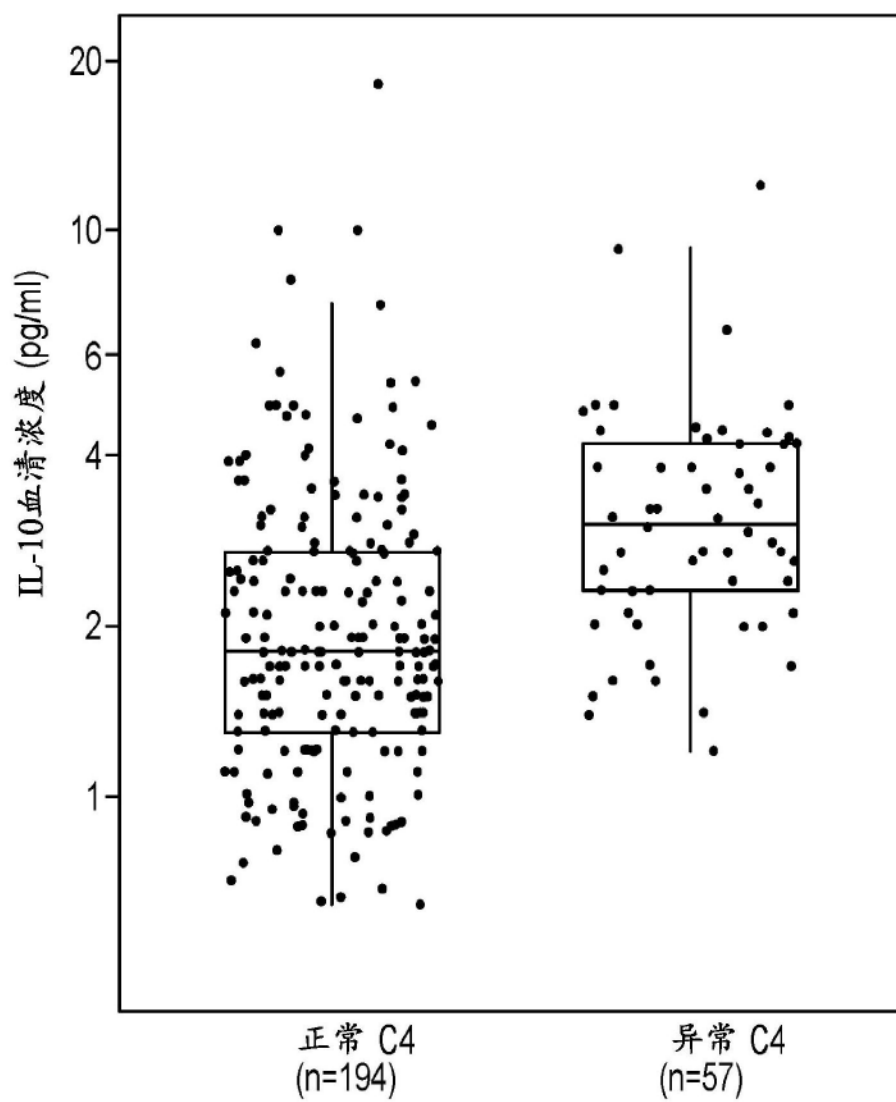


图31

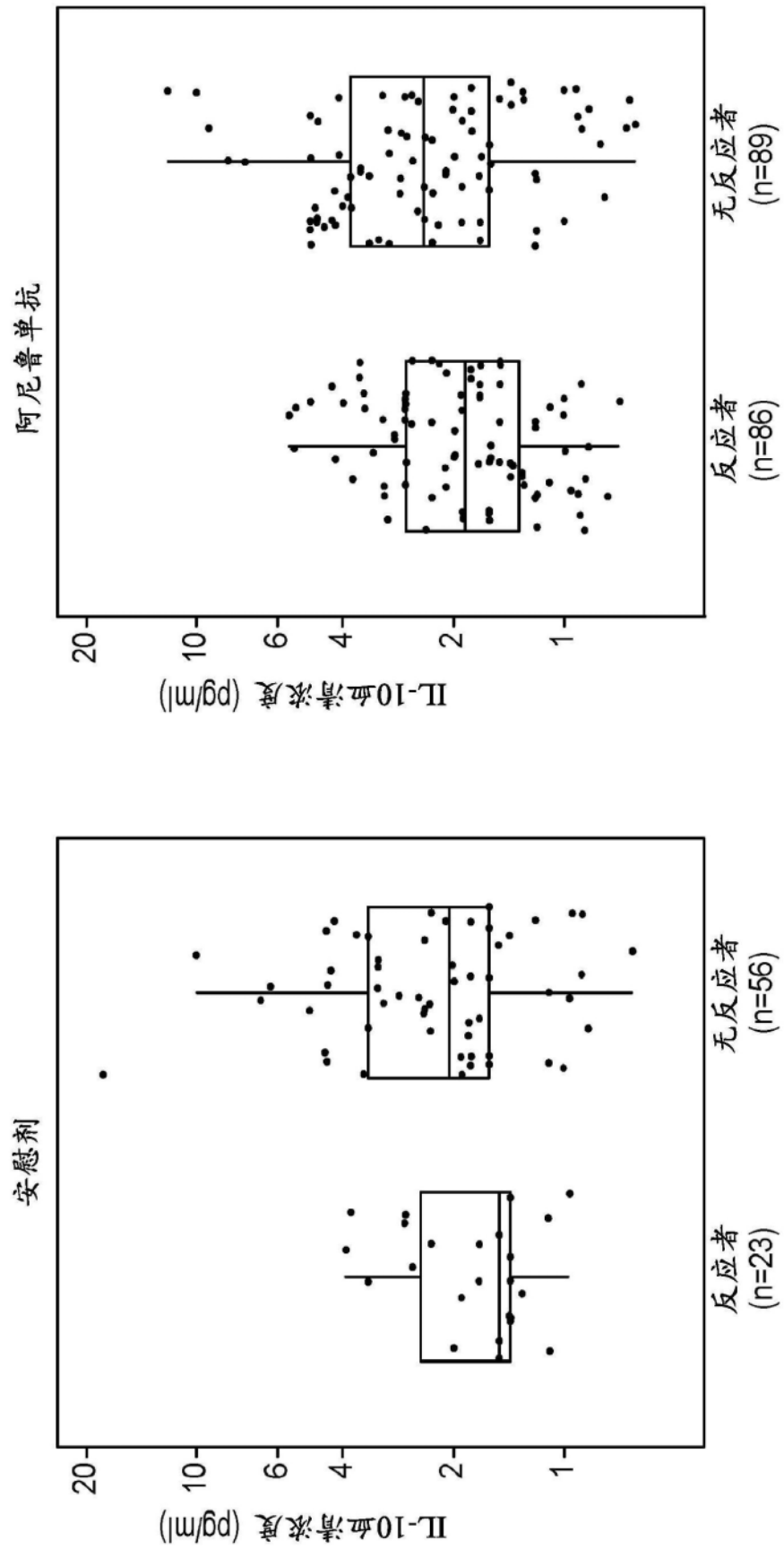


图32

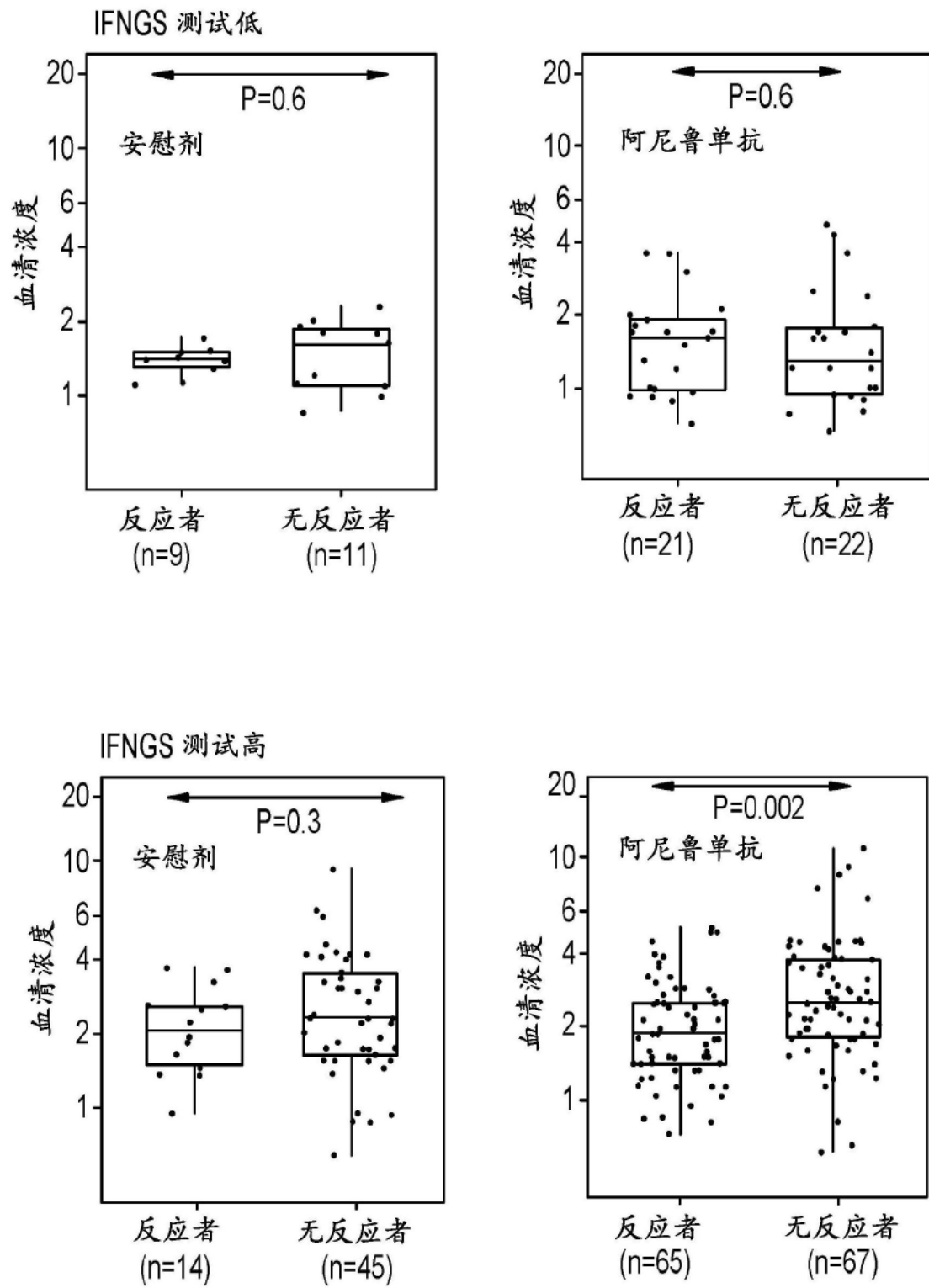


图33

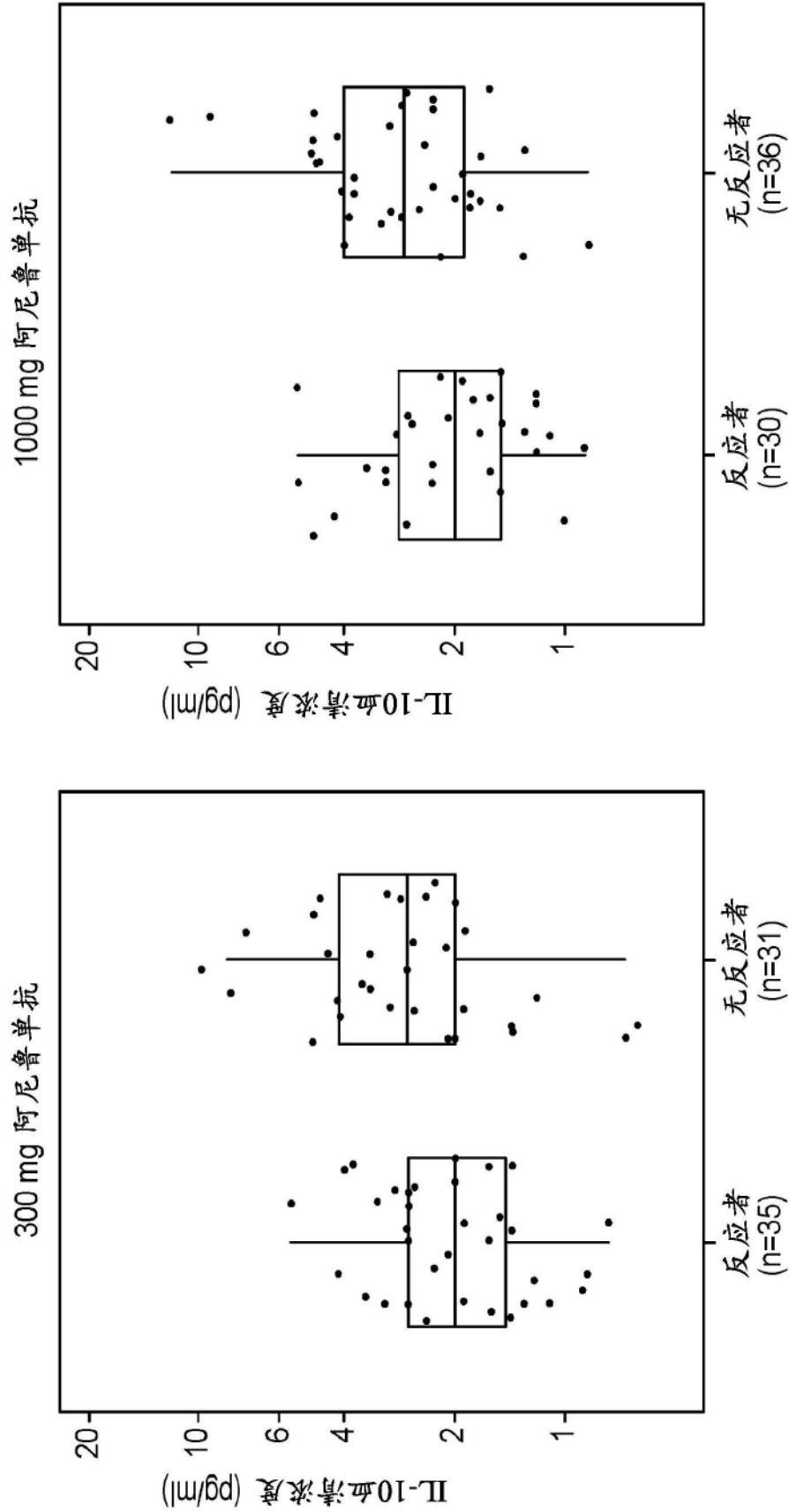


图34

		Pbo	300 mg Ani	300 mg 相比于 Pbo		1000 mg Ani	1000 mg 相比于 Pbo	
				OR	p		OR	p
IFNGS 测试高	IL10 低	6/23 (26.1%)	16/23 (69.6%)	6.48	0.004	15/25 (60%)	4.25	0.02
	IL10 高	8/36 (22.2%)	19/43 (44.2%)	2.77	0.04	15/41 (36.6%)	2	0.2
IFNGS 测试低		11/26 (42.3%)	12/24 (50%)	1.36	0.6	10/26 (38.5%)	0.85	0.5

图35A

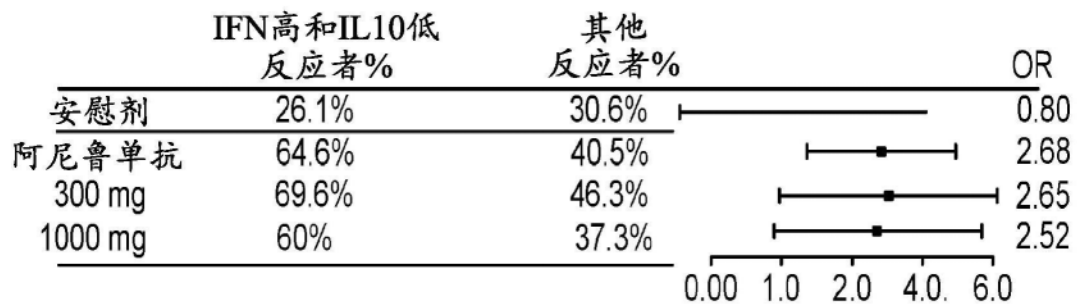


图35B

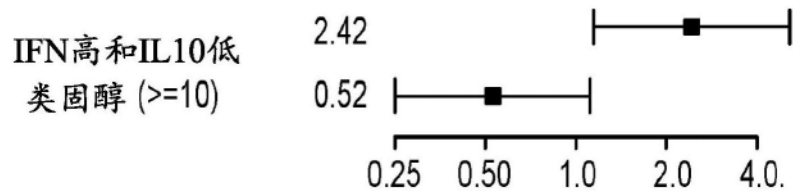


图35C

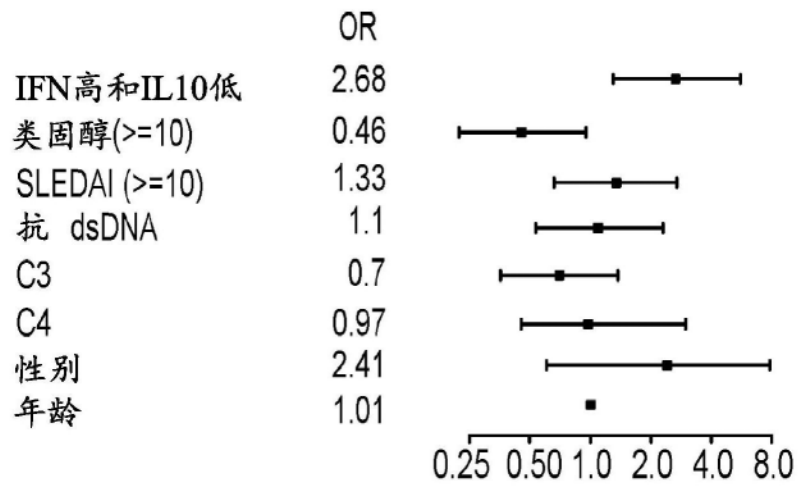


图35D

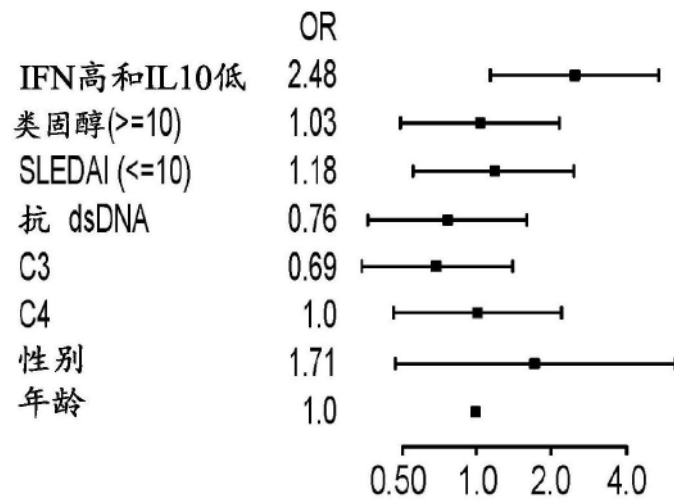


图35E

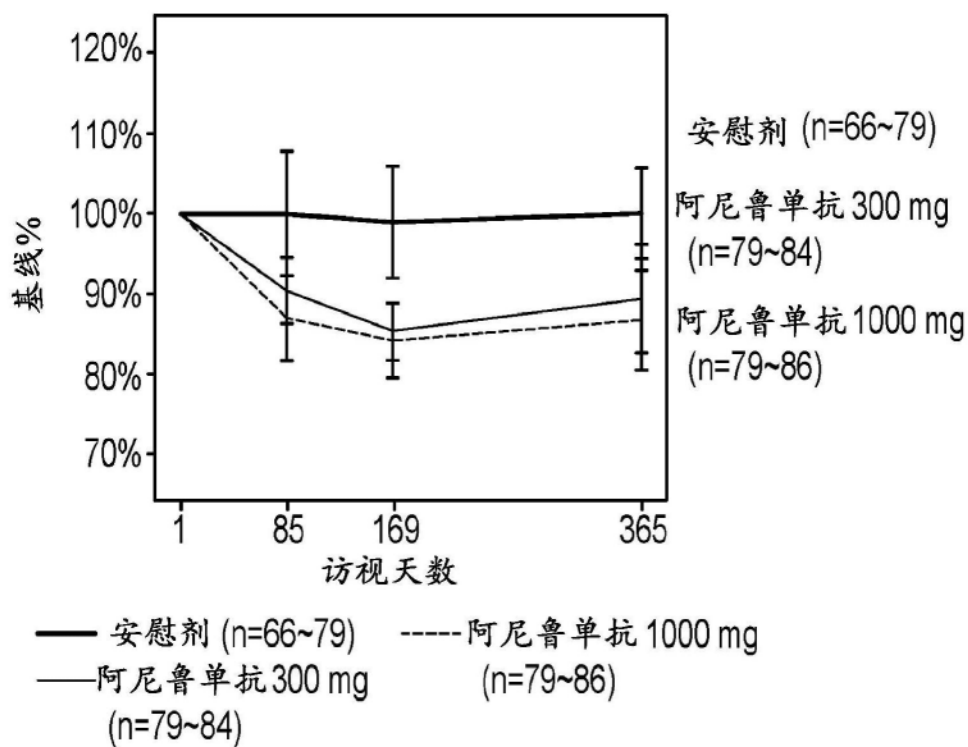


图36

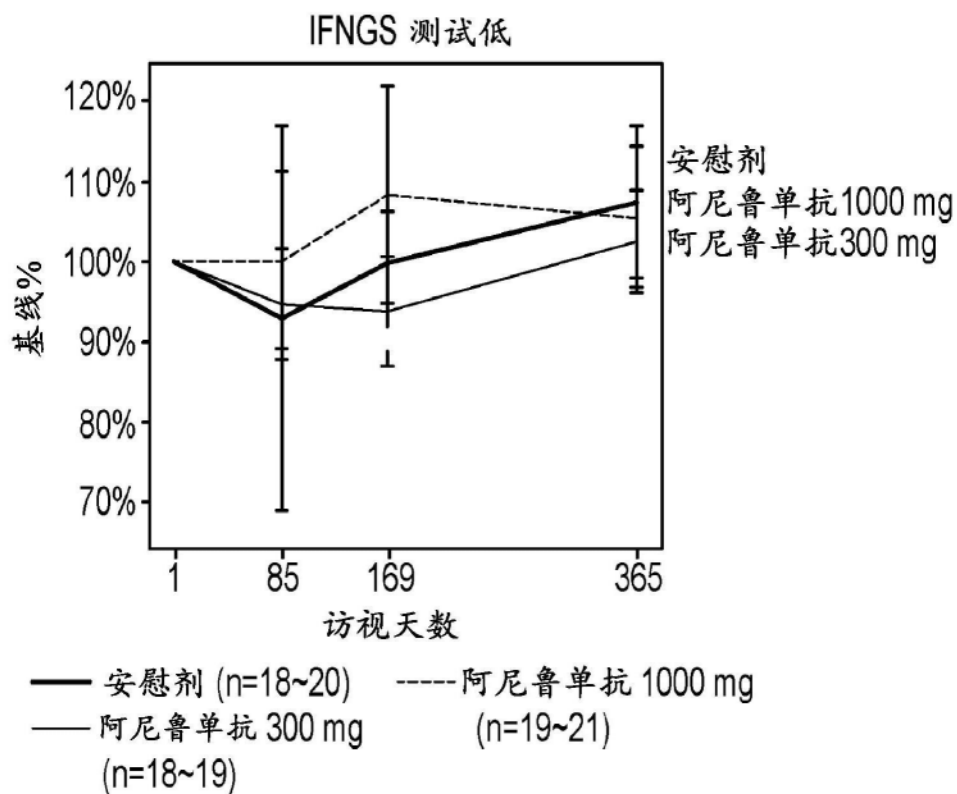


图37A

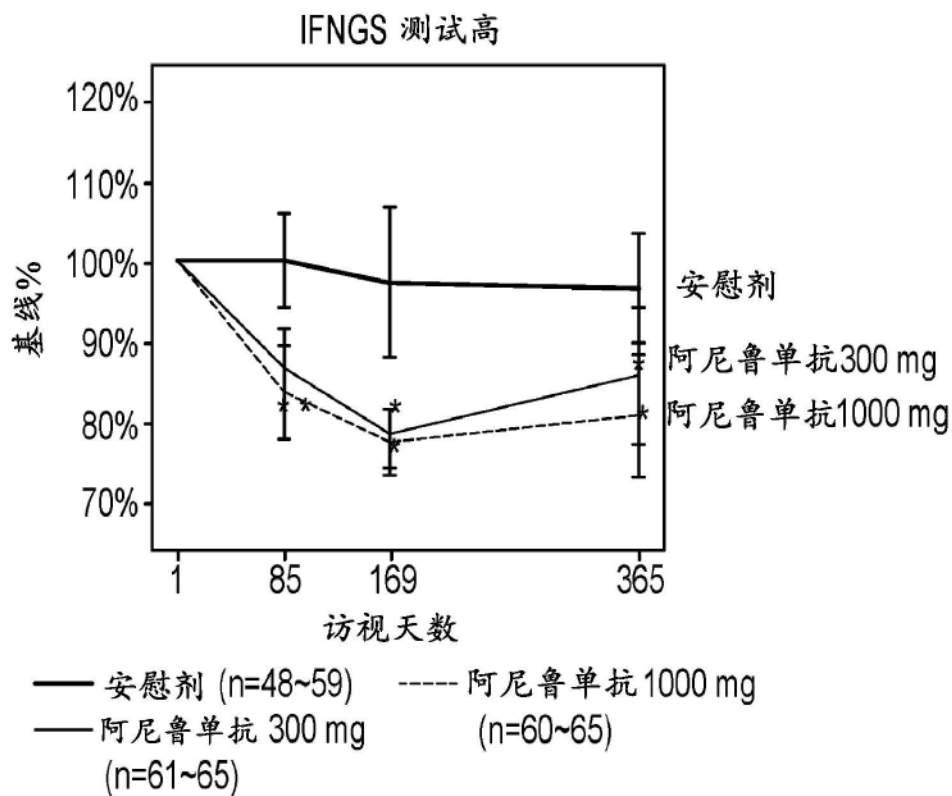


图37B

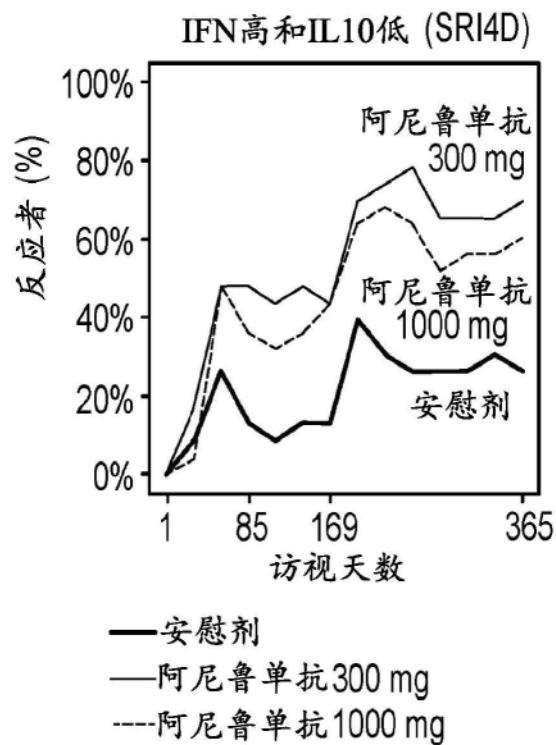


图38A

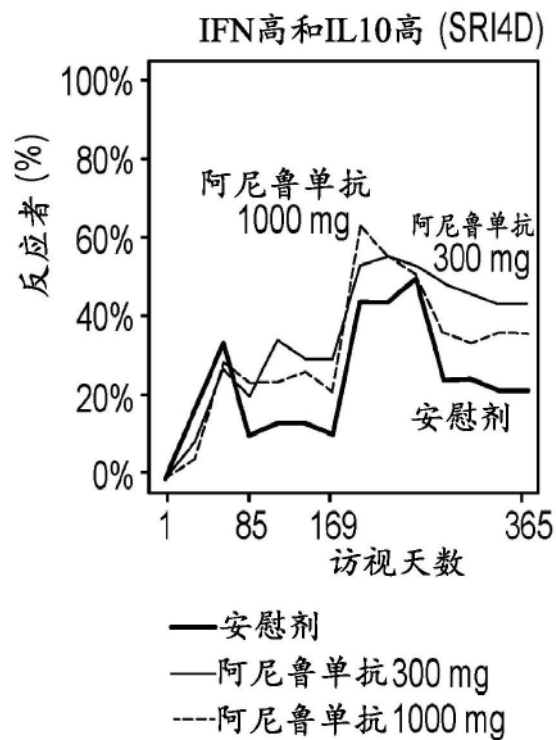


图38B

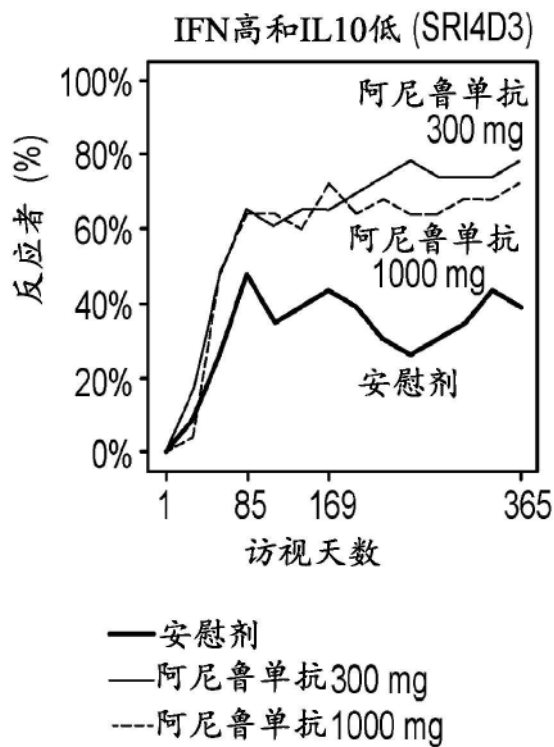


图38C

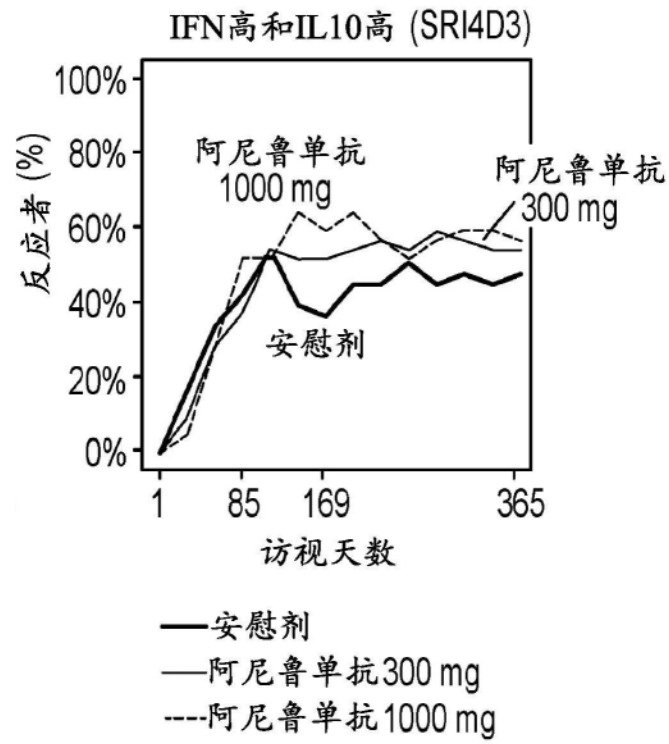
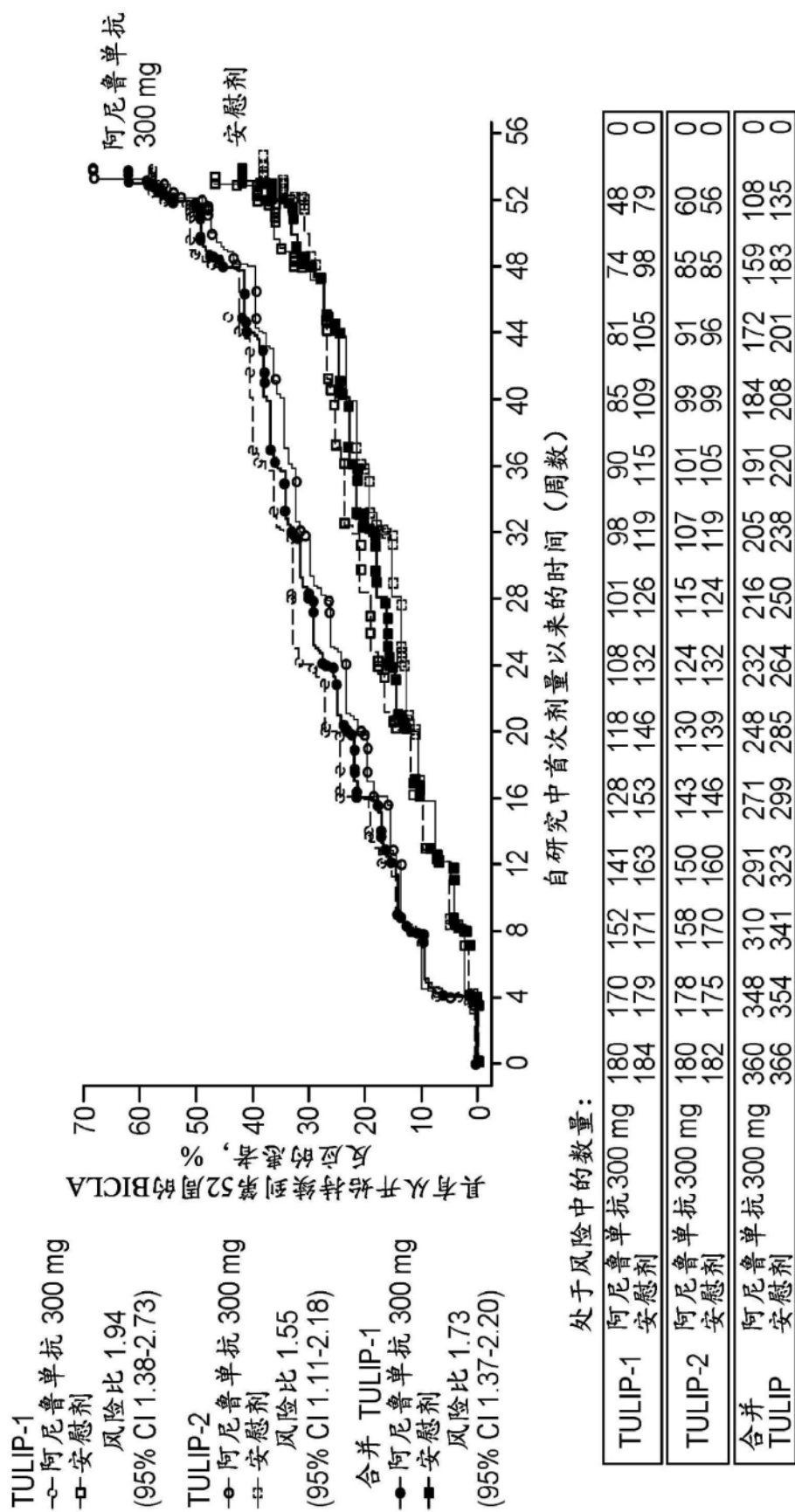


图38D



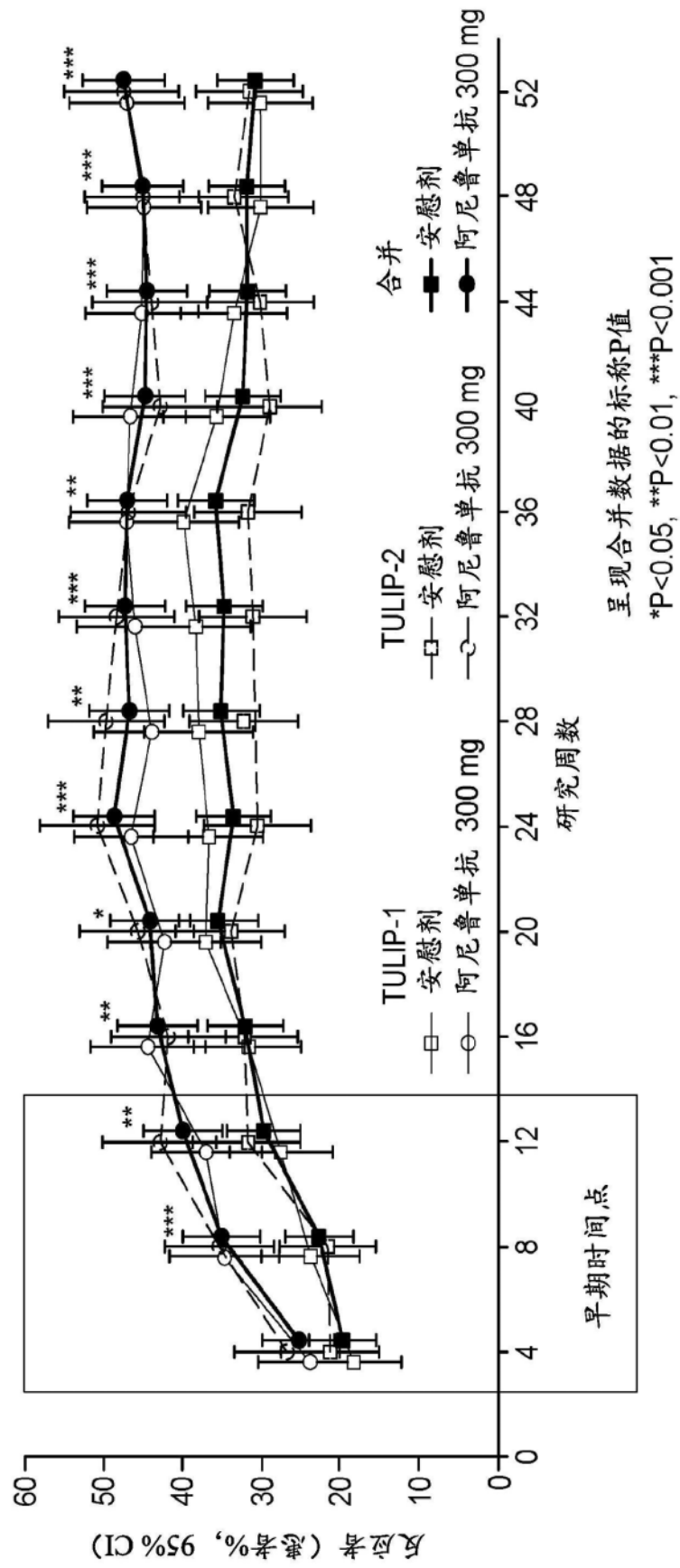


图40

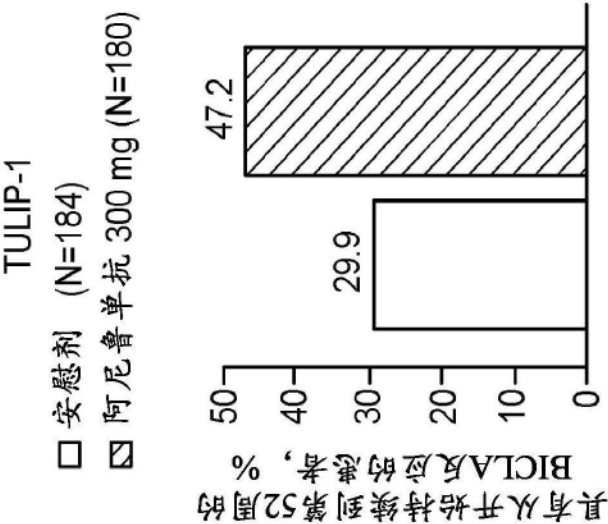


图41A

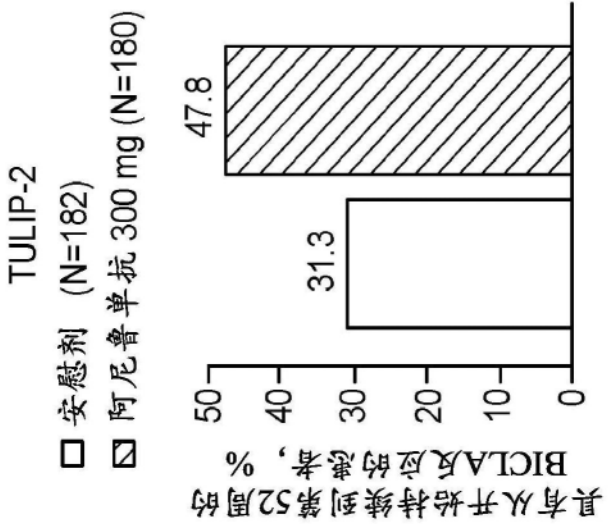


图41B

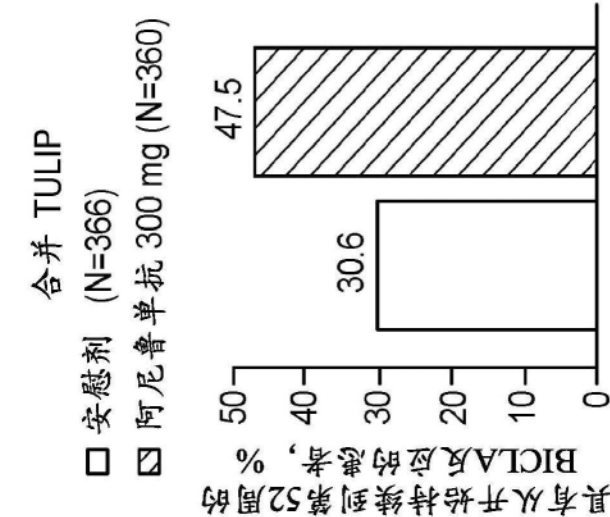


图41C

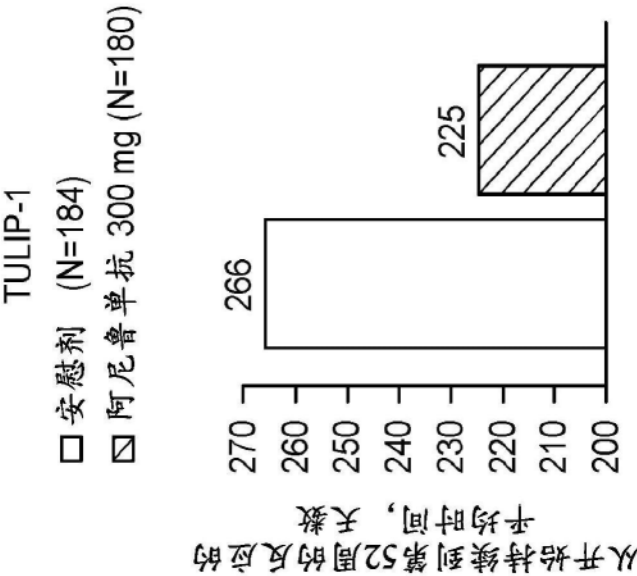


图41D

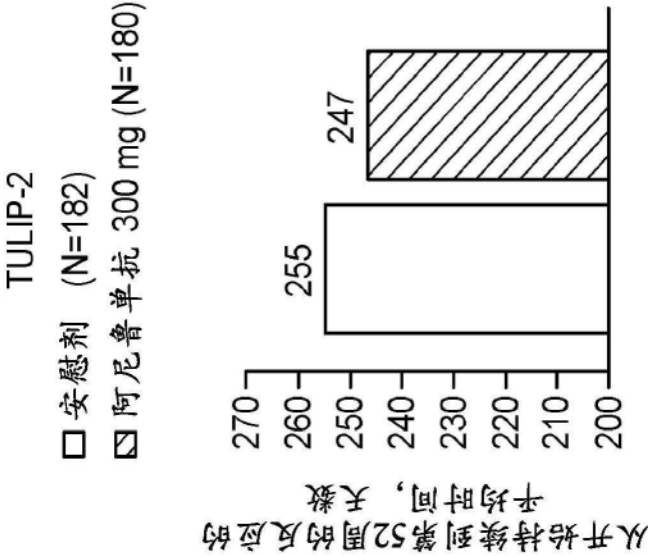


图41E

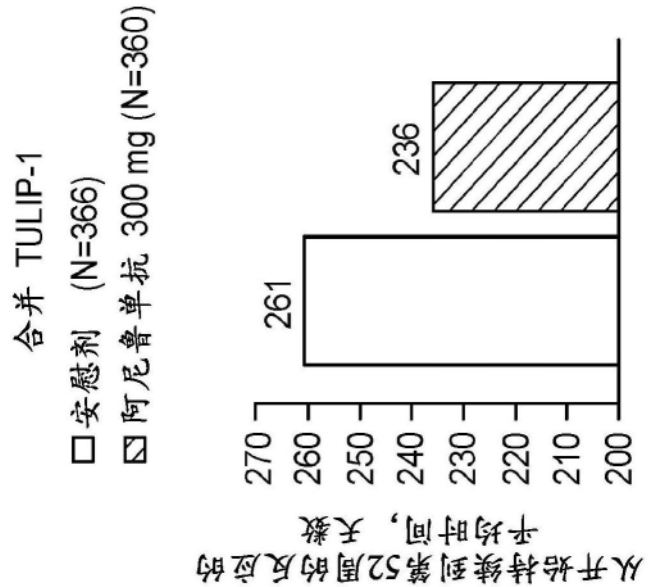


图41F

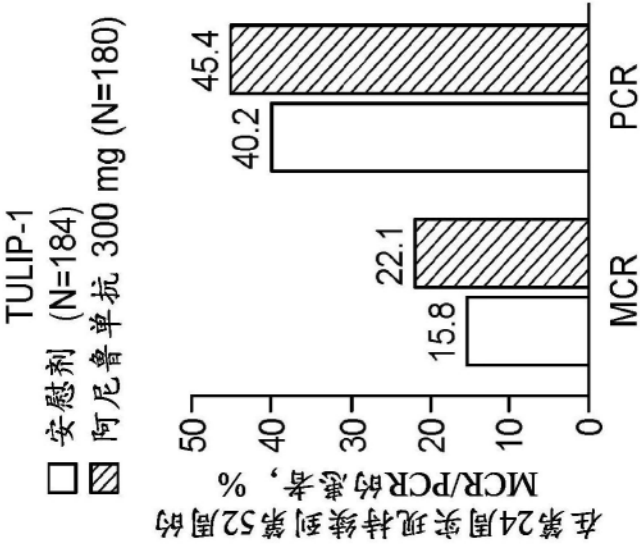


图42A

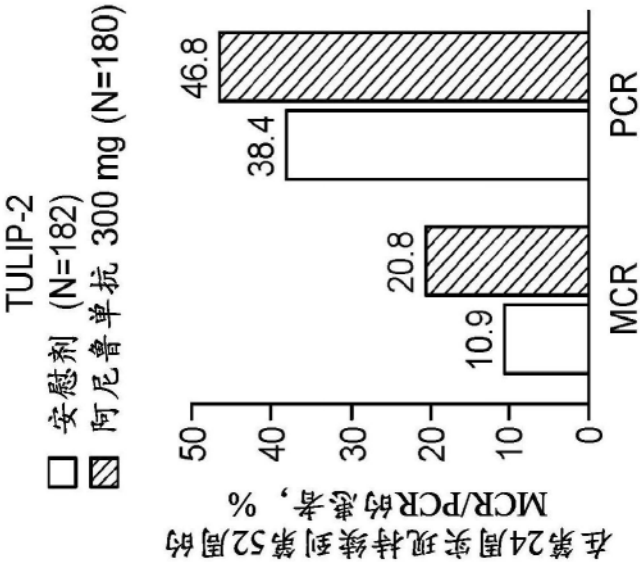


图42B

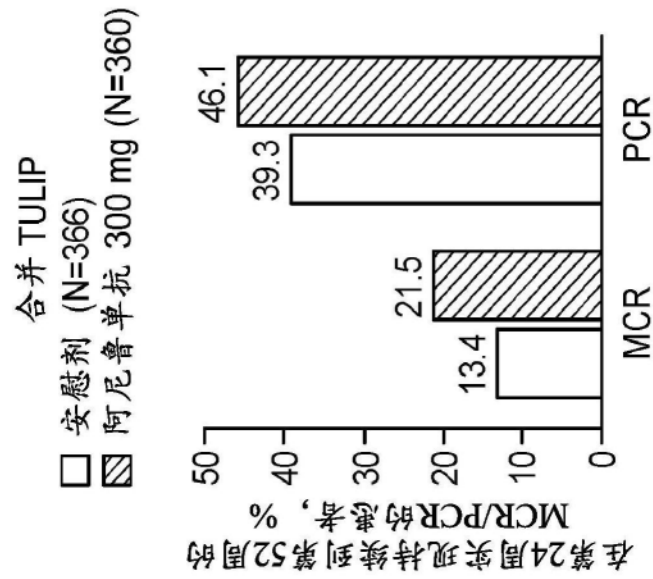


图42C

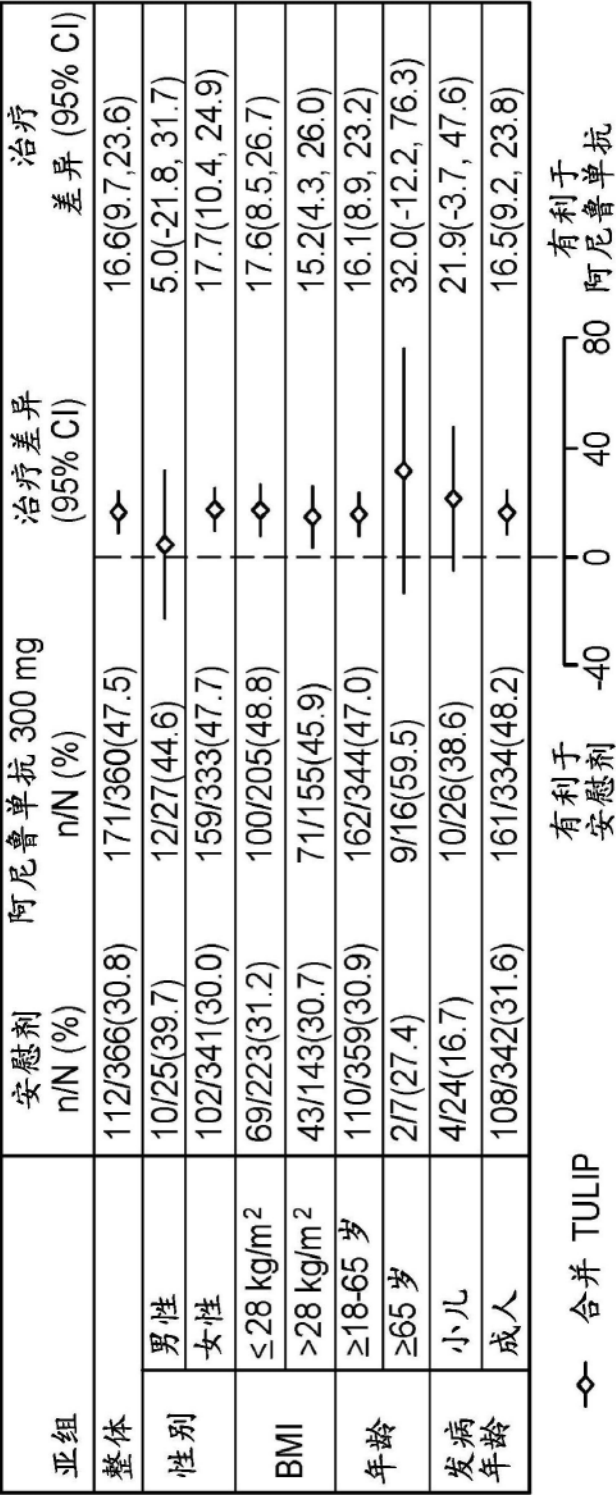


图43A

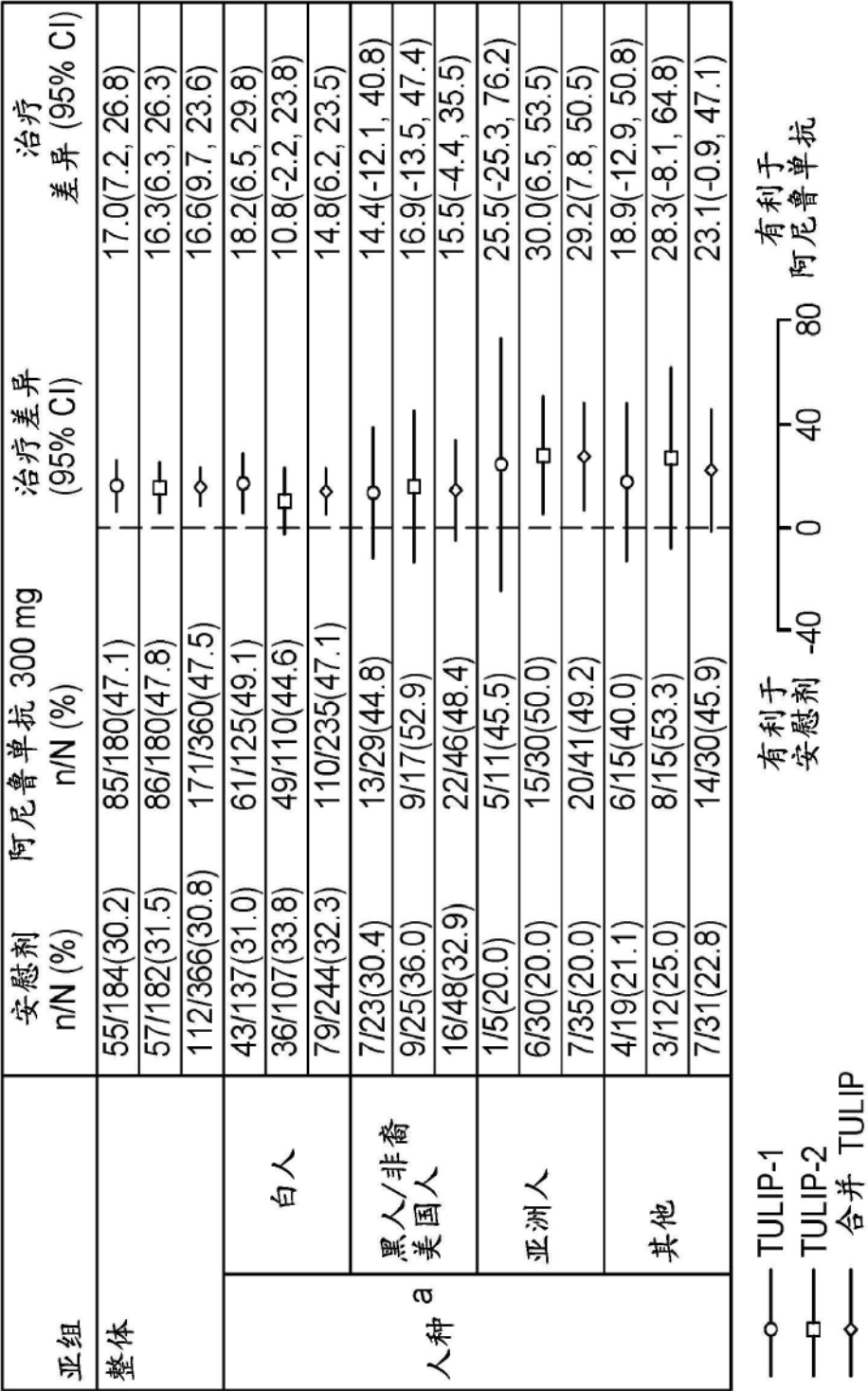


图43B

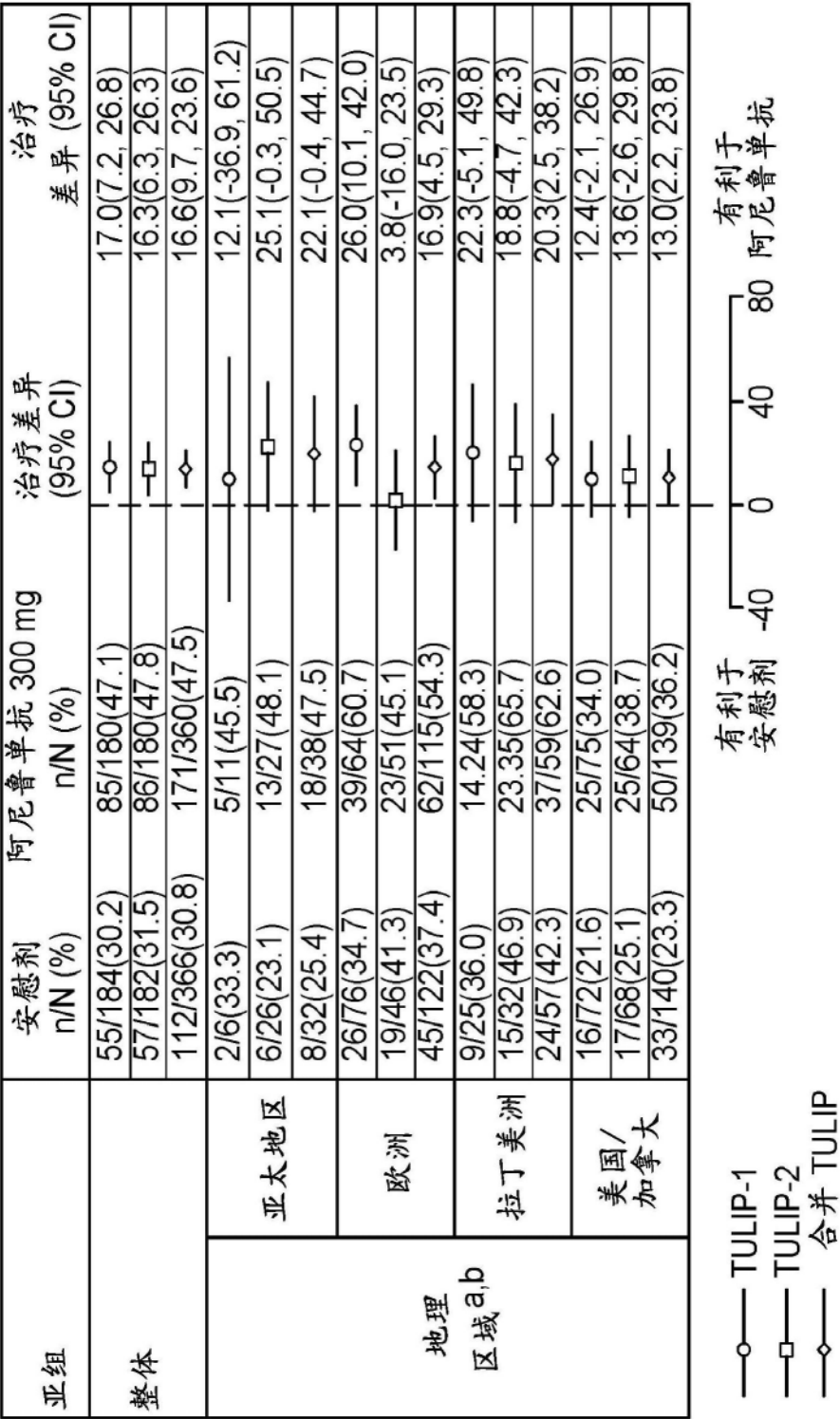


图43C

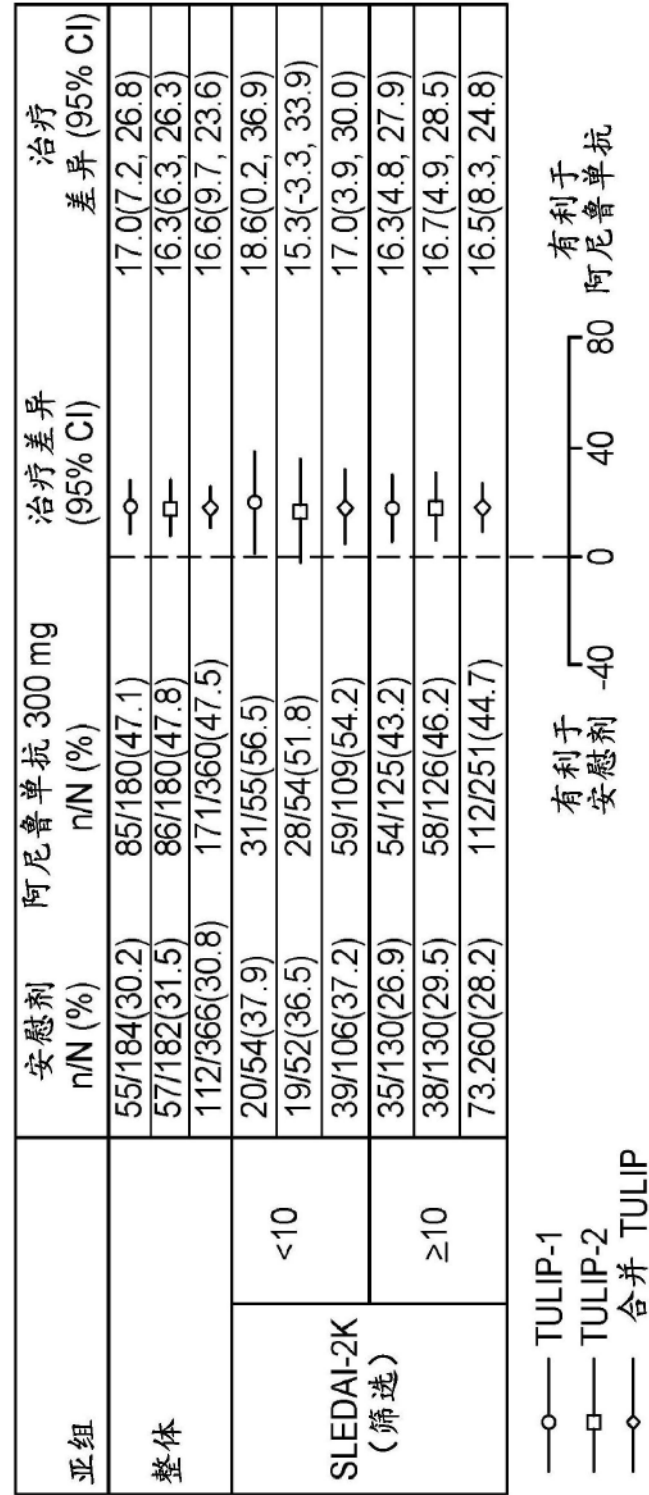


图44

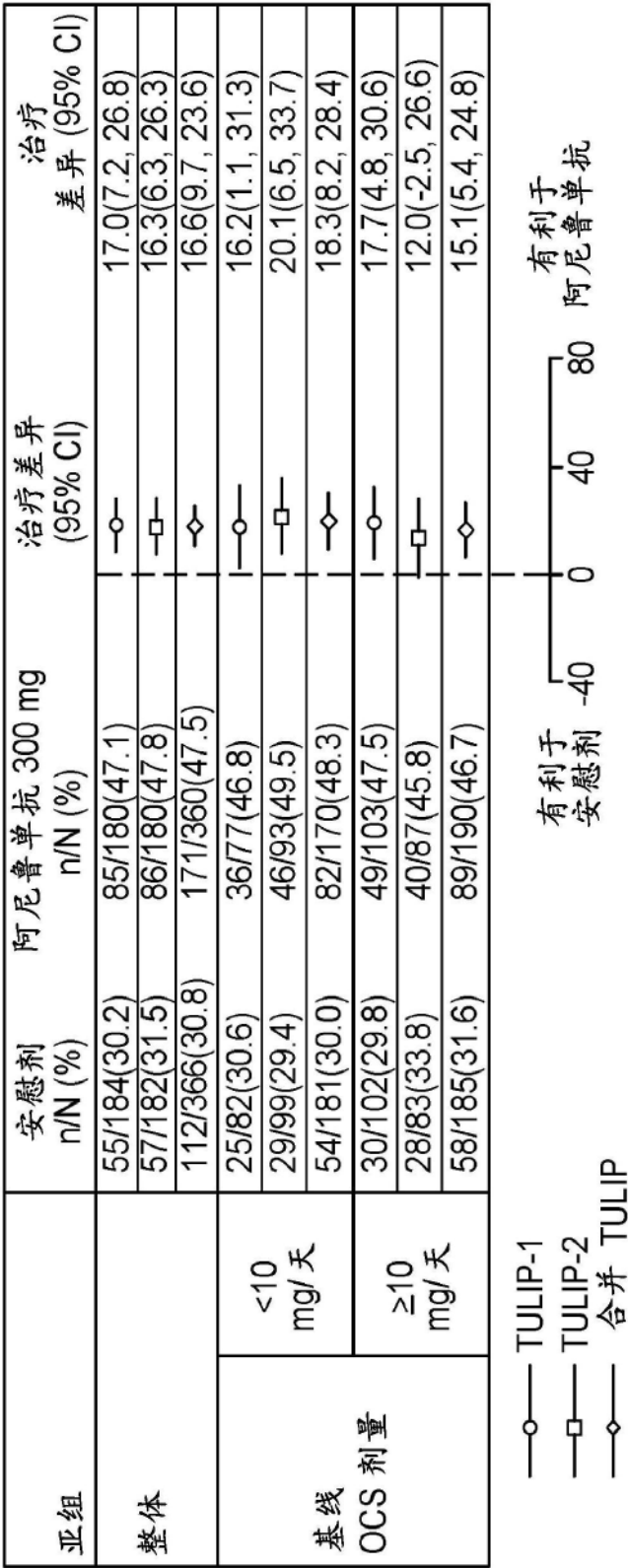


图45

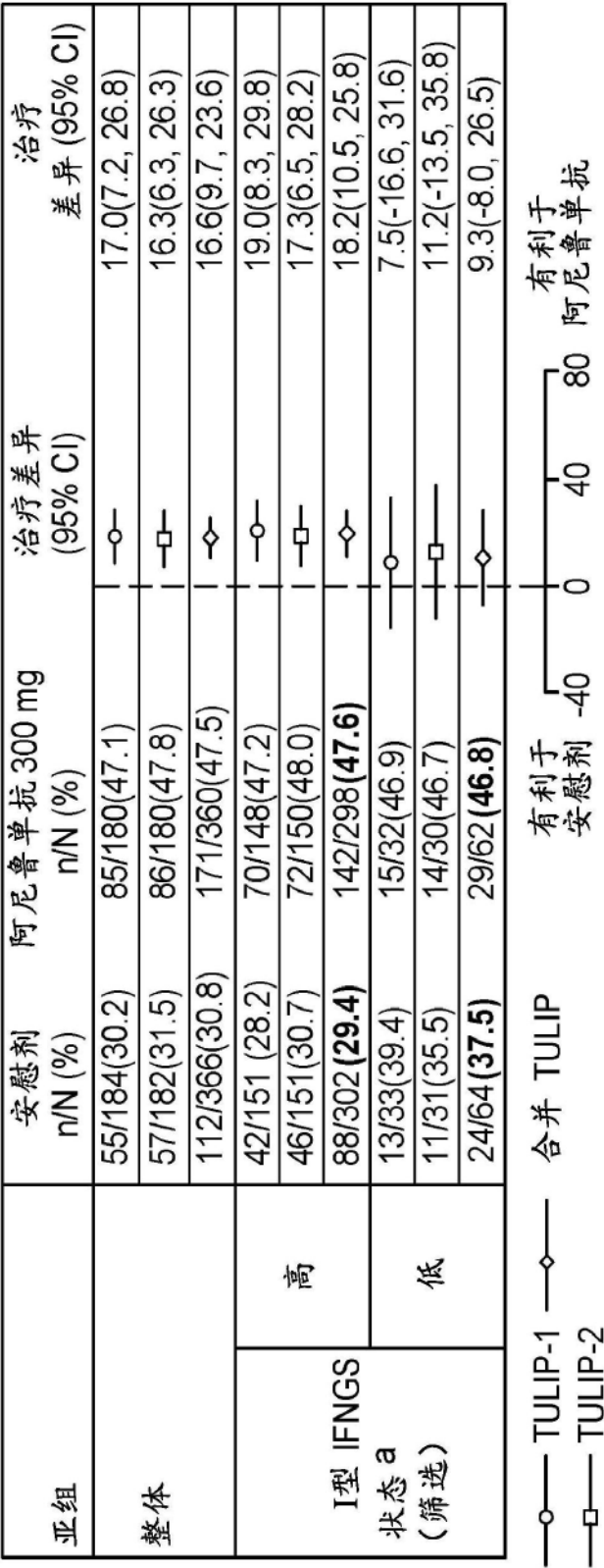


图46A

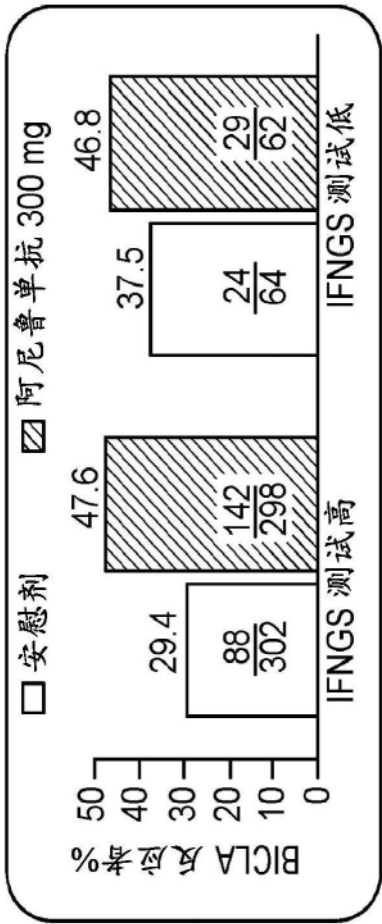


图46B

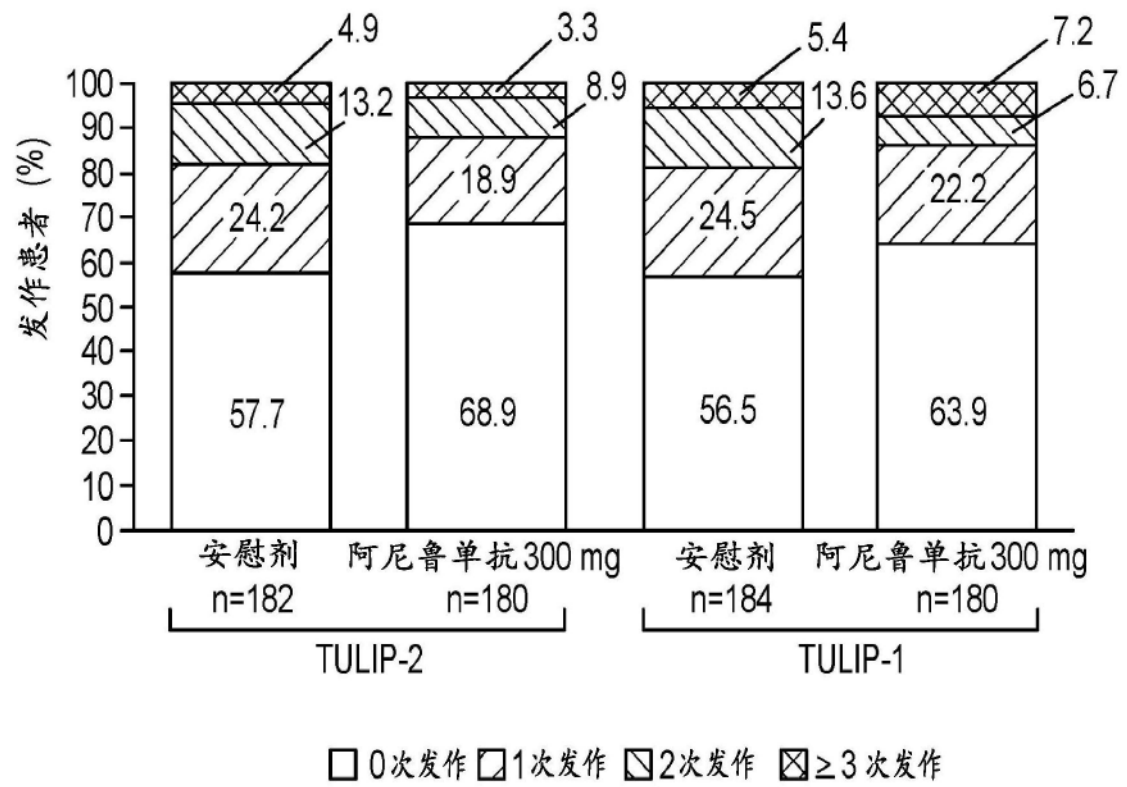


图47

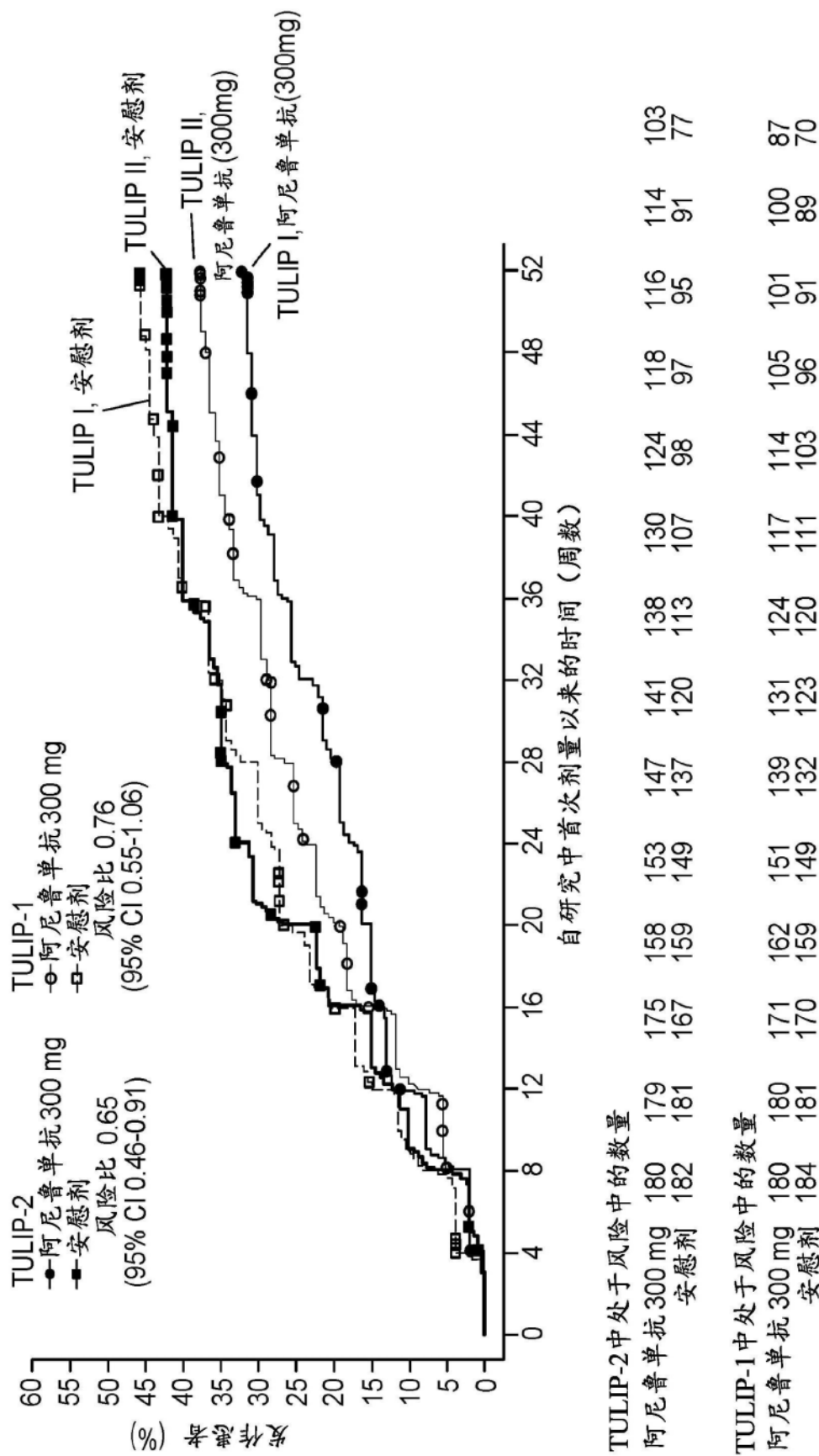


图48

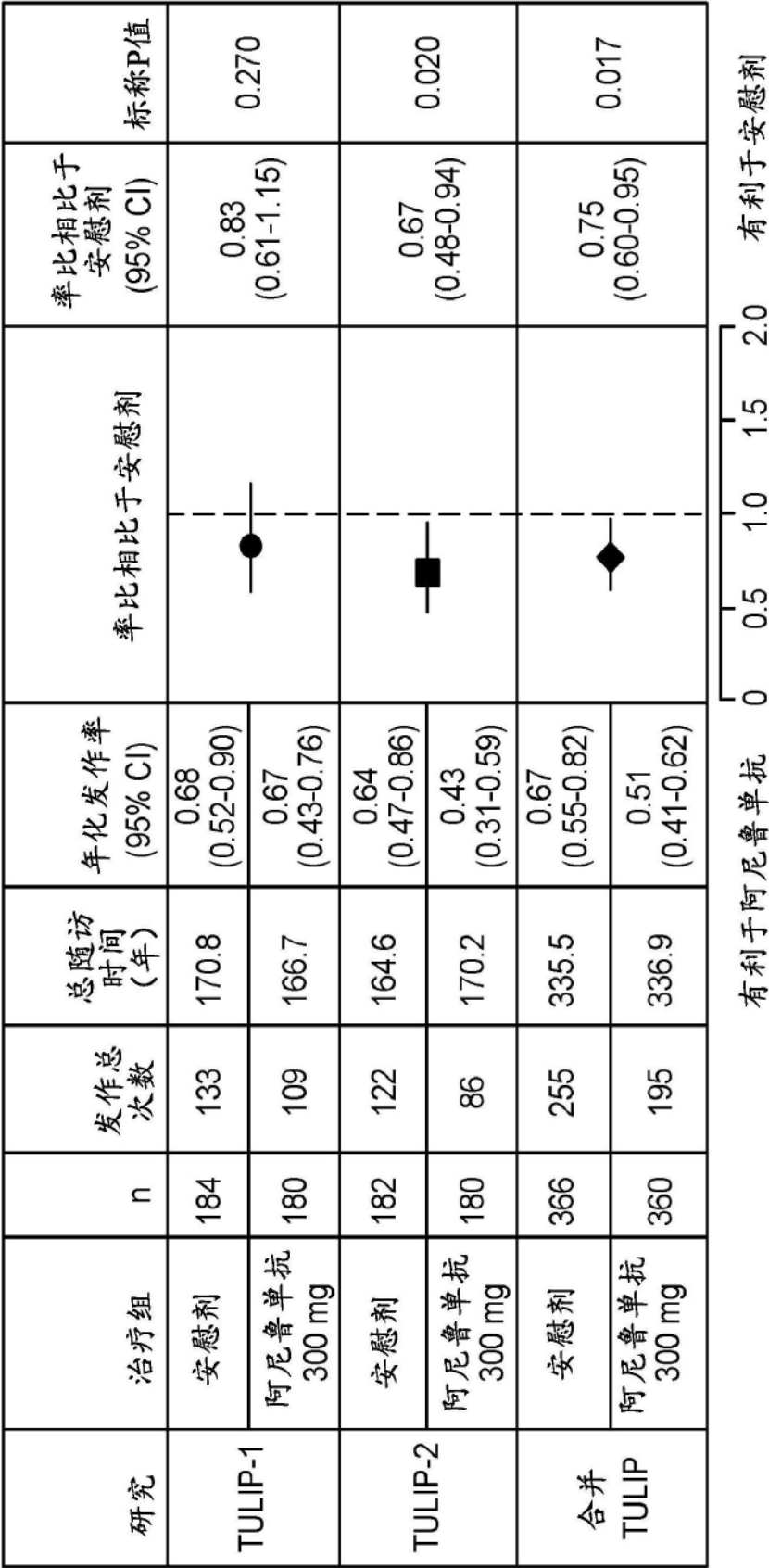


图49

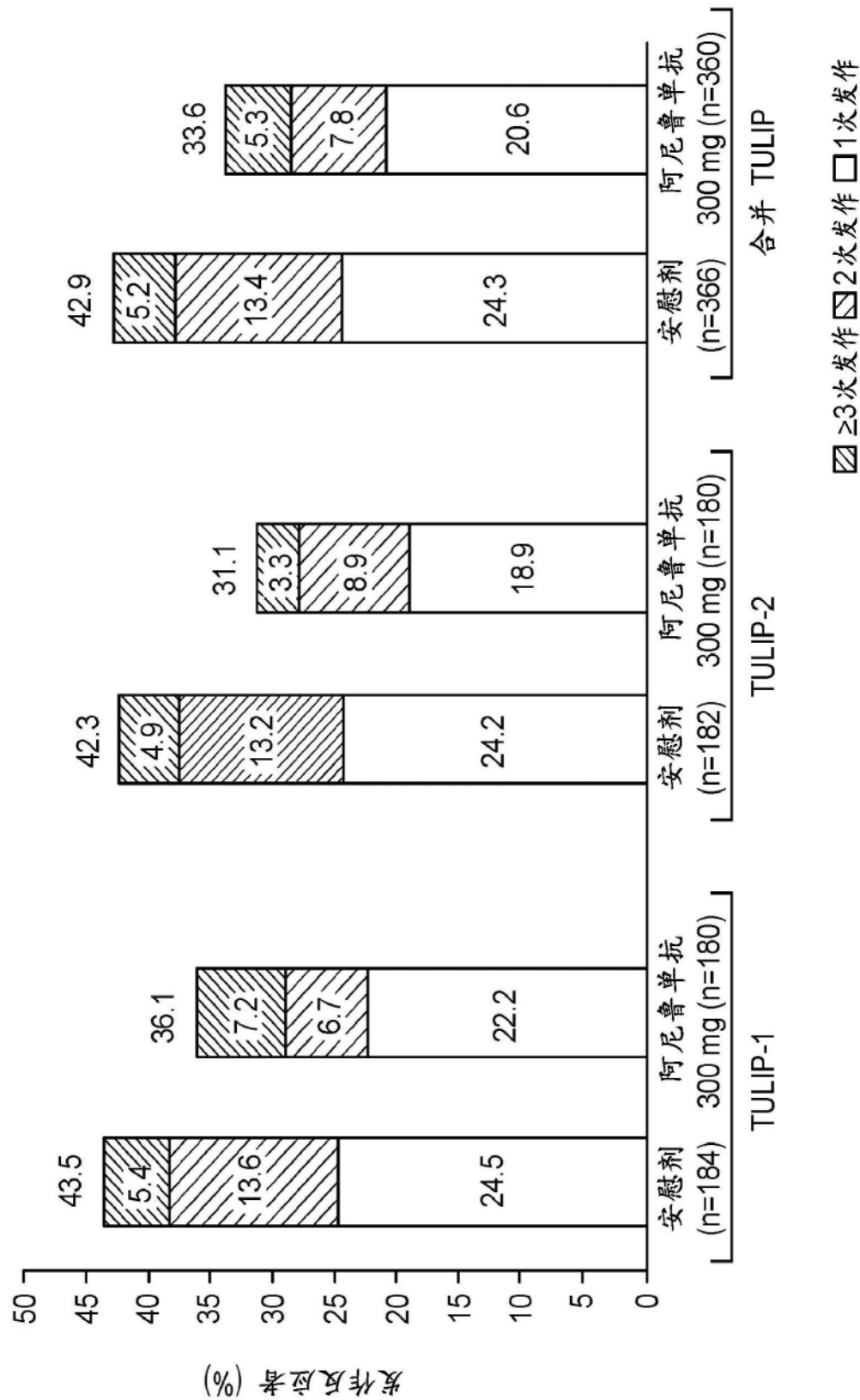


图50

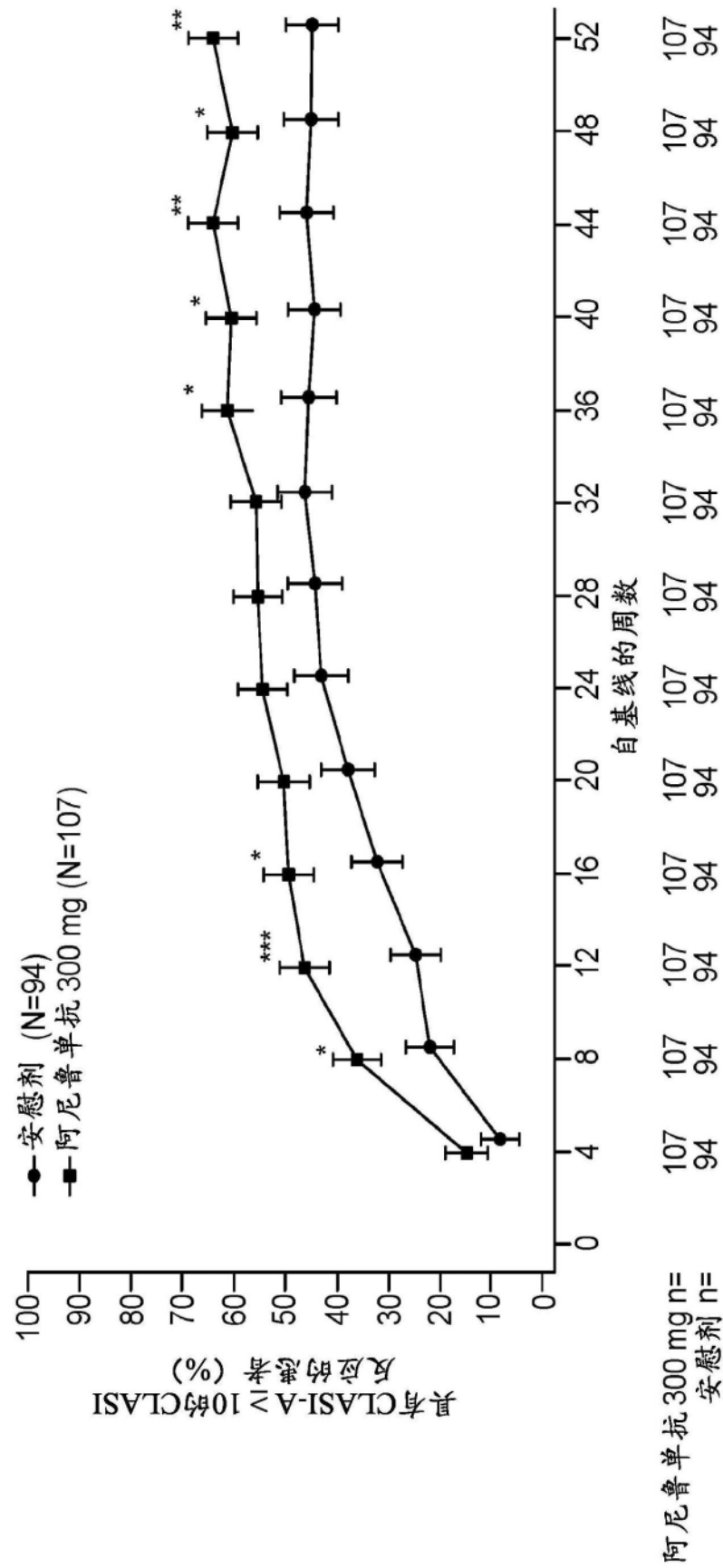


图51

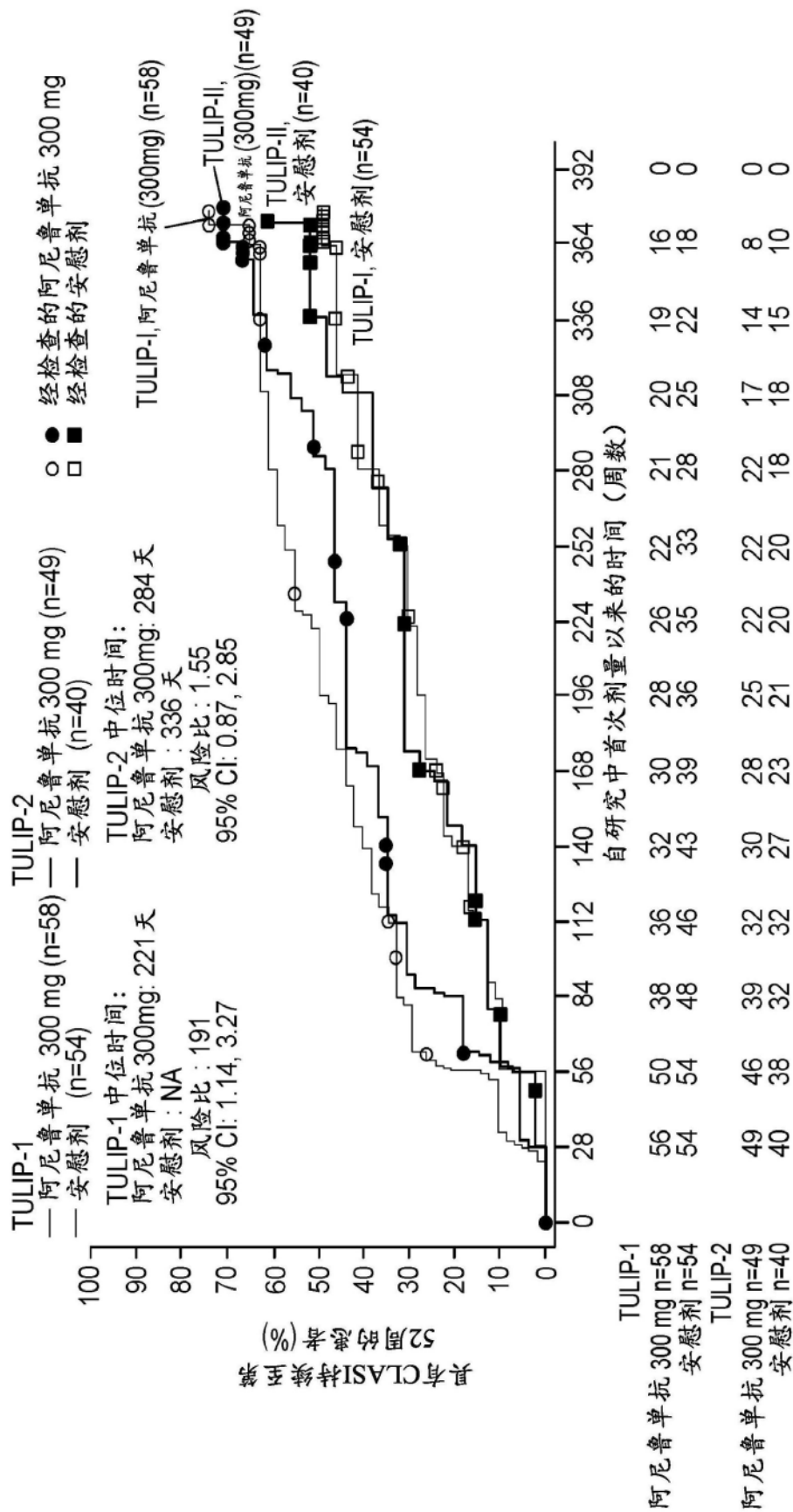
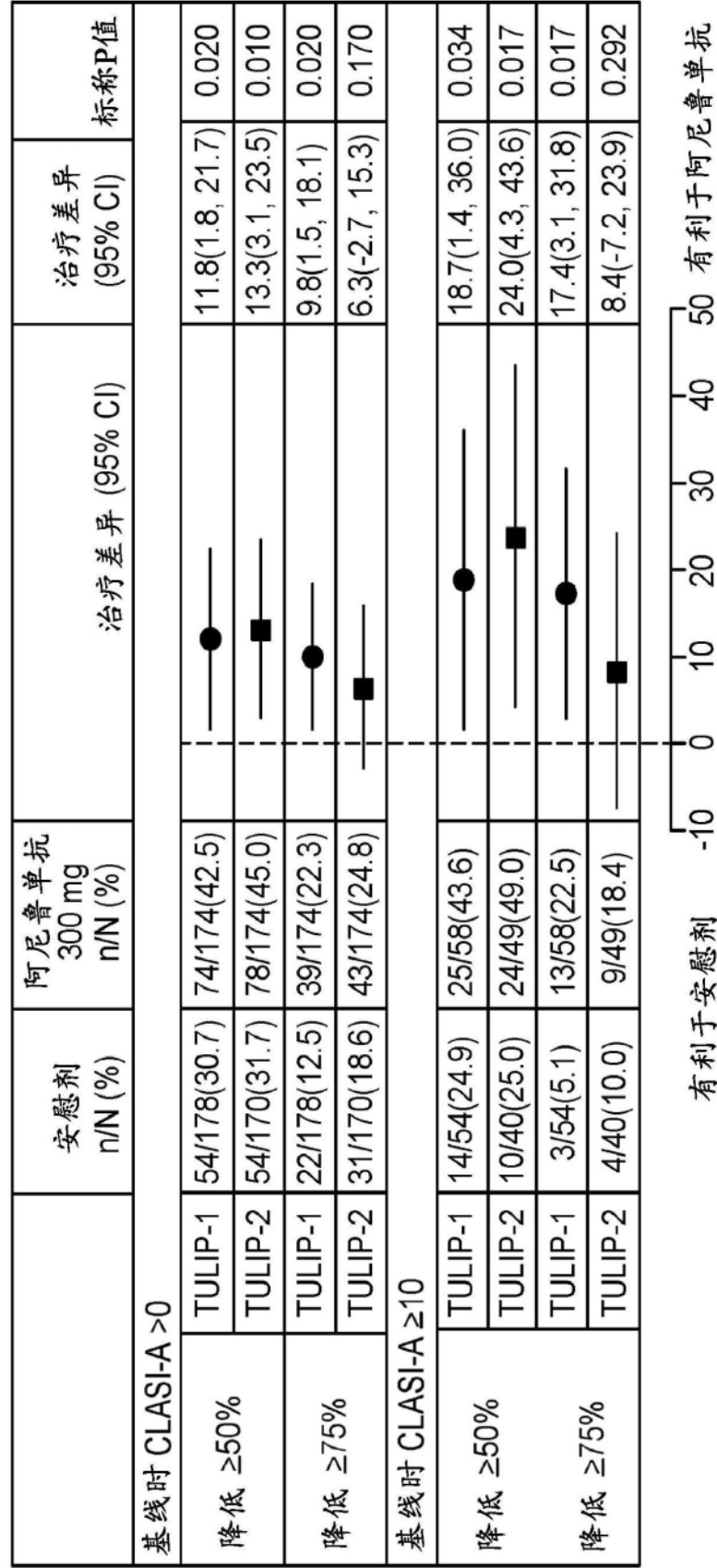


图52



CLASI, 皮肤红斑狼疮疾病面积和严重程度指数; CLASI-A, CLASI活动性得分。
基线被定义为在随机化和第1天施用研究产品剂量前的最后一次测量。
使用分层的Cochran-Mantel-Haenszel方法计算估计值差异和相关95%CI。
呈现的标称P值是基于该Cochran-Mantel-Haenszel模型。

图53

145

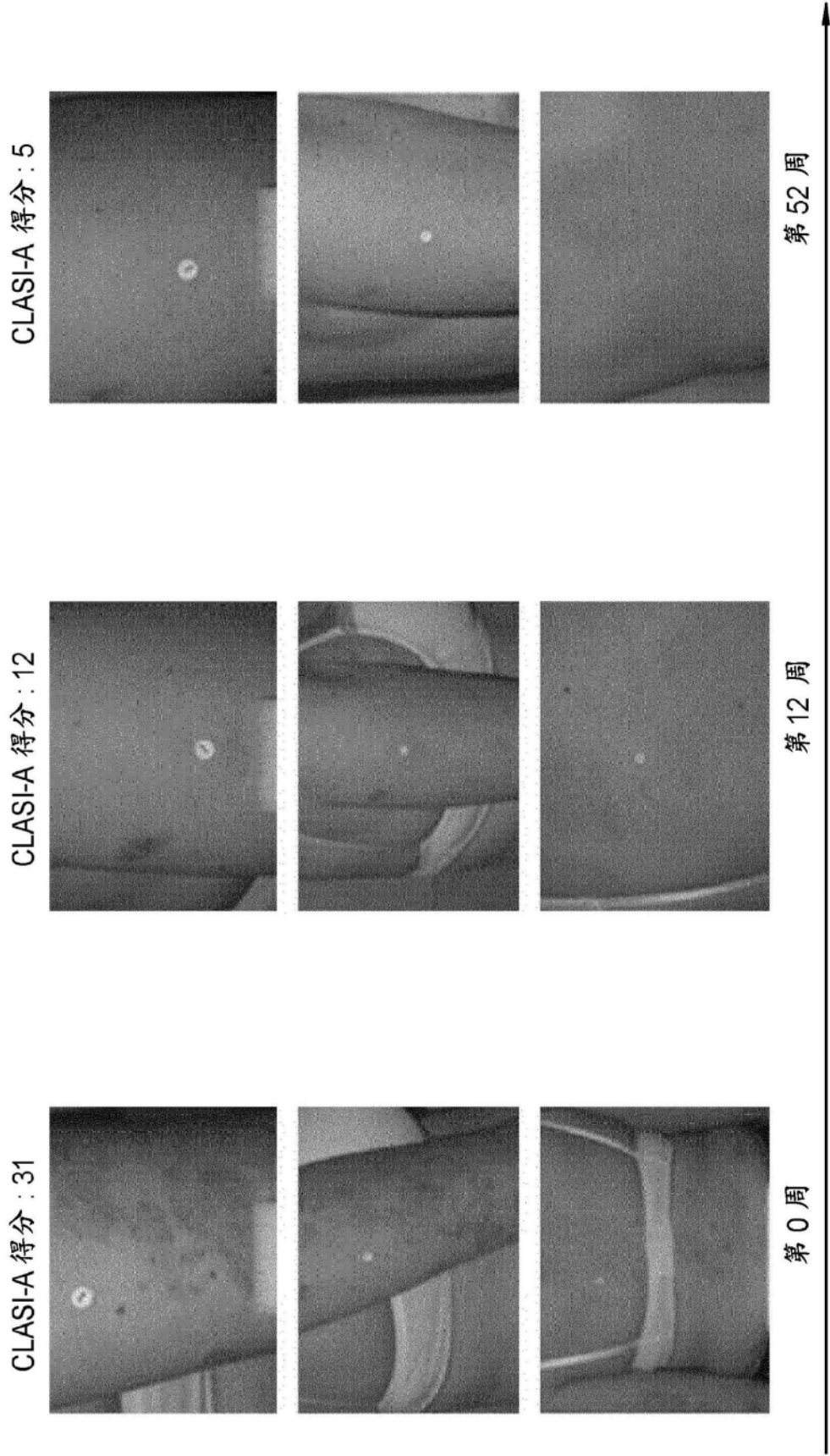


图54

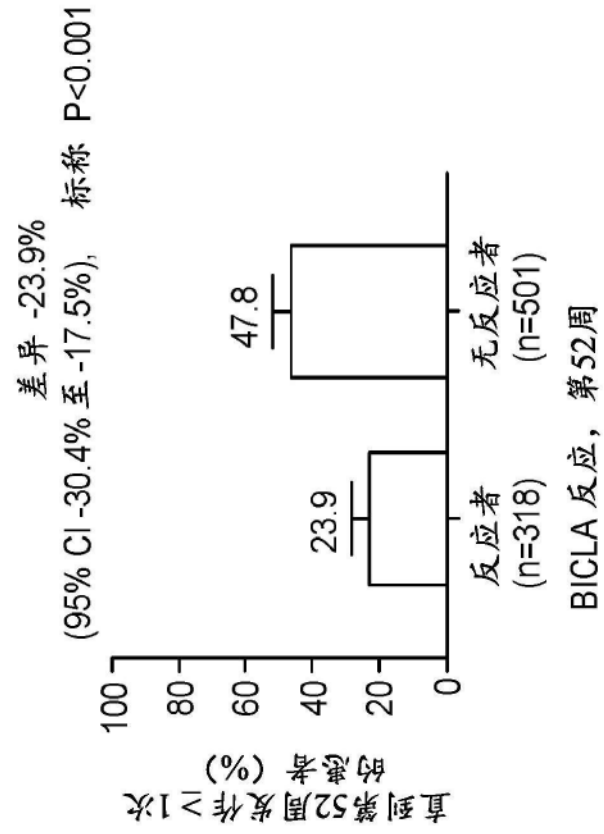


图55A

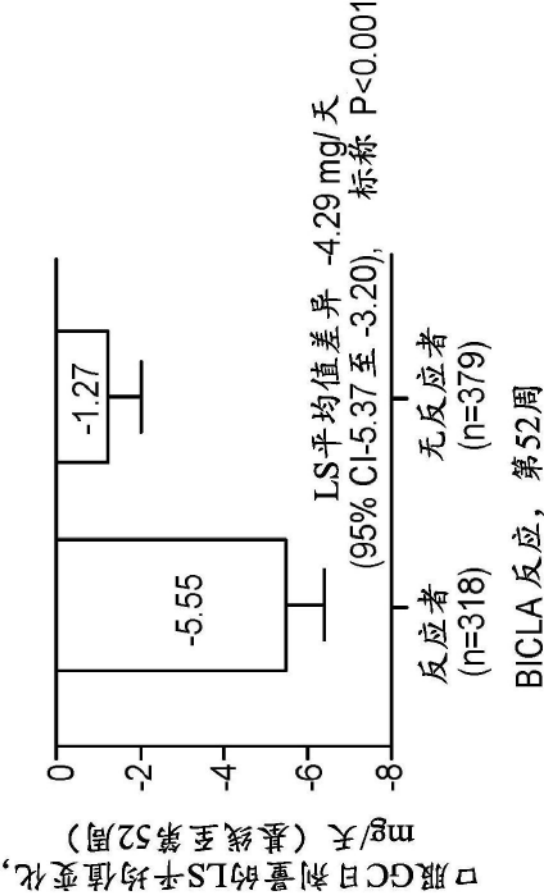


图55B

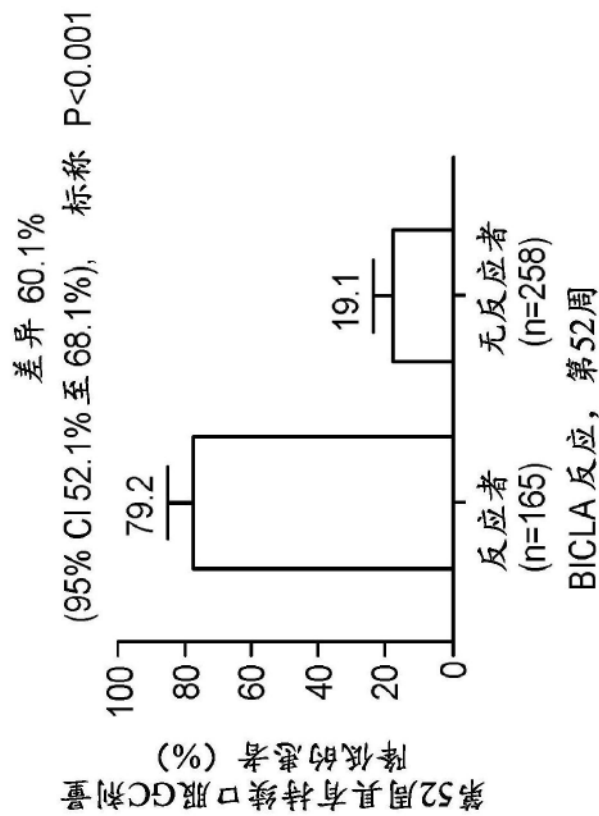


图55C

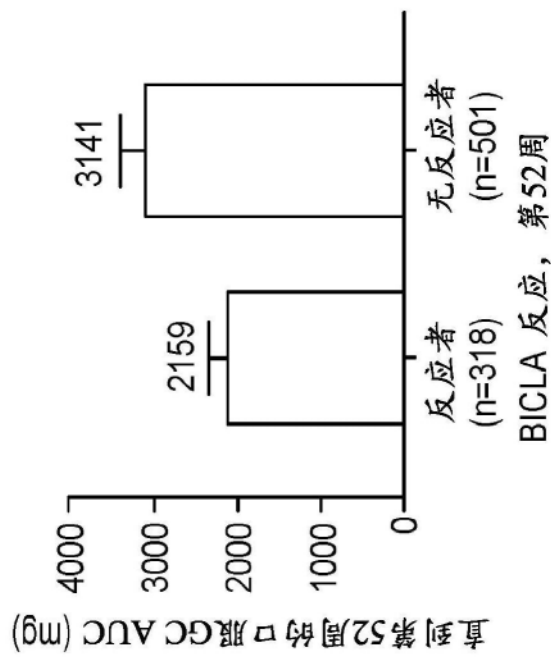


图55D

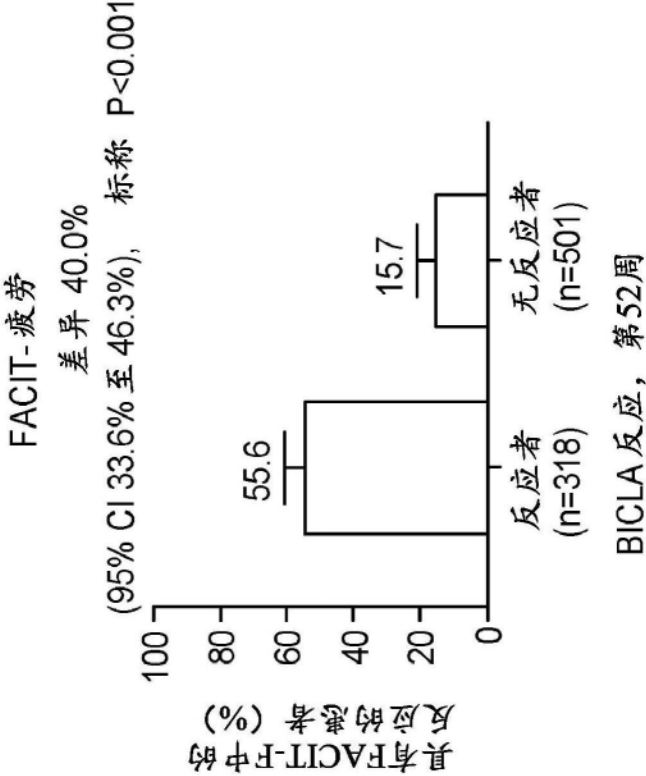


图56A

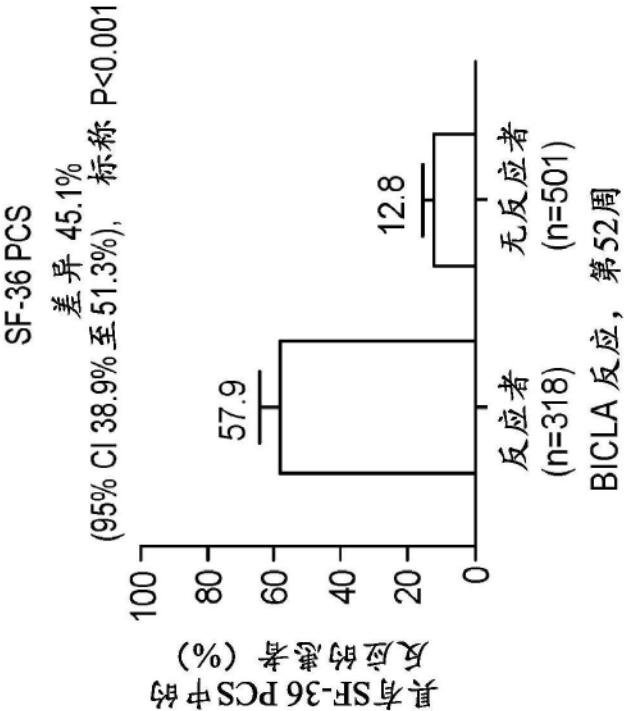


图56B

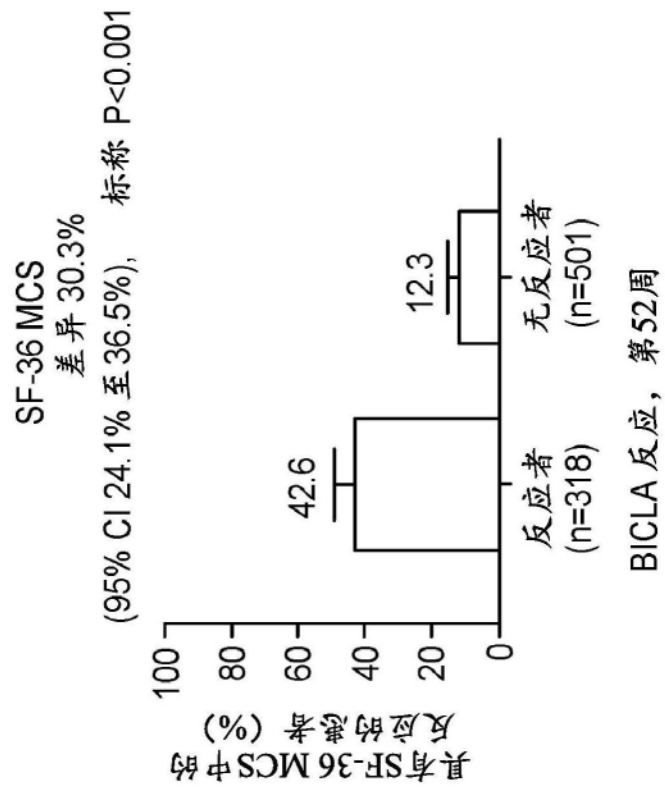


图56C

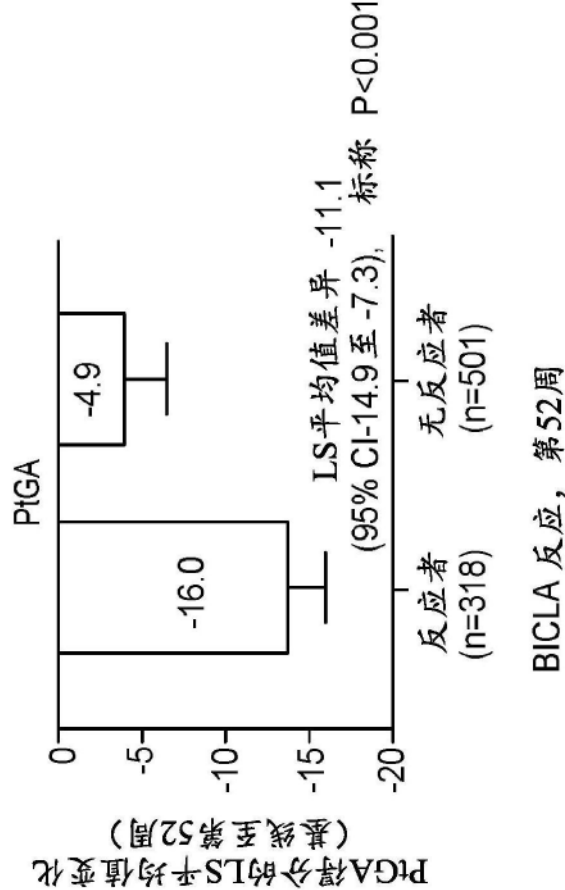


图56D

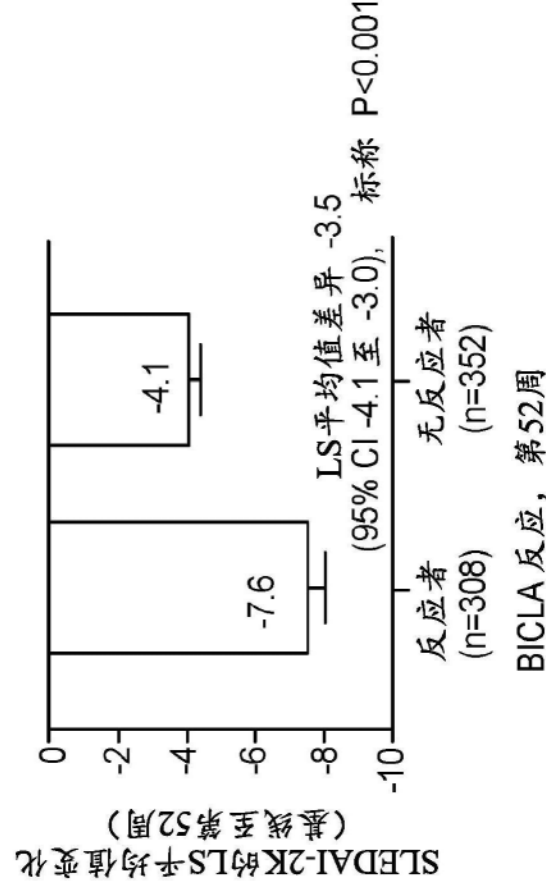


图57A

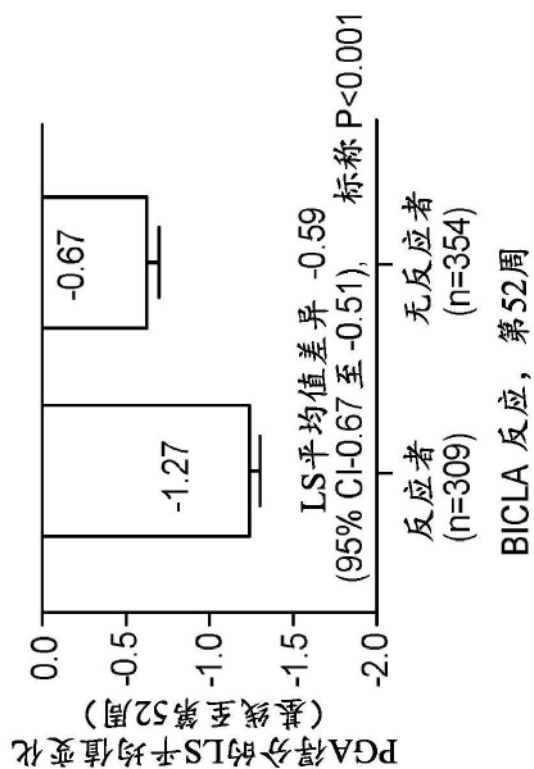


图57B

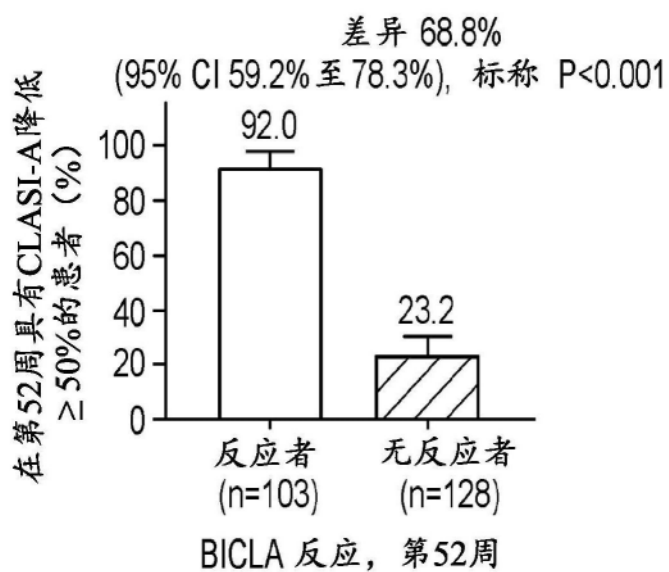


图58A

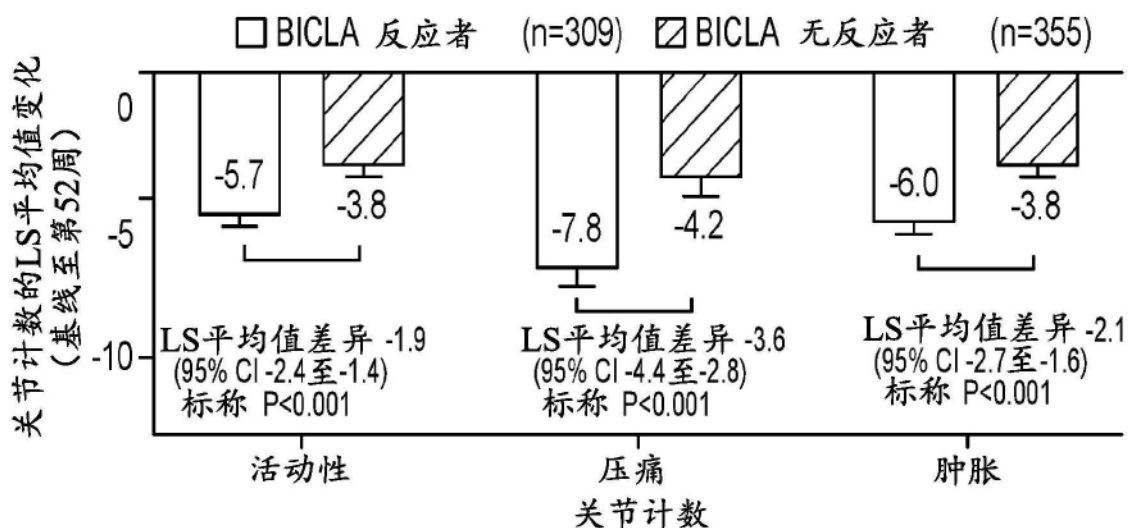


图58B

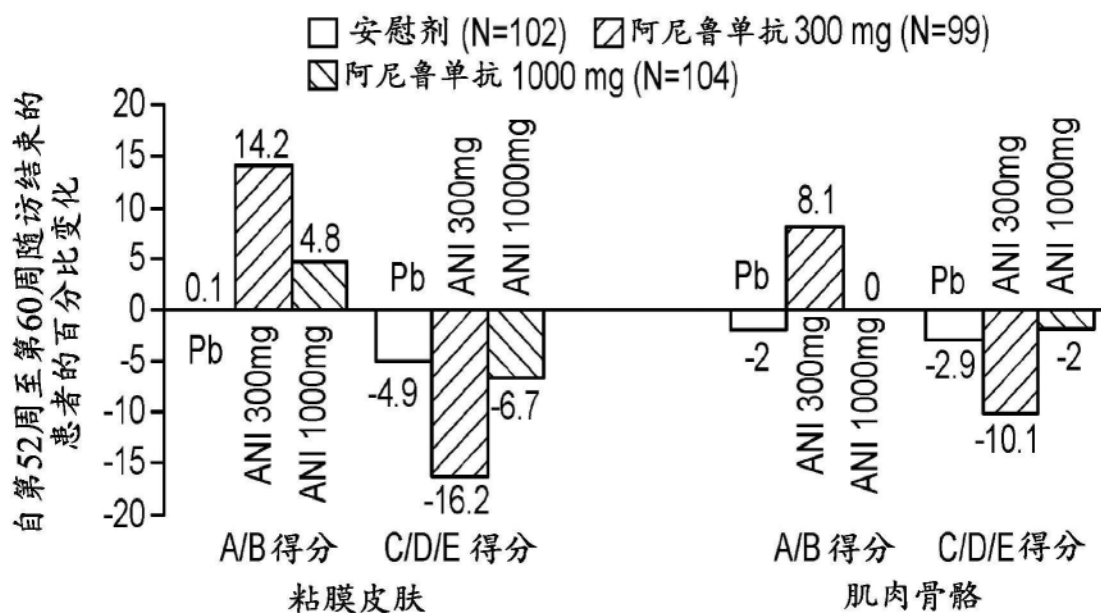


图58C

疾病活动性量度		安慰剂 (n=66)	阿尼鲁单抗 300 mg (n=84)	阿尼鲁单抗 1000 mg (n=73)
SLEDAI-2K 得分	第52周, 平均值	5.9	4.3	3.8
	第60周, 平均值	5.8	5.0	4.1
	平均值变化 (SD) ^a	-0.1 (2.4)	0.7 (3.5)	0.3 (2.3)
BILAG- 2004 得分	第52周, 平均值	8.3	6.0	5.9
	第60周, 平均值	9.1	8.5	6.6
	平均值变化 (SD) ^a	0.8 (3.8)	2.4 (6.7)	0.7 (5.3)
CLASI 活动性 得分	第52周, 平均值	3.5 ^b	1.9	1.8
	第60周, 平均值	4.0 ^b	2.4	2.2
	平均值变化 (SD) ^a	0.5 (2.3) ^b	0.4 (1.9)	0.4 (2.0)
MDGA 得分	第52周, 平均值	0.73	0.58	0.65
	第60周, 平均值	0.73	0.75	0.73
	平均值变化 (SD) ^a	0 (0.31)	0.17 (0.54)	0.08 (0.39)
活动性关节 计数	第52周, 平均值	2.8 ^b	2.3	1.7
	第60周, 平均值	3.2 ^b	3.3	2.4
	平均值变化 (SD) ^a	0.4 (3.9) ^b	1.0 (4.9)	0.7 (3.5)

图59A

	安慰剂 (n=67)	阿尼鲁单抗 300 mg (n=85)	阿尼鲁单抗 1000 mg (n=75)
发作 ≥ 1 次的患者, n(%)	2(3.0)	15(17.6)	7(8.2)
每名患者的发作次数, n(%)			
0	65(97.0)	70(82.4)	68(90.7)
1	1(1.5)	14(16.5)	7(9.3)
2	1(1.5)	1(1.2)	0(0)
每名患者的年化发作率, 平均值(SD)	0.292(1.771)	1.188(2.687)	0.585(1.841)

SD, 标准偏差。

图59B