

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 882**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/28** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**G01N 33/53** (2006.01)

**A61M 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2022 PCT/EP2022/060670**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2022 WO22223771**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2022 E 22724712 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025 EP 4192882**

54 Título: **Tratamiento de la nefritis lúpica con anticuerpo receptor anti-inf de tipo i anifrolumab**

30 Prioridad:

**23.04.2021 US 202163178745 P**

**15.07.2021 US 202163221986 P**

**21.10.2021 US 202163270091 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**27.05.2025**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.00%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**LINDHOLM, CATHARINA;  
CHIA, YEN LIN;  
TUMMALA, RAJENDRA;  
ROSKOS, LORIN;  
ALMQUIST, JOACHIM;  
ROUSE, TOMAS;  
TRASIEVA, TEODORA;  
WHITE, WENDY;  
SINIBALDI, DOMINIC;  
RAMASWAMY, MADHU y  
NEWCOMBE, PAUL**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 021 882 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la nefritis lúpica con anticuerpo receptor anti-inf de tipo i anifrolumab

5 **1. Antecedentes**

La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones patológicas intensas más prevalentes del lupus y se presenta en aproximadamente el 40 % de los pacientes con LES [1]. La NL es más prevalente en afroestadounidenses, hispanos y asiáticos en comparación con los pacientes de ascendencia europea [2]. La acumulación de complejos inmunitarios y la posterior respuesta inflamatoria en el tejido renal pueden conducir a daño glomerular y tubulointersticial irreversible [1]. La NL está fuertemente asociada con el aumento de la morbilidad y la mortalidad prematura en el LES, ya que la razón de mortalidad estandarizada es aproximadamente 3 veces superior en los pacientes con NL en comparación con los pacientes con LES no renal y de 6 a 9 veces superior en comparación con la población general. Según la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la NL proliferativa incluye a los pacientes con glomerulonefritis proliferativa focal de clase III y difusa de clase IV [3], un subconjunto de pacientes con mal pronóstico, con hasta un 45 % de pacientes que progresan a una nefropatía terminal dentro de los 15 años desde el diagnóstico [4].

El objetivo final del tratamiento para los pacientes con NL activa y proliferativa es prevenir la insuficiencia renal terminal y la muerte [5]. La proteinuria persistente y/o la disfunción renal aguda indican inflamación renal y son factores de riesgo de daño renal progresivo y peores desenlaces a largo plazo [1]. Por lo tanto, los objetivos del tratamiento a corto plazo incluyen atenuar la proteinuria, medida mediante el cociente proteína-creatinina en orina (UPCR), y estabilizar/mejorar la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) [5].

Las clases histopatológicas III y IV representan la NL proliferativa que generalmente requiere una terapia inmunosupresora intensiva para lograr el objetivo de tratamiento de la remisión renal, la conservación de la función renal y, en última instancia, la prevención de la enfermedad renal terminal (ERT). Tal terapia inmunosupresora con micofenolato de mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC), junto con glucocorticoides, es el tratamiento habitual actual recomendado extraoficial para la NL proliferativa en las directrices internacionales, para la que claramente sigue existiendo una necesidad terapéutica sin resolver; el tratamiento típicamente consiste en un período inmunosupresor intensivo inicial de 3 a 6 meses, seguido de una terapia menos intensiva durante varios años para mantener la remisión [5]. Sin embargo, no todos los pacientes responden a esta terapia: solo del 10 % al 40 % logran la remisión después de un año [6] y las reagudizaciones de la enfermedad son frecuentes [7]. Además, los tratamientos actuales tienen efectos secundarios significativos, tales como el riesgo de menopausia prematura inducida por CYC y daños en los órganos por el uso prolongado de glucocorticoides.

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el belimumab en 2020 y la voclosporina en 2021 para el tratamiento de pacientes con NL basándose en los resultados de eficacia positivos más allá de la terapia estándar. Sin embargo, en los ensayos en fase 3, menos del 50 % de los pacientes alcanzaron una respuesta renal completa (RRC) tras el tratamiento con belimumab (RRC; que requiere un cociente proteína-creatinina en orina (UPCR) <0,5 mg/mg) [8-10]. Como tal, sigue existiendo la necesidad de opciones de tratamiento adicionales para aumentar aún más las tasas de respuesta y, al mismo tiempo, reducir la exposición a los glucocorticoides.

El diagnóstico de la NL se realiza mediante biopsia renal y clasificación histopatológica según los criterios de clasificación de la ISN/RPS de 2003 [3] y la clasificación histopatológica también guía el tratamiento. La NL activa de clase III y clase IV generalmente requiere inicialmente una terapia inmunosupresora intensiva combinada con dosis altas de glucocorticoides, seguida de varios años de tratamiento inmunosupresor continuado para lograr los objetivos de tratamiento clínicamente importantes de la remisión renal, la conservación de la función renal y, en última instancia, la prevención de la NT. La terapia inmunosupresora actualmente recomendada para la NL de clase III y IV (utilizada de forma extraoficial en la mayoría de las regiones) consiste en MMF o ciclofosfamida junto con glucocorticoides [5].

Incluso si los desenlaces renales han mejorado tras la introducción del tratamiento inmunosupresor, solo del 10 % al 40 % logra la remisión después de 1 año [6] y las reagudizaciones de la enfermedad son frecuentes. Es importante destacar que hasta un 20 % de los pacientes con NL desarrollan NT dentro de los 10 años desde el diagnóstico inicial, a pesar de que el tratamiento y la terapia se asocian con efectos secundarios significativos, que incluyen daños en los órganos debidos al uso prolongado de glucocorticoides. A pesar de las recientes aprobaciones de belimumab en Estados Unidos y la UE y de voclosporina en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad activa, sigue existiendo una gran necesidad sin resolver, ya que más de la mitad de los pacientes no responden a estas terapias. Por lo tanto, siguen existiendo nuevas terapias eficaces y seguras dirigidas a nuevas vías de tratamiento de la NL activa para lograr los objetivos del tratamiento clínico, es decir, mejorar las tasas de remisión renal, reducir las reagudizaciones y prevenir la NT, al tiempo que se reduce la necesidad de glucocorticoides.

Por lo tanto, la necesidad sin resolver de NL sigue siendo sustancial, con la necesidad de terapias nuevas y dirigidas para mejorar las respuestas renales, reducir las reagudizaciones y prevenir la ERT, así como reducir la necesidad de glucocorticoides. Las tasas de remisión de la NL siguen siendo subóptimas [8] y los pacientes corren un alto riesgo de desarrollar nefropatía terminal [4] y una toxicidad relacionada con los fármacos, particularmente en relación con el uso prolongado de glucocorticoides en dosis altas [5].

El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige a la subunidad 1 del receptor del interferón (IFN) de tipo I [11]. Dos ensayos controlados aleatorizados en fase 3 TULIP-1 y TULIP-2 (NCT02446899 y NCT02962960, respectivamente) demostraron que 300 mg de anifrolumab por vía intravenosa (i.v.) cada cuatro semanas (C4S) proporcionan ventajas terapéuticas en múltiples criterios de valoración clínicos y los pacientes con LES de moderado a intenso lo toleran bien. En TULIP-1 y TULIP-2 se excluyó a los pacientes con NL. No se ha demostrado previamente la seguridad y eficacia del inhibidor del receptor de IFN de tipo I en pacientes con NL, y el anifrolumab no está aprobado para el tratamiento de la NL. La patente WO 2017/031288 describe formulaciones de anifrolumab. La patente WO 2013/188494 describe una dosis intravenosa de anifrolumab.

La presente invención resuelve uno o más de los problemas mencionados anteriormente.

## 2. Resumen

La presente exposición se refiere a un tratamiento para la nefritis lúpica (NL). Particularmente, la exposición se refiere al uso de un inhibidor del receptor de IFN de tipo I (IFNAR1) para su uso en un método de tratamiento de la NL. La exposición está respaldada, entre otros, por los datos de eficacia y seguridad de un ensayo clínico en fase 2, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo (NCT02547922), cuyos datos se presentan por primera vez en la presente memoria.

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. La exposición se refiere a pautas de administración seguras y eficaces de un inhibidor del IFNAR de tipo I (también denominado en la presente memoria IFNAR1 e IFNR) para su uso en el tratamiento de la NL. Sorprendentemente, una dosis de un inhibidor del IFNAR1 que sea mayor que la dosis del inhibidor del IFNAR1 descrita anteriormente para los pacientes con LES (como se describe en la patente WO 2013/188494) se identifica como segura y eficaz en los pacientes con NL. La invención está respaldada, entre otros, por los datos de eficacia y seguridad de NCT02547922, cuyos datos e información de dosificación se presentan en la presente memoria por primera vez.

La presente exposición también se refiere a dosis subcutáneas de un inhibidor del IFNAR1 y a su uso en el tratamiento de la NL. La exposición está respaldada, entre otros, por los datos de eficacia, seguridad y FC de dos ensayos clínicos en fase 3, multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en pacientes con LES (NCT02446899 y NCT02962960), un ensayo clínico en fase 2, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y con grupos en paralelo en pacientes con LES (NCT02962960), un ensayo clínico en fase 2, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo en pacientes con NL (NCT02547922) y un ensayo en fase 1, aleatorizado, controlado con placebo y con doble enmascaramiento en sujetos sanos (NCT02601625), junto con los datos de modelización de FC/FD que se presentan en la presente memoria por primera vez.

## 3. Breve descripción de las figuras

Figura 1: Distribución de puntuaciones de IFN

**Figura 1A:** Distribución de la puntuación de IFN de 4 genes. **Figura 1B:** Distribución del IFNGS de 21 genes en pacientes con LES, NL y síndrome de Sjögren. NL: nefritis lúpica; LES: lupus eritematoso sistémico; DS: donante sano.

Figura 2: Estudio 7, diseño del ensayo TULIP-LN y disposición de los pacientes.

**Figura 2A:** Diagrama de flujo del diseño del ensayo TULIP-LN. **Figura 2B:** Disposición de los pacientes durante el período de tratamiento con doble enmascaramiento de 52 semanas completado. Todos los porcentajes se basan en los 145 pacientes del conjunto de análisis completo. <sup>a</sup>De los pacientes no aleatorizados, 179 no satisficieron los criterios de cribado, 7 retiraron su consentimiento, 2 experimentaron AA, 1 se perdió en el seguimiento y 1 paciente no fue incluido por decisión del médico; <sup>b</sup>A un paciente se le asignó pero no recibió al menos 1 dosis de cada una de las pautas de anifrolumab y, por lo tanto, no se incluyó en el análisis; <sup>c</sup>Las razones para no acceder al período de extensión del segundo año incluyeron los AA, el desarrollo de criterios específicos de interrupción de la intervención en el ensayo, la decisión del paciente y falta de la respuesta terapéutica.

Figura 3: Tiempo hasta la interrupción del producto en investigación, representación de Kaplan-Meier (población por IDTm)

Más pacientes interrumpieron su intervención en el ensayo de forma temprana en el grupo de placebo (42,9 %) que en ambos grupos de anifrolumab. PB: pauta básica; PI: pauta intensificada; IDTm: intención de tratar modificada. En el momento del análisis primario (semana 52), el período de estudio de segundo año aún estaba en curso; los datos de los pacientes que continuaron durante el período de estudio de segundo año en curso se censuraron.

Figura 4: Principales criterios de valoración de la eficacia a lo largo del tiempo.

**Figura 4A.** Un cambio en la media geométrica (MG) con respecto al valor de referencia en el UPCR de 24 horas a lo largo del tiempo. CMG de la mejora relativa en el UPCR de 24 horas para los grupos de anifrolumab frente a los grupos de placebo, donde  $CMG < 1$  favorece al anifrolumab. Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0,05$  para el grupo de anifrolumab combinado frente a placebo. Todos los demás valores de  $p$  presentados son nominales. Hubo una mejora numéricamente mayor en el UPCR de 24 horas en el grupo de anifrolumab combinado y el grupo de anifrolumab con PI frente al grupo de placebo de la semana 12 a la semana 36, y en el grupo de anifrolumab con PI frente al grupo de anifrolumab con PB en todos los puntos temporales. **Figura 4B.** Porcentaje de pacientes con RRC a lo largo del tiempo. Las respuestas de anifrolumab con PB para todas las definiciones de RRC fueron generalmente similares o inferiores a las del grupo de placebo en todos los puntos temporales excepto en la semana 12. **Figura 4C:** Principales criterios de valoración de la eficacia a lo largo del tiempo. El tiempo hasta  $RRC_{0,5}$  sostenida fue numéricamente más corto con anifrolumab con PI que con placebo. Tiempo hasta  $RRC_{0,5}$  sostenida hasta la semana 52. PB: pauta básica; IC: intervalo de confianza; RRC: respuesta renal completa;  $RRC_{0,5}$ : RRC con UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg; MG: media geométrica; CMG: cociente de medias geométricas; CRI: cociente de riesgos instantáneos; PI: pauta intensificada; UPCR: cociente proteína-creatinina en orina. Las barras de error representan el 95 % de IC. <sup>a</sup>MG de la relación de los valores de UPCR de 24 horas en cada punto temporal sobre el valor de referencia para cada grupo de tratamiento (los valores  $< 1$  indican una mejora); <sup>c</sup>Los pacientes de Italia y Francia fueron excluidos del análisis; <sup>d</sup>El tiempo hasta  $RRC_{0,5}$  sostenida se analizó *a posteriori*.

Figura 5: UPCR, RRC y reducción sostenida de esteroides en 24 horas

**Figura 5A:** Gráfico de bosque de los cambios en el UPCR de 24 horas con respecto al valor de referencia en la semana 52 por subgrupo. No hubo diferencias importantes en el UPCR de 24 horas entre los subgrupos predefinidos. **Figura 5B:** RRC y reducción sostenida de esteroides. El anifrolumab con PI se asoció con una RRC con una reducción sostenida de glucocorticoides.

Figura 6. Proteinuria acumulada media (UPCR) a lo largo del tiempo

Ambos grupos de anifrolumab tuvieron una proteinuria acumulada numéricamente más baja que el grupo de placebo durante todo el tratamiento. La proteinuria acumulada media (área bajo la curva en el UPCR estandarizada según el tiempo de seguimiento esperado) para el anifrolumab con PI, el anifrolumab con PB y el placebo se evaluó mediante un análisis de covarianza que controlaba el UPCR del valor de referencia y los factores de estratificación. Todos los datos posteriores a la interrupción quedan excluidos del análisis. Las barras de error representan el error estándar.

Figura 7: Porcentaje de pacientes con una  $RRC_a$  y  $RRC_{0,5}$  a lo largo del tiempo

**Figura 7A:** Porcentaje de pacientes con una  $RRC_a$  a lo largo del tiempo. **Figura 7B:** Porcentaje de pacientes con una  $RRC_{0,5}$  a lo largo del tiempo.  $RRC_a$ : respuesta renal completa con requisito de sedimento urinario inactivo;  $RRC_{0,5}$ : respuesta renal completa con cociente proteína-creatinina en orina  $\leq 0,5$  mg/mg; PI: pauta intensificada. Las barras de error representan intervalos de confianza del 95 %.

Figura 8. Neutralización del IFNGS y medidas de la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo.

Porcentaje medio de neutralización de FD del IFN de tipo I de 21 genes entre pacientes con niveles altos en la prueba de IFNGS. Se observó una mediana de neutralización de FD  $> 80$  % con anifrolumab con PI en todas las visitas (semanas 12, 24, 36 y 52) y con anifrolumab con PB solo en las semanas 12 y 24, después de lo cual se produjo un repunte del IFNGS. PB: pauta básica; IFNGS: firma génica por interferón; PI: pauta intensificada; MMCC: mínimos cuadrados, DAM: desviación absoluta mediana; FD: farmacodinámica; EGM, evaluación global por parte del médico, EGP: evaluación global por parte del paciente; EE, error estándar; SLEDAI-2K: índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000. Se presenta el número de pacientes a los que no les falta ningún valor en la visita.

Figura 9. Representaciones de anticuerpos anti-ADNbc y niveles del complemento C3

**Figura 9A:** En comparación con el grupo de placebo, los pacientes con resultado positivo a los anticuerpos anti-ADNbc en el valor de referencia tuvieron reducciones numéricamente mayores en los niveles de anticuerpos anti-ADNbc con anifrolumab con PI que con el placebo. Los puntos son el cambio de mediana con respecto al valor de referencia y las barras de error representan la desviación absoluta media. **Figura 9B:** Los pacientes con C3 bajo en el valor de referencia tuvieron un aumento de C3 en todos los grupos (PI y PB). Los puntos son el cambio de mediana con respecto al valor de referencia y las barras de error representan la desviación absoluta media.

Figura 10. Representación de los niveles del complemento C4

No hubo diferencias claras en los aumentos de C4 entre los grupos. Los puntos son el cambio de mediana con respecto al valor de referencia y las barras de error representan la desviación absoluta media.

Figura 11. SLEDAI-2K, EGM y EGP

En comparación con el placebo, el anifrolumab con PI ocasionó mejoras numéricamente mayores con respecto al valor de referencia en las medidas de la actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K, EGM, EGP). **Figura 11A:** Cambio del SLEDAI-2K no renal con respecto al valor de referencia. **Figura 11B:** Cambio de EGM con respecto al valor de referencia. **Figura 11C:** EGP desde del valor de referencia

5  
Figura 12. Perfiles logarítmicos de concentración sérica de anifrolumab a lo largo del tiempo (conjunto de análisis farmacocinéticos)

PB: pauta básica; PI: pauta intensificada; LIC: límite inferior de cuantificación.

10  
Figura 13. Modelado FC de concentraciones de anifrolumab a lo largo del tiempo para las pautas básicas e intensificadas de anifrolumab en pacientes con niveles altos de IFNGS con NL y LES

15  
**Figura 13A:** En pacientes con niveles altos de IFNGS (94,5 %), la mediana de la concentración de anifrolumab en estado de equilibrio en la semana 12 fue de 63,4  $\mu\text{g/ml}$  con anifrolumab con PB. **Figura 13B:** La mediana de la concentración de anifrolumab en estado de equilibrio en la semana 12 fue de 63,4  $\mu\text{g/ml}$  con anifrolumab con PI (~50 % inferior que en LES no renal). Las líneas negras discontinuas representan la mediana de la concentración FC en la semana 12 en el estado de equilibrio en pacientes con NL y LES no renal. El modelado FC se realizó utilizando un modelo no lineal de efecto mixto con el software NONMEM 7.3 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, Estados Unidos; 2006). Las concentraciones previstas de anifrolumab para pacientes con LES se basan en datos recopilados de 4 ensayos clínicos de anifrolumab en pacientes con LES (n=664): el estudio en fase 2, multicéntrico y abierto en pacientes japoneses (NCT01559090), el ECA MUSE en fase 2b, global y multicéntrico (NCT01438489) y los ECA TULIP-1 (NCT02446912) y TULIP-2 (NCT02446899) en fase 3 globales y multicéntricos.

25  
Figura 14. Superposición de los perfiles de concentración observados para las pautas de tratamiento básica e intensificada en el estudio 07 y proyectos modelo basados en el modelo de FC poblacional en pacientes con LES

Figura 15. Aclaramiento estimado de anifrolumab (l/día) en pacientes dependiendo del valor de UPCR de 24 horas en el valor de referencia ( $\leq 3$  mg/mg frente a  $>3$  mg/mg)

30  
El aclaramiento de anifrolumab fue superior entre los pacientes con un UPCR del valor de referencia  $>3$  mg/mg que en aquellos con un UPCR  $\leq 3$  mg/mg. PB: pauta básica; PI: pauta intensificada; FC: farmacocinética; UPCR: cociente proteína-creatinina en orina. Las barras representan la mediana del aclaramiento de anifrolumab  $\pm$  el intervalo intercuartílico. Utilizando el modelo poblacional-FC desarrollado para el LES no renal, las estimaciones de aclaramiento individual estimado para los subgrupos de UPCR de 24 horas en el valor de referencia ( $\leq 3$  mg/mg frente a  $>3$  mg/mg) en el grupo de anifrolumab combinado se estimaron como un modelo no lineal de efecto mixto con el software NONMEM 7.3, ajustado a los conjuntos de datos de anifrolumab con PB e anifrolumab con PI. Se excluyeron los datos de FC recogidos del grupo de anifrolumab con PI tras la retirada progresiva a 300 mg, debido al posible impacto de la retirada progresiva en el cambio del aclaramiento dependiente del tiempo.

40  
Figura 16: Perfiles de concentración sérica media de anifrolumab a lo largo del tiempo

45  
**Figura 16A:** Estudio MI-CP180 sobre la esclerodermia (ES): perfiles de concentración sérica media de anifrolumab a lo largo del tiempo tras una única dosis i.v. Los datos representan  $\pm$  DE. Los datos medios por debajo del LIC no se representan. i.v., intravenoso; LIC: límite inferior de cuantificación; MEDI 546, anifrolumab; n, número de pacientes en un subgrupo; ES, esclerosis sistémica. **Figura 16B:** Estudio 06 en voluntarios sanos: perfiles de concentración sérica media de anifrolumab a lo largo del tiempo tras una única dosis s.c. e i.v. Se excluyeron de la media las muestras con un tiempo de recogida real que se desvió del tiempo de recogida nominal en  $>10$  %. i.v., intravenosa; N, número de sujetos; s.c., subcutánea.

50  
Figura 17: Estudio 08, diseño del estudio y resultados

55  
**Figura 17A:** Diseño del estudio para la fase II del anifrolumab s.c. en pacientes con LES. El estudio 08 (NCT02962960) evaluó el efecto de dos dosis de anifrolumab cada dos semanas. **Figura 17B:** Concentración sérica media de anifrolumab a lo largo del tiempo. **Figura 17C:** Neutralización de anifrolumab de la firma génica por IFN de tipo I.

Figura 18: Neutralización de la firma génica de 21 genes inducida por IFN de tipo I en pacientes con niveles altos en la prueba de IFN de tipo I en los estudios 04, 05 y 1013

60  
Figura 19: Mediana calculada de cocientes de AUC (s.c./i.v.)

65  
**Figura 19A:** Mediana calculada del cociente de AUC (s.c./i.v.) entre las semanas 0-52 para diversas dosis s.c. La mediana calculada del cociente AUC (s.c./i.v.), basada en la biodisponibilidad estimada del estudio 06, entre las semanas 0-52, donde la dosis subcutánea es de 75 mg (signo +), 90 mg (cuadrados vacíos), 105 mg (círculos), 120 mg (triángulos) o 135 mg (cuadrados rellenos). La dosis subcutánea aquí se administra una vez cada 7 días (CS); la dosis i.v. se administra una vez cada 4 semanas (C4S) a una dosis de 300 mg. Basándose en el AUC, tanto los 90 como

los 105 mg s.c. CS parecen similares a los 300 mg i.v. **Figura 19B:** Mediana calculada del cociente de AUC (s.c./i.v.) para 90 mg y 105 mg s.c. CS. La mediana calculada del cociente AUC (s.c./i.v.), basada en la biodisponibilidad estimada ~7 % inferior a la biodisponibilidad calculada del estudio 06, entre las semanas 0-52, donde la dosis subcutánea es de 90 mg s.c. CS o 105 mg s.c.

5

Figura 20: Concentración de anifrolumab a lo largo del tiempo a diferentes dosis

**Figura 20A:** Un gráfico que muestra las concentraciones mínimas (calculadas) de anifrolumab en plasma en un paciente al que se le administraron o bien (i) 105 mg de anifrolumab por vía subcutánea, una vez cada 7 días (línea recta); (ii) 300 mg de anifrolumab por vía intravenosa, una vez cada 4 semanas (línea de puntos inferior); (iii) 1000 mg de anifrolumab por vía intravenosa, una vez cada 4 semanas (línea de puntos superior). El área sombreada representa el área entre los percentiles 5 y 95 de la dosis de 300 mg i.v. C4S. **Figura 20B:** Concentración mínima de anifrolumab en sujetos con LES con IFNGS alto. Concentraciones mínimas calculadas de anifrolumab en plasma de pacientes con IFNGS alto después de la administración de la siguiente manera: (i) 300 mg i.v. C4S; (ii) 90 mg s.c. CS; (iii) 105 mg s.c. CS; (iv) 135 mg s.c. CS; (v) 1000 mg i.v. C4S. s.c. = subcutáneo. Basándose en el valor mínimo, se proyectó que tanto 90 como 105 mg s.c. CS tendrían supresiones de FD superiores a 300 mg i.v.

10

15

Figura 21: Relación exposición-BICLA positiva observada en TULIP 1 y TULIP 2 en pacientes con IFNGS alto

20

**Figura 21A:** TULIP I, para placebo, 150 mg y 300 mg de anifrolumab. **Figura 21B:** TULIP II, para placebo y 300 mg.

Figura 22: Respuesta a la dosis de BICLA

25

**Figura 22A:** Curva dosis-respuesta, para la probabilidad de satisfacer los criterios de respuesta de la BICLA (en pacientes con IFNGS alto) frente a  $C_{prom}$  de anifrolumab durante 52 semanas, que muestra la media prevista (línea gris) y un intervalo de confianza (IC) del 95 % (área discontinua). Los pacientes se agrupan por dosis (150 mg, n=62; 300 mg, n=242; y 1000 mg). **Figura 22B:** FC y eficacia previstas para diferentes dosis s.c. La probabilidad de satisfacer la BICLA (en pacientes con IFNGS alto) con dosis subcutáneas semanales a partir de 105 mg y hasta 150 mg. Los supuestos para generar los datos incluyen la ausencia de demoras o interrupciones en la administración de la dosis.

30

Figura 23:  $C_{mínimas}$  tras la inyección en el muslo en comparación con la inyección en el abdomen

35

**Figura 23A:** 150 mg s.c. C2S. **Figura 23B:** 300 mg s.c. C2S.

Figura 24: Predicción de la exposición basada en la biodisponibilidad del 81-87 % y modelización FC preliminar

Relación de  $C_{prom}$  mediana prevista de anifrolumab para 90-150 mg s.c. CS a 300 mg C4S, basándose en la modelización FC preliminar y en supuestos de biodisponibilidad.

40

Figura 25:  $C_{prom}$  de anifrolumab durante 52 semanas en pacientes con IFNGS alto para diferentes dosis s.c. e i.v.

**Figura 25A:** 105 mg s.c. CS. **Figura 25B:** 120 mg s.c. CS. **Figura 25C:** Superposición con 1000 mg i.v. C4S.

45

Figura 26: Relación de mediana de  $C_{prom}$  s.c. CS con 300 mg i.v. C4S

**Figura 26A:** Se presupone una biodisponibilidad del 81 %. **Figura 26B:** Se presupone una biodisponibilidad del 70 %.

Figura 27: Concentración promedio de anifrolumab frente a incidencia de herpes zóster

50

Incidencia del herpes zóster (%) en pacientes del estudio 1013 que recibieron placebo, 300 mg de anifrolumab i.v. o 1000 mg de anifrolumab i.v.

Figura 28: Cambio de mediana en el UPCR a lo largo del tiempo en pacientes con UPCR de 24 horas en el valor de referencia  $\leq 3$  mg/mg y magnitud del cambio en el aclaramiento

55

**Figura 28A:** UPCR  $\leq 3$ . **Figura 28B:** UPCR  $> 3$ . Acl: aclaramiento, h: hora, n: número de pacientes; UPCR: cociente proteína-creatinina en orina; añ: año.

60

Figura 29: IFN 21-GS de tipo I en pacientes con NL

**Figura 29A:** Supresión de FD a lo largo del tiempo en el estudio 07 en pacientes con UPCR de 24 horas en el valor de referencia  $> 3$  mg/mg según la pauta de tratamiento. **Figura 29B:** Nivel de UPCR de 24 horas estratificado por porcentaje de supresión de FD en estado de equilibrio en el estudio 07 para pacientes con UPCR de 24 horas en el valor de referencia  $> 3$  mg/mg.

65

Figura 30: Verificación predicativa visual del modelo UPCR

Las representaciones muestran intervalos de confianza del 95 % para la mediana prevista por el modelo (gris oscuro) y los percentiles 10 y 90 (gris claro) del UPCR, junto con los datos individuales observados (círculos) y su mediana (línea continua) y los percentiles 10 y 90 (líneas discontinuas). Las predicciones del modelo se han corregido para tener en cuenta el abandono. La agrupación virtual se indica mediante las líneas verticales de la parte superior. PB: pauta básica; PI: pauta intensificada; UPCR: cociente proteína-creatinina en orina.

Figura 31: Verificación predictiva visual del modelo de FC

Las representaciones muestran intervalos de confianza del 95 % para la mediana prevista por el modelo (gris oscuro) y los percentiles 10 y 90 (gris claro) de concentraciones mínimas de anifrolumab, junto con los datos individuales observados (círculos) y su mediana (línea continua) y los percentiles 10 y 90 (líneas discontinuas). Las predicciones del modelo se han corregido para tener en cuenta el abandono. La línea recta inferior indica un LIC de 0,02 µg/m. El percentil 10 de la concentración en PB en la semana 12 estaba por debajo del LIC. La agrupación virtual se indica mediante las líneas verticales de la parte superior. PB: pauta básica, PI: pauta intensificada, LIC: límite inferior de cuantificación; FC: farmacocinética.

Figura 32: Verificación predictiva visual del modelo de abandono

Las representaciones muestran intervalos de confianza del 95 % para el abandono previsto por el modelo (gris oscuro), junto con el abandono observado (línea negra). PB: pauta básica; PI: pauta intensificada.

Figura 33: Impacto previsto por el modelo del período de tratamiento intensificado en respuesta al UPCR

PB: pauta básica; PI: pauta intensificada; i.v.: intravenoso; C4S: una vez cada cuatro semanas; CS: una vez a la semana; s.c.: subcutáneo; UPCR, cociente proteína-creatinina en orina.

Figura 34: Predicciones de modelo de FC, UPCR, FD y aclaramiento para la pauta propuesta

Las simulaciones muestran la mediana (línea en negrita) y el intervalo del percentil 10 al 90 de la población (área sombreada), que incluye solo los pacientes que no han abandonado. El panel superior izquierdo muestra las concentraciones de anifrolumab. Las líneas de referencia indican la mediana de la concentración mínima en la semana 24 para 300 mg i.v. C4S, tal como predijo el modelo de FC de LES desarrollado previamente, y las CI80 y CI90 estimadas de la firma de FD según el modelo de FD de LES. El panel superior derecho muestra el UPCR. Los números porcentuales muestran la proporción de pacientes por debajo de los 0,5 mg/mg (teniendo en cuenta también los pacientes que abandonaron). El panel inferior izquierdo muestra la supresión de FD. Los niveles de supresión del 80 % y 90 % se muestran como referencias. El panel inferior derecho muestra el aclaramiento de anifrolumab. Acl: aclaramiento; CI80: concentración inhibitoria del 80 %; CI90: concentración inhibitoria del 90 %; i.v.: intravenoso; FD farmacodinámica; FC: farmacocinética; LES: lupus eritematoso sistémico; UPCR: cociente proteína-creatinina en orina.

Figura 35: 1150 mg s.c. proporcionan un AUC similar a 900 mg i.v. en voluntarios sanos

Figura 36: 1150 mg s.c. proporcionan un AUC similar a 900 mg i.v. en pacientes con NL

**Figura 36A:** La relación AUC es cercana a 1,0 durante los 6 meses completos del tratamiento intensificado. **Figura 36B:** La mediana de  $C_{mínima}$  s.c. en la semana 24 (72 µg/ml) es menor en comparación con los pacientes con LES con 1000 mg C4S. **Figura 36C:** La supresión de FD en las mínimas sigue siendo alta durante el tratamiento intensificado.

Figura 37: Proteínas urinarias en NL

**Figura 37A:** Proteínas urinarias asociadas con puntuaciones altas de NIH-AI y NIH-CI. Las asociaciones de proteínas (FDR <0,1) están codificadas por colores en función de si sus concentraciones se correlacionan positivamente (naranja, +) o negativamente (azul, -) con el respectivo desenlace. **Figura 37B:** Proteínas urinarias asociadas a  $\geq 4$  características clínicas. Las asociaciones de proteínas (FDR <0,1) están codificadas por colores en función de si sus concentraciones se correlacionan positivamente (+) o negativamente (-) con el respectivo desenlace.

**Figura 38: Proteínas urinarias e IFNGS**

**Figura 38A:** Proteínas urinarias asociadas con IFNGS alto y sus correlaciones con otras medidas. Las asociaciones de proteínas (FDR <0,1) están codificadas por colores en función de si sus concentraciones se correlacionan positivamente (+) o negativamente (-) con el respectivo desenlace. **Figura 38B:** Diagrama de Venn de superposición en asociaciones significativas de proteínas en tres medidas renales. Solo se enumeran las proteínas con asociaciones estadísticamente significativas (FDR <0,1).

Figura 39: Análisis Ingenuity Pathway

**Figura 39A:** Análisis Ingenuity Pathway de las 11 proteínas comúnmente asociadas con eGFR, SLEDAI-R y NIH-AI. Se muestran las cuatro principales categorías de enfermedades y funciones moleculares según las puntuaciones de la prueba exacta de Fisher. Se eliminaron las categorías altamente redundantes. Umbral de significación (línea discontinua). **Figura 39B:** Proteínas urinarias únicas para todas las características clínicas.

Figura 40. Dispositivo de administración

El anifrolumab se administra mediante un dispositivo de inyección [1] [9] tal como una jeringa precargada (JPC) (**Figura 40A**) o un autoinyector (AI) (**Figura 40B**).

Figura 41. Autoinyector

El autoinyector para administrar anifrolumab de la variante funcional del mismo en vista en despiece (**Figura 41A**), ensamblado (**Figura 41B**) y lleno de principio activo (**Figura 41C**).

Figura 42. Jeringa precargada con accesorios

La jeringa precargada con accesorios (JPCA) para anifrolumab o la variante funcional de la misma. El tubo principal se muestra en forma ensamblada (**Figura 42A**) y en vista en despiece (**Figura 42B**). La JPCA con sus componentes adicionales se muestra en forma ensamblada (**Figura 42D**).

Figura 43. Embalaje para el dispositivo de administración

Figura 44. Alineación de cadena pesada de anifrolumab

Figura 45. Alineación de la cadena ligera de anifrolumab

#### 4. Descripción detallada

##### 4.1. Método de tratamiento de la nefritis lúpica (NL)

En un primer aspecto, la exposición se refiere a un método de tratamiento de la nefritis lúpica (NL) en un sujeto en necesidad del mismo, comprendiendo el método la administración de un inhibidor del receptor del IFN de tipo I (IFNAR) al sujeto, en donde el método reduce la actividad de la enfermedad de la nefritis lúpica en el sujeto. El método puede reducir la intensidad de la enfermedad de la NL en el sujeto. El método puede prevenir el empeoramiento de la enfermedad de NL en el sujeto. El diagnóstico de la NL del sujeto se puede realizar mediante biopsia renal y clasificación histopatológica según los criterios de clasificación de la ISN/RPS de 2003 [3]. La NL puede ser una NL proliferativa. La NL puede ser NL de clase III o IV (ambas con o sin clase V). El inhibidor del IFNAR1 puede ser anifrolumab o una variante funcional del mismo.

La exposición también se refiere a una pauta de administración de un inhibidor del IFNAR para el tratamiento de la NL en un sujeto. Los datos proporcionados en la presente memoria demuestran que la pauta de administración de un IFNAR previamente identificado como adecuado para el tratamiento del LES es insuficiente para tratar la NL. El tratamiento de la NL requiere una pauta de administración intensificada (p. ej., de 900 mg C4S i.v. durante al menos 3 semanas, o la dosis subcutánea equivalente) seguido de una pauta de administración básica (p. ej., de 300 mg C4S o la dosis subcutánea equivalente).

Reducir la actividad de la enfermedad de la NL en el sujeto puede comprender tratar la NL en el sujeto. Reducir la actividad de la enfermedad de la NL puede comprender una respuesta renal completa (RRC) en el sujeto después del tratamiento en comparación con antes del tratamiento. Se puede lograr una RRC para la semana 36 de tratamiento. Reducir la actividad de la enfermedad de la NL en el sujeto puede comprender una RRC y un UPCR de  $\leq 0,5$  mg/mg después del tratamiento. Reducir la actividad de la enfermedad de la NL en el sujeto puede comprender la reducción de la proteinuria en el sujeto después del tratamiento en comparación con la proteinuria en el sujeto antes del tratamiento. La proteinuria se puede medir mediante UPCR. La proteinuria se puede medir mediante UPCR de 24 horas (véase la **Sección 5.5.7**). Reducir la actividad de la enfermedad de la nefritis lúpica en el sujeto puede comprender una RRC alternativa (RRCa) en el sujeto después del tratamiento (véase la **Sección 5.5.5**). El método puede comprender administrar micofenolato de mofetilo (MMF) y/o esteroide al sujeto. El método puede comprender la disminución de esteroides en el sujeto, en donde la dosis del esteroide administrada al sujeto se retira progresivamente desde una dosis de disminución previa a una dosis de disminución posterior. La dosis de disminución posterior puede ser  $\leq 7,5$  mg/día de prednisona o una dosis equivalente a prednisona (véase la **Sección 5.4**). La dosis de disminución previa puede ser de 20 mg/día o una dosis equivalente a prednisona. El esteroide puede comprender un glucocorticoide. El esteroide puede comprender un glucocorticoide oral. El método puede comprender hidrocortisona, mometasona, fluticasona, acetona de flucinolona, flucinolona, acetona de flurandrenolona, ciclesonida, budesonida, beclometasona, deflazacort, flunisolida, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, metilprednisona, dexametasona, prednisona, cortisol, triamcinolona, clobetasol, propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, cortisona,

corticosterona, clocortolona, dihidroxicortisona, alclometasona, amcinonida, valerato de diflucortolona, flucortolona, fluprednido, flurandrenolona, fluorometolona, halcinonida, halobetasol, desonida, diflorasona, flurandrenolida, fluocinonida, prednicarato, desoximetasona, fluprednisolona, prednisona, azelastina, dexametasona 21-fosfato, fludrocortisona, flumetasona, fluocinonida, halopredona, hidrocortisona 17-valerato, hidrocortisona 17-butilato, hidrocortisona 21-acetato, prednisolona, prednisolona 21-fosfato, propionato de clobetasol, acetona de triamcinolona o una mezcla de los mismos. El esteroide puede comprender prednisona.

#### 4.2. El sujeto

El sujeto puede ser un sujeto humano. El sujeto puede ser un adulto. El sujeto puede ser un paciente con una firma génica por IFN de tipo I elevada. El sujeto puede ser un paciente con niveles altos en la prueba de firma génica estimula por interferón de tipo I (IFNGS) antes de la administración de la dosis o dosis unitaria. El sujeto puede tener una expresión elevada de los genes IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en la sangre completa. El sujeto puede tener una expresión elevada de los genes IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en la sangre completa en comparación con un sujeto sano. El método puede comprender identificar al sujeto como paciente con niveles altos en la prueba de IFNGS antes del tratamiento con la dosis o la dosis unitaria. El método puede comprender medir la expresión de los genes IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en la sangre completa del sujeto. El método puede comprender medir la expresión de los genes IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en la sangre completa del sujeto mediante RT-PCR. El método puede comprender medir la expresión de los genes IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en una muestra de sangre completa del sujeto mediante RT-PCR. El sujeto puede ser un paciente con elevada firma génica de 21 genes inducida por IFN de tipo I. El sujeto puede ser un paciente con elevada firma génica de 4 genes inducida por IFN de tipo I.

La exposición también se refiere a un método de tratamiento de la nefritis lúpica que comprende analizar los niveles de una proteína o proteínas en la orina del sujeto antes del tratamiento y/o después del tratamiento, opcionalmente en una muestra de orina aislada del sujeto. La proteína o proteínas se pueden identificar como elevadas en la orina del sujeto antes del tratamiento en comparación con el nivel de la proteína en un sujeto sano. Después del tratamiento, el nivel de la proteína o proteínas en la orina del sujeto se puede reducir en comparación con el nivel antes del tratamiento de la proteína o proteínas en la orina del sujeto.

La exposición también se refiere a un método para identificar un sujeto como adecuado para el tratamiento con un inhibidor del IFNAR1, comprendiendo el método identificar o detectar la expresión elevada de una proteína o proteínas en una muestra de orina aislada del sujeto en comparación con la expresión de la proteína o proteínas, respectivamente, en un sujeto sano. El inhibidor del IFNAR1 puede ser un inhibidor del IFNAR1 según el método de la exposición. El método de tratamiento puede ser el método de tratamiento de la exposición.

El sujeto puede tener NL proliferativa. El sujeto puede tener NL activa. El sujeto puede tener NL de clase III o clase IV, con o sin NL de clase V coexistente.

La proteína o proteínas pueden comprender adiponectina, alfa-2-macroglobulina (A2Macro), antitrombina-III (AT-III), apolipoproteína A-I (Apo A-I), apolipoproteína B (Apo B), apolipoproteína C-I (Apo C-I), apolipoproteína C-III (Apo C-III), proteína de unión a ácidos grasos, corazón (FABP, corazón), lactoferrina (LTF), neuropilina-1, omentina, componente amiloide P sérico (SAP) y/o factor de Von Willebrand (vWF).

La proteína o proteínas pueden comprender Apo A-11, Apo B, Apo C-I, catepsina D, EN-RAGE, fibrinógeno, LTF, MCP-1, RANTES y/o IL-1 $\beta$ . La proteína o proteínas pueden comprender Apo B, Apo C-I y/o LTF.

#### 4.3. Composición farmacéutica

En otro aspecto, la exposición se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la NL en un sujeto de la misma, comprendiendo el método la administración subcutánea de la composición farmacéutica al sujeto, en donde la composición farmacéutica comprende la dosis unitaria de la exposición.

En otro aspecto, la exposición se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la NL en un sujeto de la misma, comprendiendo el método la administración intravenosa o subcutánea de la composición farmacéutica al sujeto.

En otro aspecto, la exposición se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la NL en un sujeto de la misma, comprendiendo el método la administración subcutánea de la composición farmacéutica al sujeto, en donde la composición farmacéutica comprende una dosis de un inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o una variante funcional del mismo), en donde la dosis es mayor que (>)105 mg y menor que (<)150 mg. La dosis del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) puede ser una dosis unitaria (forma de dosis unitaria, forma de dosis unitaria farmacéutica, dosis unitaria farmacéutica). Las variantes funcionales del anifrolumab incluyen fragmentos de unión a antígeno de anifrolumab y derivados de anticuerpos e inmunoglobulinas del anifrolumab.

En otro aspecto, la exposición se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la nefritis lúpica en un sujeto de la misma, comprendiendo el método la administración subcutánea de la composición farmacéutica al sujeto, en donde la composición farmacéutica comprende una dosis del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o una variante funcional del mismo), en donde la administración de la composición farmacéutica cada semana proporciona una concentración plasmática en el sujeto que es al menos equivalente a la concentración plasmática proporcionada por la administración intravenosa de 300 mg del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) cada 4 semanas. La administración de la dosis cada semana puede proporcionar una concentración plasmática en el sujeto que es aproximadamente equivalente a la concentración plasmática proporcionada por la administración intravenosa de 400 mg del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) cada 4 semanas. La dosis puede ser <150 mg (es decir, menos de 150 mg) del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis puede ser >105 mg (es decir, más de 105 mg) del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis puede ser ≤135 mg (es decir, 135 mg o menos) del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis puede ser aproximadamente 120 mg del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis puede ser 120 mg del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo).

La composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 300, 305, 310, 800, 805, 810, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 1000, 1050, 1010, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060 o 1065 mg del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo).

La composición farmacéutica se puede administrar al sujeto en una sola etapa de administración o en múltiples etapas de administración.

La composición farmacéutica se puede administrar a intervalos de 6-8 días. La composición farmacéutica se puede administrar una vez por semana (CS). La composición farmacéutica se puede administrar en una sola etapa de administración. La dosis puede ser 120 mg de un inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo), y el método de tratamiento puede comprender administrar la dosis en una sola etapa de administración una vez por semana (CS). La composición farmacéutica se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 4 semanas. La composición farmacéutica se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 8 semanas. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 12 semanas. La composición farmacéutica se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 16 semanas. La composición farmacéutica se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 20 semanas. La composición farmacéutica se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 24 semanas. La composición farmacéutica se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 28 semanas. La composición farmacéutica se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 32 semanas. La composición farmacéutica se puede administrar una vez por semana durante aproximadamente 8 semanas. La composición farmacéutica puede tener un volumen que permita la administración al sujeto en una única etapa de administración subcutánea. La composición farmacéutica puede tener un volumen de 0,5 a 1 ml. La composición farmacéutica puede tener un volumen inferior a 1 ml. La composición farmacéutica puede tener un volumen de aproximadamente 0,8 ml.

Muchos pacientes con NL reciben corticoesteroides (glucocorticoides, corticoesteroides orales, CEO). Sin embargo, los corticoesteroides están asociados con daños en los órganos. El anifrolumab permite la retirada progresiva de los corticoesteroides (glucocorticoides) en pacientes con NL (disminución de esteroides). El método de tratamiento o método puede comprender administrar un corticoesteroide al sujeto, opcionalmente en donde el corticoesteroide es un corticoesteroide oral. El método puede comprender retirar progresivamente la dosis de corticoesteroides administrados al sujeto (disminución de esteroides). El método puede comprender administrar una primera dosis del corticoesteroide y, posteriormente, administrar una segunda dosis del corticoesteroide, en donde la segunda dosis del corticoesteroide es inferior a la primera dosis del corticoesteroide. La segunda dosis del corticoesteroide puede ser aproximadamente una dosis equivalente a 7,5 mg de prednisona o menos (véase la **Tabla 5**). La segunda dosis del corticoesteroide puede ser una dosis equivalente a 5 mg de prednisona o menos. El método o método de tratamiento puede comprender administrar la segunda dosis del corticoesteroide una vez al día. La primera dosis del corticoesteroide puede ser aproximadamente una dosis equivalente a 10 mg de prednisona. El método puede comprender retirar progresivamente la dosis de corticoesteroide administrada al paciente de 10 mg o más al día a menos de 10 mg al día. El método o método de tratamiento puede comprender administrar la segunda dosis del corticoesteroide una vez al día. El método puede permitir la administración de una dosis reducida de corticoesteroides que se mantiene durante semanas. La segunda dosis del corticoesteroide se puede administrar durante al menos 24 semanas. La segunda dosis del corticoesteroide se puede administrar durante al menos 28 semanas.

La administración de la composición farmacéutica puede proporcionar una concentración plasmática del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el paciente de ≥10 µg (es decir, 10 µg o más). La administración de la composición farmacéutica puede proporcionar una concentración plasmática del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de 10-100 µg/ml. La administración de la

composición farmacéutica puede proporcionar una concentración plasmática del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de 20-80 µg/ml. La administración de la composición farmacéutica puede proporcionar una concentración plasmática del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de 30-70 µg/ml. La administración de la composición farmacéutica puede proporcionar una concentración mínima del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de  $\geq 20$  µg/ml (es decir, 20 µg/ml o más). La administración de la composición farmacéutica puede proporcionar una concentración mínima del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de  $\geq 30$  µg/ml (es decir, 30 µg/ml o más). La administración de la composición farmacéutica puede proporcionar una concentración mínima del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de  $\geq 40$  µg/ml (es decir, 40 µg/ml o más). La administración de la composición farmacéutica puede proporcionar una concentración mínima del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de 20-100 µg/ml. La administración de la composición farmacéutica puede proporcionar una concentración mínima del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de 30-80 µg/ml. La administración de la composición farmacéutica puede proporcionar una concentración mínima del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de 40-70 µg/ml.

El sujeto puede ser un sujeto humano. El sujeto puede ser un adulto. El sujeto puede tener NL. El sujeto puede ser un paciente con una firma génica por IFN de tipo I elevada. El sujeto puede ser un paciente con niveles altos en la prueba de firma génica estimula por interferón de tipo I (IFNGS) antes de la administración de la dosis o dosis unitaria. El sujeto puede tener una expresión elevada de los genes IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en la sangre completa. El método puede comprender identificar al sujeto como paciente con niveles altos en la prueba de IFNGS antes del tratamiento con la dosis o la dosis unitaria. El método puede comprender medir la expresión de los genes IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en la sangre completa del sujeto. El método puede comprender medir la expresión de los genes IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en la sangre completa del sujeto mediante RT-PCR.

La composición farmacéutica puede proporcionar un efecto terapéutico en el sujeto que es al menos equivalente a un efecto terapéutico proporcionado por la administración de una dosis intravenosa de 300 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo administrada una vez cada (C4S). La composición farmacéutica puede proporcionar una concentración mínima del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto que es mayor que una concentración mínima de anifrolumab o la variante funcional del mismo proporcionada mediante la administración de una dosis intravenosa de 300 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo una vez cada 4 semanas (C4S). El inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) puede estar comprendido dentro de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender de 150 a 200 mg/ml del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo), de 25 a 150 mM de sal de lisina y un excipiente sin carga. La composición farmacéutica puede comprender aproximadamente 150 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La composición farmacéutica puede comprender 50 mM de HCl de lisina. La composición farmacéutica puede comprender 130 mM de dihidrato de trehalosa. La composición farmacéutica puede comprender polisorbato 80 o polisorbato 20 al 0,05 %. La composición farmacéutica puede comprender 25 mM de histidina/HCl de histidina. La composición farmacéutica puede comprender 150 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, 50 mM de HCl de lisina, 130 mM de trehalosa dihidrato, polisorbato 80 al 0,05 % y 25 mM de histidina/HCl de histidina.

En otro aspecto, la exposición se refiere a un dispositivo de inyección que comprende la dosis unitaria de la exposición, o la composición farmacéutica para el uso de la exposición.

En otro aspecto, la exposición se refiere a un dispositivo de inyección que comprende una composición farmacéutica. La farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender  $> 105$  mg (es decir, más de 105 mg) y  $< 150$  mg (es decir, menos de 150 mg) del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o una variante funcional del mismo). La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender aproximadamente 120 mg del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender aproximadamente 1150 mg del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender 1150 mg del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). El dispositivo de inyección puede comprender 0,8 ml de la composición farmacéutica. El dispositivo de inyección puede comprender 7,7 ml de la composición farmacéutica. La concentración del inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en la composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede ser 150 mg/ml. El volumen de la composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede ser de al menos aproximadamente 0,8 ml. El volumen de la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente 0,8 ml.

La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM de sal de lisina y un excipiente sin carga. La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender 150 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender 50 mM de HCl de lisina. La composición farmacéutica puede comprender 130 mM de dihidrato de trehalosa. La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM

de sal de lisina y un excipiente sin carga. La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender 150 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La composición farmacéutica puede comprender 50 mM de HCl de lisina. La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender 130 mM de dihidrato de trehalosa. La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender 5 5 polisorbato 80 o polisorbato 20 al 0,05 %. La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender 25 mM de histidina/HCl de histidina. La composición farmacéutica en el dispositivo de inyección puede comprender 150 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, 50 mM de HCl de lisina, 130 mM de trehalosa dihidrato, polisorbato 80 al 0,05 % y 25 mM de histidina/HCl de histidina.

#### 10 4.4. Dispositivo

Así como proporcionar la administración subcutánea del anticuerpo, la capacidad de autoadministración (p. ej., para uso doméstico) se puede mejorar aún más mediante la administración subcutánea a través de una jeringa precargada con accesorios (JPCA), un autoinyector (AI) o una combinación de los mismos. Se ha descubierto que tales dispositivos 15 se toleran bien y son fiables para administrar dosis subcutáneas de un anticuerpo y proporcionan opciones adicionales para optimizar la asistencia sanitaria. De hecho, tales dispositivos pueden reducir la carga de las visitas frecuentes a la clínica para los pacientes. Un ejemplo de un dispositivo JPCA adecuado se describe en Ferguson y col. [12].

La dosis dilucidada por los inventores proporciona aún más ventajas en el contexto de la administración con JPCA, ya que un dispositivo JPCA típicamente administra un volumen máximo de 1 ml. Una dosis en el intervalo de >105 mg a <155 mg se puede acomodar fácilmente en un volumen de ~0,8 ml, de tal modo que la(s) dosis de la presente 20 exposición son adecuadas de manera única para la administración con JPCA y AI. A modo de comparación, debido a la viscosidad del anifrolumab, sería necesario administrar dosis mayores (particularmente dosis de >150 mg) dentro de un volumen de >1 ml, lo que requeriría al menos dos inyecciones s.c., lo que no es conveniente para el paciente y requeriría una pluralidad de dispositivos precargados.

El dispositivo de administración puede ser un sistema desechable de un solo uso que está diseñado para permitir la administración manual y s.c. de la dosis.

En otro aspecto, la exposición se refiere a un dispositivo de inyección que comprende una dosis unitaria. La dosis unitaria puede comprender >105 mg (es decir, al menos 105 mg) y <150 mg (es decir, menos de 150 mg) del inhibidor de IFNAR1, opcionalmente en donde el inhibidor de IFNAR1 es anifrolumab o una variante funcional del mismo. La dosis unitaria puede comprender ≤135 mg (es decir, 135 mg o menos) del inhibidor de IFNAR1, opcionalmente en donde el inhibidor de IFNAR1 es anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis unitaria puede comprender 35 aproximadamente 120 mg del inhibidor de IFNAR1, opcionalmente en donde el inhibidor de IFNAR1 es anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede comprender 120 mg del inhibidor de IFNAR1, opcionalmente en donde el inhibidor de IFNAR1 es anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede consistir esencialmente en >105 mg y <150 mg del inhibidor de IFNAR1, opcionalmente en donde el inhibidor de IFNAR1 es anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede consistir esencialmente en ≤135 mg del inhibidor de IFNAR1, opcionalmente en donde el inhibidor de IFNAR1 es anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede consistir esencialmente en aproximadamente 120 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La concentración de anifrolumab o la variante funcional del mismo en la dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede ser de aproximadamente 150 mg/ml. El volumen de la dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede ser inferior a 1 ml. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede tener un volumen de 0,5 a 1 ml. La concentración de la dosis unitaria puede ser de aproximadamente 0,8 ml. El volumen de la dosis unitaria puede ser de 0,8 ml. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede comprender una formulación de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM de sal de lisina y un excipiente sin carga. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede comprender una formulación de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM de sal de lisina y un excipiente sin carga. La dosis unitaria comprende una formulación de 25 mM de histidina-HCL, 130 mM de trehalosa y polisorbato 80 al 0,05 % p/v. La formulación puede tener un pH de aproximadamente 5,9.

En otro aspecto, la exposición se refiere a un dispositivo de inyección que comprende una dosis unitaria. La dosis unitaria puede comprender 1150 mg del inhibidor del IFNAR, opcionalmente en donde el inhibidor del IFNAR1 es anifrolumab o una variante funcional del mismo. La concentración de anifrolumab o la variante funcional del mismo en la dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede ser de aproximadamente 150 mg/ml. El volumen de la dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede ser inferior a 1 ml. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede tener un volumen de 0,5 a 1 ml. La concentración de la dosis unitaria puede ser de aproximadamente 0,8 ml. El volumen de la dosis unitaria puede ser de 0,8 ml. El volumen de la dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede ser de aproximadamente 1 ml. El volumen de la dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede ser 7,7 ml. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede comprender una formulación de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM de sal de lisina y un excipiente sin carga. La dosis unitaria en el dispositivo de inyección puede comprender una formulación de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM de sal de lisina y un excipiente sin carga. La dosis unitaria comprende una formulación de 65

25 mM de histidina-HCL, 130 mM de trehalosa y polisorbato 80 al 0,05 % p/v. La formulación puede tener un pH de aproximadamente 5,9.

5 El dispositivo de inyección puede ser una jeringa precargada (JPC). El dispositivo de inyección puede ser una jeringa precargada con accesorios (JPCA). El dispositivo de inyección puede ser un autoinyector (AI).

#### 4.5. Kit

10 En otro aspecto, la exposición se refiere a un kit que comprende una dosis unitaria de la exposición e instrucciones de uso, en donde las instrucciones de uso comprenden instrucciones para la administración subcutánea de la dosis unitaria a un sujeto.

15 En otro aspecto, la exposición se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica para el uso de la exposición, en donde las instrucciones de uso comprenden instrucciones para la administración subcutánea de la composición farmacéutica a un sujeto.

20 En otro aspecto, la exposición se refiere a un kit que comprende el dispositivo de inyección de cualquiera de la exposición, y las instrucciones de uso, en donde las instrucciones de uso comprenden instrucciones de uso del dispositivo de inyección para administrar por vía subcutánea la dosis unitaria o la composición farmacéutica al sujeto.

25 Las instrucciones de uso pueden especificar que el dispositivo de inyección, la dosis unitaria y/o la composición farmacéutica son para su uso en el tratamiento de la nefritis lúpica. El kit de la exposición puede comprender un embalaje, en donde el embalaje está adaptado para contener el dispositivo de inyección y las instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden adjuntarse al dispositivo de inyección. Las instrucciones de uso pueden comprender instrucciones para la administración de >105 mg y <150 mg de anifrolumab o una variante funcional del mismo. Las instrucciones de uso pueden comprender instrucciones para la administración de ≤135 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo. Las instrucciones de uso pueden comprender instrucciones para la administración de 120 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo. Las instrucciones de uso pueden comprender instrucciones para la administración de 120 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo cada 4 semanas. Las instrucciones de uso pueden definir que el sujeto tiene una enfermedad mediada por IFN de tipo I. Las instrucciones pueden definir que el sujeto tiene NL. Las instrucciones de uso pueden ser instrucciones escritas. Las instrucciones pueden especificar que la dosis unitaria de la composición farmacéutica es para su uso según un método de la exposición. Las instrucciones de uso pueden comprender instrucciones para la administración subcutánea de anifrolumab o una variante funcional del mismo. Las instrucciones de uso pueden comprender instrucciones para la administración de 1150 mg de anifrolumab o una variante funcional del mismo. Las instrucciones de uso pueden definir que el sujeto tiene una enfermedad mediada por IFN de tipo I. Las instrucciones pueden definir que el sujeto tiene NL. Las instrucciones de uso pueden ser instrucciones escritas. Las instrucciones de uso pueden comprender instrucciones para la administración intravenosa de anifrolumab o una variante funcional del mismo. Las instrucciones de uso pueden comprender instrucciones para la administración de 900 a 1000 mg de anifrolumab o una variante funcional del mismo. Las instrucciones de uso pueden comprender instrucciones para la administración de 900 mg de anifrolumab o una variante funcional del mismo. Las instrucciones de uso pueden definir que el sujeto tiene una enfermedad mediada por IFN de tipo I.

#### 4.6. Pauta de dosis

45 En otro aspecto, la exposición se refiere a una pauta de administración del inhibidor del IFNAR1 para el tratamiento de la NL. La pauta de administración puede comprender una primera pauta intensiva (PI) que comprende 3 dosis intravenosas de 900 mg C4S, seguido de una pauta básica (PB) de a) una dosis subcutánea semanal de 120 mg, o b) una dosis intravenosa de 300 mg C4S (o una mezcla de a) y b)). El inhibidor del IFNAR1 puede ser anifrolumab o una variante funcional del mismo.

50 En otro aspecto, la exposición se refiere a una pauta de administración del inhibidor del IFNAR1 para el tratamiento de la NL. La pauta de administración puede comprender una primera pauta intensiva (PI) que comprende 6 dosis intravenosas de 900 mg C4S, seguida de una pauta básica (PB) de a) una dosis subcutánea semanal de 120 mg, o b) una dosis intravenosa de 300 mg C4S (o una mezcla de a) y b)). El inhibidor del IFNAR1 puede ser anifrolumab o una variante funcional del mismo.

60 En otro aspecto, la exposición se refiere a una pauta de administración del inhibidor del IFNAR1 para el tratamiento de la NL. La pauta de administración puede comprender una primera pauta intensiva (PI) que comprende 6 dosis subcutáneas de 1150 mg C4S, seguida de una pauta básica (PB) de a) una dosis subcutánea semanal de 120 mg, o b) una dosis intravenosa de 300 mg C4S (o una mezcla de a) y b)). El inhibidor del IFNAR1 puede ser anifrolumab o una variante funcional del mismo.

65 El método puede comprender administrar por vía intravenosa una dosis intravenosa de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo al sujeto). La dosis intravenosa puede ser ≥300 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis intravenosa puede ser ≤1000 mg de un

inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis intravenosa puede ser de 900 mg a 1000 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis intravenosa puede ser >300 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis intravenosa puede ser de aproximadamente 300 mg, aproximadamente 900 mg o 1000 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis intravenosa puede ser 300 mg, 900 mg o 1000 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis intravenosa se puede administrar aproximadamente cada cuatro semanas (C4S). La dosis intravenosa se puede administrar aproximadamente cada mes. Se puede administrar una dosis de 300 mg i.v. utilizando una bomba de infusión durante un mínimo de 30 minutos. Se puede administrar una dosis de 900 mg i.v. utilizando una bomba de infusión durante un mínimo de 60 minutos. Se puede suministrar una dosis de 300 mg i.v. de anifrolumab en un vial de 2 ml, a una concentración de 150 mg/ml.

El método puede comprender administrar por vía subcutánea una dosis subcutánea de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis subcutánea se puede administrar después, antes o entre la administración intravenosa de la dosis intravenosa. La dosis subcutánea puede ser >105 mg y <150 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis subcutánea puede ser ≤ 135 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis subcutánea puede ser de aproximadamente 120 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis subcutánea se puede administrar en una sola etapa de administración. La dosis subcutánea se puede administrar a intervalos de 6-8 días. La dosis subcutánea se puede administrar una vez por semana. La dosis subcutánea puede tener un volumen de 0,5 a 1 ml. La dosis subcutánea puede tener un volumen de 0,5 a 1,0 ml. La dosis subcutánea puede tener un volumen de aproximadamente 0,8 ml. La dosis subcutánea puede tener un volumen de 0,8 ml. La dosis subcutánea puede ser de aproximadamente 1150 mg (p. ej., 1155 o 1150 mg) de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La dosis subcutánea puede tener un volumen de aproximadamente 8 ml. La dosis subcutánea puede tener un volumen de aproximadamente 7,7 ml.

El método puede comprender administrar al sujeto una primera dosis de un inhibidor del IFNAR1, seguida de una segunda dosis del inhibidor del IFNAR1, en donde la primera dosis es superior a la segunda dosis. La primera dosis se puede administrar por vía intravenosa. La primera dosis puede ser >300 mg. La primera dosis puede ser ≤1000 mg. La primera dosis puede ser de aproximadamente 900 mg. La primera dosis se puede administrar C4S. La primera dosis se puede administrar al sujeto 3 veces antes de que se administre la segunda dosis al sujeto. La primera dosis se puede administrar al sujeto 6 veces antes de que se administre la segunda dosis al sujeto. La primera dosis se puede administrar cada 4 semanas durante 12 semanas antes de administrar la segunda dosis. La primera dosis se puede administrar cada 4 semanas durante 24 semanas antes de administrar la segunda dosis. La primera dosis se puede administrar por vía subcutánea. La primera dosis puede ser de aproximadamente 1150 mg o 1150 mg. La primera dosis se puede administrar C4S. La primera dosis se puede administrar al sujeto 3 veces antes de que se administre la segunda dosis al sujeto. La primera dosis se puede administrar al sujeto 6 veces antes de que se administre la segunda dosis al sujeto. La primera dosis se puede administrar cada 4 semanas durante 12 semanas antes de administrar la segunda dosis. La primera dosis se puede administrar cada 4 semanas durante 24 semanas antes de administrar la segunda dosis. La dosis intravenosa se puede administrar como parte de una pauta de administración intensiva (PI), en donde la dosis total del inhibidor del IFNAR1 administrada durante la PI es de 2,7 a 81 g, opcionalmente 72,9 g, durante un período de 12 a 24 semanas. La PI puede comprender la administración de una dosis s.c. del inhibidor del IFNAR1 que es equivalente a una dosis i.v. de 900 a 1000 mg C4S.

La segunda dosis se puede administrar por vía subcutánea. La segunda dosis puede ser >105 mg y ≤135 mg y administrarse por vía subcutánea. La segunda dosis puede ser de aproximadamente 120 mg y administrarse por vía subcutánea. La segunda dosis se puede administrar una vez por semana.

La segunda dosis se puede administrar por vía intravenosa. La segunda dosis se puede administrar cada mes. La segunda dosis se puede administrar C4S. La segunda dosis puede ser ≥300 mg. La segunda dosis puede ser ≤1000 mg y administrarse por vía intravenosa. La segunda dosis puede ser de aproximadamente 300 mg y administrarse por vía intravenosa. La dosis puede ser de aproximadamente 900 mg y administrarse por vía intravenosa C4S, en donde la segunda dosis es de aproximadamente 120 mg administrados por vía subcutánea CS. La dosis puede ser de aproximadamente 900 mg y administrarse por vía intravenosa C4S, en donde la segunda dosis es de aproximadamente 300 mg administrados por vía intravenosa C4S, opcionalmente en donde la primera dosis se administra al sujeto al menos 3 veces antes de administrar la segunda dosis al paciente, opcionalmente en donde la primera dosis se administra al sujeto al menos 6 veces antes de administrar la segunda dosis al paciente. La segunda dosis se puede administrar durante al menos un año.

El método puede comprender administrar una dosis unitaria o una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 300, 305, 310, 800, 805, 810, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 890, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 1000, 1050, 1010, 1020, 1025, 1030, 1035, 1040, 1045, 1050, 1055, 1060 o 1065 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo).

#### 4.7. Dosis unitaria

- Una dosis unitaria (también denominada forma de dosis unitaria, dosis unitaria farmacéutica o forma de dosis unitaria farmacéutica) es una dosis formada a partir de una sola unidad. Una dosis unitaria (forma de dosis unitaria) es adecuada para la administración a un sujeto en una sola etapa de administración. Una dosis unitaria (forma de dosis unitaria) puede embalsarse en un contenedor de una sola unidad, por ejemplo, una jeringa precargada o un autoinyector de un solo uso. Las dosis unitarias proporcionan la ventaja de que se pueden pedir, embalar, manipular y administrar como unidades de dosis única que contienen una cantidad predeterminada de un fármaco. Las dosis unitarias disminuyen los errores de administración y reducen los residuos.
- En otro aspecto, la presente exposición se refiere a una dosis unitaria (dosis unitaria farmacéutica, forma de dosis unitaria o forma de dosis unitaria farmacéutica) para administración subcutánea que comprende >105 mg (es decir, más de 105 mg) y <150 mg (es decir, menos de 150 mg) de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o una variante funcional del mismo). La dosis unitaria puede comprender de 105 mg a 149 mg de un inhibidor del IFNAR.
- La dosis unitaria puede comprender  $\leq 135$  mg (es decir, 135 mg o menos) de un inhibidor del IFNAR1. La dosis unitaria puede comprender de 105 mg a 135 mg de un inhibidor del IFNAR. La dosis unitaria puede comprender aproximadamente 120 mg del inhibidor del IFNAR1. La dosis unitaria puede comprender 120 mg del inhibidor del IFNAR1. La dosis unitaria puede consistir esencialmente en >105 mg y <150 mg del inhibidor del IFNAR1. La dosis unitaria puede consistir esencialmente en  $\leq 135$  mg del inhibidor del IFNAR1. La dosis unitaria puede consistir esencialmente en aproximadamente el inhibidor del IFNAR1. La concentración del inhibidor del IFNAR1 en la dosis unitaria puede ser de aproximadamente 150 mg/ml. El volumen de la dosis unitaria puede ser inferior a 1 ml. La dosis o dosis unitaria puede tener un volumen de 0,5 a 1 ml. La concentración de la dosis unitaria puede ser de aproximadamente 0,8 ml. El volumen de la dosis unitaria puede ser de 0,8 ml. La dosis unitaria puede comprender una formulación de 150 a 200 mg/ml del inhibidor del IFNAR1, de 25 a 150 mM de sal de lisina y un excipiente sin carga. La dosis unitaria puede comprender una formulación de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM de sal de lisina y un excipiente sin carga. La dosis unitaria comprende una formulación de 25 mM de histidina-HCL, 130 mM de trehalosa y polisorbato 80 al 0,05 % p/v. La formulación puede tener un pH de aproximadamente 5,9.
- La dosis unitaria puede comprender  $\leq 135$  mg (es decir, 135 mg o menos) de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis unitaria puede comprender aproximadamente 120 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis unitaria puede comprender 120 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis unitaria puede consistir esencialmente en >105 mg y <150 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis unitaria puede consistir esencialmente en  $\leq 135$  mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis unitaria puede consistir esencialmente en aproximadamente 120 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La concentración de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en la dosis unitaria puede ser de aproximadamente 150 mg/ml. El volumen de la dosis unitaria puede ser inferior a 1 ml. La dosis o dosis unitaria puede tener un volumen de 0,5 a 1 ml. La concentración de la dosis unitaria puede ser de aproximadamente 0,8 ml. El volumen de la dosis unitaria puede ser de 0,8 ml. La dosis unitaria puede comprender una formulación de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM de una sal de lisina y un excipiente sin carga. La dosis unitaria puede comprender una formulación de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM de una sal de lisina y un excipiente sin carga. La dosis unitaria comprende una formulación de 25 mM de histidina-HCL, 130 mM de trehalosa y polisorbato 80 al 0,05 % p/v. La formulación puede tener un pH de aproximadamente 5,9. La dosis unitaria puede comprender 1150 o 1155 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo.
- La dosis o dosis unitaria puede ser 105 mg, 106 mg, 107 mg, 108 mg, 109 mg, 110 mg, 111 mg, 112 mg, 113 mg, 114 mg, 115 mg, 116 mg, 117 mg, 118 mg, 119 mg, 120 mg, 121 mg, 122 mg, 123 mg, 124 mg o 125 mg, 126 mg, 127 mg, 128 mg, 129 mg, 130 mg, 131 mg, 132 mg, 133 mg, 134 mg, 135 mg, 136 mg, 137 mg, 138 mg, 139 mg, 140 mg, 141 mg, 142 mg, 143 mg, 144 mg, 145 mg, 146 mg, 147 mg, 148 mg, o 149 mg, 150 mg, 151 mg, 152 mg, 153 mg, 154 mg, 155 mg, 156 mg, 157 mg, 158 mg, 159 mg, 160 mg, 161 mg, 162 mg, 163 mg, 164 mg, 165 mg, 166 mg, 167 mg, 168 mg, 167 mg 168 mg, 169 mg, 170 mg, 171 mg, 172 mg, 173 mg, 174 mg, 175 mg, 176 mg, 177 mg, 178 mg, 179 mg, 180 mg, 181, mg, 182 mg, 183 mg, 184 mg, 185 mg, 186 mg, 187 mg, 188 mg, 189 mg, 190 mg, 191 mg, 192 mg, 193 mg, 194 mg, 195 mg, 196 mg, 197 mg, 198 mg, 199 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 890 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1010 mg, 1020 mg, 1025 mg, 1030 mg, 1035 mg, 1040 mg, 1045 mg, 1050 mg, 1051 mg, 1052 mg, 1053 mg, 1054 mg, 1055 mg, 1056 mg, 1057 mg, 1058 mg, 1059 mg, 1060 mg, 1061 mg, 1062 mg, 1063 mg, 1064 mg o 1065 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo).
- En otro aspecto, la exposición se refiere a un método para tratar la NL en un sujeto, comprendiendo el método de tratamiento administrar por vía subcutánea la dosis unitaria de la exposición a un sujeto que tiene NL. En otro aspecto,

la exposición se refiere a un método de tratamiento de la NL en un sujeto, comprendiendo el método la administración subcutánea de una dosis de anifrolumab o una variante funcional del mismo, en donde la dosis es >105 mg y <150 mg.

En otro aspecto, la exposición se refiere a un método de tratamiento de la NL en un sujeto, comprendiendo el método la administración subcutánea de una dosis de anifrolumab o una variante funcional del mismo, en donde la administración de la dosis cada semana proporciona una concentración plasmática en el sujeto que es al menos equivalente a la concentración plasmática proporcionada por la administración intravenosa de 300 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo cada 4 semanas. La administración de la dosis cada semana puede proporcionar una concentración plasmática en el sujeto superior a la concentración plasmática proporcionada por la administración intravenosa de 300 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo cada 4 semanas. La administración de la dosis cada semana puede proporcionar una concentración plasmática en el sujeto que sea al menos equivalente a la concentración plasmática proporcionada por la administración intravenosa de 400 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo cada 4 semanas. La dosis se puede administrar en una sola etapa de administración. La dosis administrada al sujeto puede ser <150 mg (es decir, menos de 150 mg) de un inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis administrada al sujeto puede ser >105 mg (es decir, más de 105 mg) de un inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis administrada al sujeto puede ser ≤135 mg (es decir, 135 mg o menos) de un inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo). La dosis administrada al sujeto puede ser aproximadamente 120 mg de un inhibidor de IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo).

Los métodos de la exposición pueden comprender administrar la dosis o dosis unitaria a intervalos de 6-8 días. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana (CS). La dosis o dosis unitaria puede ser de 120 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo, en donde el método comprende administrar la dosis en una sola etapa de administración una vez por semana (CS). En otras palabras, el método comprende administrar 120 mg CS de anifrolumab de la variante funcional del mismo. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 4 semanas. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 8 semanas. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 12 semanas. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 16 semanas. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 20 semanas. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 24 semanas. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 28 semanas. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante al menos aproximadamente 32 semanas. La dosis o dosis unitaria se puede administrar una vez por semana durante aproximadamente 8 semanas. La dosis o dosis unitaria puede tener un volumen adecuado para la administración en una única etapa de administración subcutánea. La dosis o dosis unitaria puede tener un volumen de 0,5 a 1 ml. La dosis o dosis unitaria puede tener un volumen inferior a 1 ml. La dosis o dosis unitaria puede tener un volumen de aproximadamente 0,8 ml.

La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración plasmática de anifrolumab o la variante funcional del mismo en el paciente de ≥10 µg (es decir, 10 µg o más) de anifrolumab o la variante funcional del mismo por ml de plasma (es decir, una concentración plasmática de ≥10 µg/ml). La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración plasmática de anifrolumab o la variante funcional del mismo en el sujeto de aproximadamente 10-100 µg/ml. La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración plasmática de anifrolumab o la variante funcional del mismo en el sujeto de 20-80 µg/ml. La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración plasmática de anifrolumab o la variante funcional del mismo en el sujeto de 30-70 µg/ml. La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración mínima de anifrolumab o la variante funcional del mismo en el sujeto de ≥20 µg/ml (es decir, 20 µg/ml o más). La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración mínima de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de ≥30 µg/ml (es decir, 30 µg/ml o más). La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración mínima de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) en el sujeto de ≥40 µg/ml (es decir, 40 µg/ml o más). La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración mínima de anifrolumab o la variante funcional del mismo en el sujeto de 20-100 µg/ml. La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración mínima de anifrolumab o la variante funcional del mismo en el sujeto de aproximadamente 30-80 µg/ml. La administración de la dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración mínima de anifrolumab o la variante funcional del mismo en el sujeto de 40-70 µg/ml.

La dosis o dosis unitaria puede proporcionar un efecto terapéutico en el sujeto que es al menos equivalente a un efecto terapéutico proporcionado por la administración de una dosis intravenosa de 300 mg de un inhibidor del IFNAR1 (p. ej., anifrolumab o la variante funcional del mismo) administrada una vez cada (C4S). La dosis o dosis unitaria puede proporcionar una concentración mínima de anifrolumab o la variante funcional del mismo en el sujeto que es mayor que una concentración mínima de anifrolumab o la variante funcional del mismo proporcionada mediante la administración de una dosis intravenosa de 300 mg de anifrolumab o la variante funcional del mismo una vez cada 4 semanas (C4S).

#### 4.8. Inhibidor del IFNAR1

Un "inhibidor del receptor del interferón de tipo I" se refiere a una molécula que es antagonista del receptor de los ligandos de interferón de tipo I, tales como el interferón  $\alpha$  y el interferón  $\beta$  (IFNAR, IFNAR1). Tales inhibidores, posteriormente a la administración a un paciente, preferiblemente proporcionan una reducción en la expresión de al menos 1 (preferiblemente al menos 4) genes marcadores farmacodinámicos (FD) seleccionados del grupo que consiste en IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, HERC5, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPST1, IFIT3, LY6E, OAS2, PLSCR1, SIGLECI, USP18, RTP4 y DNATP6. Los al menos 4 genes pueden ser adecuadamente IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2. El "receptor del interferón de tipo I" es preferiblemente el receptor del interferón  $\alpha/\beta$  (IFNAR).

Por ejemplo, el inhibidor del receptor del interferón de tipo I puede ser un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que inhibe la actividad del IFN de tipo I (al inhibir el receptor). Un ejemplo de un anticuerpo adecuado o fragmento de unión a antígeno del mismo (que inhibe la actividad del IFN de tipo I) es un antagonista del receptor del interferón  $\alpha/\beta$  (IFNAR). El inhibidor del receptor del interferón de tipo I puede ser un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que inhibe la actividad del IFN de tipo I. De forma adicional o alternativamente, el inhibidor del receptor del interferón de tipo I puede ser un inhibidor de micromolécula de un receptor del interferón de tipo I (p. ej., para la inhibición farmacológica de la actividad del receptor del interferón de tipo I).

El inhibidor del IFNAR1 puede ser un anticuerpo monoclonal humano específico para el IFNAR1. El inhibidor del IFNAR1 puede ser un anticuerpo monoclonal humano modificado de la clase IgG1 específico para el IFNAR1.

El anticuerpo puede comprender una región 1 determinante de complementariedad de región variable de cadena pesada (HCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º 3. El anticuerpo puede comprender una región 2 determinante de complementariedad de región variable de cadena pesada (HCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º 4. El anticuerpo puede comprender una región 3 determinante de complementariedad de región variable de cadena pesada (HCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º 5. El anticuerpo puede comprender una región 1 determinante de complementariedad de región variable de cadena ligera (LCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos Id. de sec. n.º 6. El anticuerpo puede comprender una región 2 determinante de complementariedad de región variable de cadena ligera (LCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos Id. de sec. n.º 7. El anticuerpo puede comprender una región 3 determinante de complementariedad de región variable de cadena ligera (LCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos Id. de sec. n.º 8.

El anticuerpo puede comprender una región variable de la cadena pesada humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de sec. n.º 1. El anticuerpo puede comprender una región variable de la cadena ligera humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de sec. n.º 2. El anticuerpo puede comprender una región constante de cadena ligera humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de sec. n.º 9. El anticuerpo puede comprender una región constante de cadena pesada humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de sec. n.º 10. El anticuerpo puede comprender en la región Fc una sustitución de aminoácidos de L234F, numerada según el índice UE como se expone en Kabat y en donde dicho anticuerpo presenta una afinidad reducida por al menos un ligando Fc en comparación con un anticuerpo no modificado. El anticuerpo puede comprender una cadena pesada humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de sec. n.º 11. El anticuerpo puede comprender una cadena ligera humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de sec. n.º 12.

El anticuerpo puede comprender: (a) una región 1 determinante de complementariedad de región variable de cadena pesada (HCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º 3; (b) una región 2 determinante de complementariedad de región variable de cadena pesada (HCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º 4; (c) una región 3 determinante de complementariedad de región variable de cadena pesada (HCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos de Id. de sec. n.º 5; (d) una región 1 determinante de complementariedad de región variable de cadena ligera (LCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos Id. de sec. n.º 6; (e) una región 2 determinante de complementariedad de región variable de cadena ligera (LCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos Id. de sec. n.º 7; y f) una región 3 determinante de complementariedad de región variable de cadena ligera (LCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos Id. de sec. n.º 8.

El anticuerpo puede comprender (a) una cadena pesada humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de sec. n.º 11; y (b) una cadena ligera humana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de sec. n.º 12.

El inhibidor del IFNAR1 puede ser anifrolumab o una variante funcional del mismo.

#### 4.9. Formulaciones

El anifrolumab o la variante funcional del mismo pueden estar comprendidos dentro de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender de 150 a 200 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo, de 25 a 150 mM de una sal de lisina y un excipiente sin carga. La composición farmacéutica puede comprender 150 mg/ml de anifrolumab o la variante funcional del mismo. La composición farmacéutica puede comprender 50 mM de HCl de lisina. La composición farmacéutica puede comprender 130 mM de dihidrato de trehalosa. La composición farmacéutica puede comprender polisorbato 80 o polisorbato 20 al 0,05%. La composición farmacéutica puede comprender 25 mM de histidina/HCl de histidina. La composición farmacéutica puede comprender 150 mg/ml de

anifrolumab o la variante funcional del mismo, 50 mM de HCl de lisina, 130 mM de trehalosa dihidrato, polisorbato 80 al 0,05 % y 25 mM de histidina/HCl de histidina.

Las formulaciones estables adecuadas para la administración a sujetos y que comprenden anifrolumab se describen en detalle en la patente US 10125195 B1.

**5. Definiciones**

5.1. Inhibidores de IFNAR

El anifrolumab (MEDI-546, anifro, ANI) es un anticuerpo monoclonal (mAb) humano de tipo inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) dirigido contra la subunidad 1 del receptor del interferón de tipo I (IFNAR1, IFN-αR1, IFNAR). El anifrolumab regula a la baja la señalización del IFNAR y suprime la expresión de genes inducibles por IFN. Las exposiciones relacionadas con el anifrolumab se pueden encontrar en la patente US-7662381 y la patente US-9988459. La información de secuencia del anifrolumab se proporciona en la DCI recomendada por la OMS: Lista 71 (WHO Drug information, Vol. 28, n.º 1, 2014) y Peng y col. [13]. La información de secuencia para anifrolumab también se proporciona en la **Tabla 1** y la **Figura 44** y **Figura 45**.

Tabla 1: Secuencias

Anifrolumab VH (Id. de sec. n.º: 1)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYI FT <u>NYWIA</u> WVRQMPGKGLSEMGIIYPGD <u>SDIRYSPSFQ</u> QVTTISADKSIITAYLQWSSLKASDTAMYCAR <u>HDIEGFDY</u> WGRG TLVTVSS
Anifrolumab VK (Id. de sec. n.º: 2)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCR <u>RASQSVSSFF</u> AWYQQKPGQAPRLLIYG <u>ASSR</u> <u>ATGIPDR</u> LSGSGSGTDFLTITRLEPEDFAVYYC <u>QQYDSSAI</u> TFGQGTREIK
HCDR1 (Id. de sec. n.º: 3)	NYWIA
HCDR2 (Id. de sec. n.º: 4)	IIPGDSDIRYSPSFQG
HCDR3 (Id. de sec. n.º: 5)	HDIEGFDY
LCDR1 (Id. de sec. n.º: 6)	RASQSVSSSFFA
LCDR2 (Id. de sec. n.º: 7)	GASSRAT
LCDR3 (Id. de sec. n.º: 8)	QQYDSSAIT
Región constante de la cadena ligera (Id. de sec. n.º: 9)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Región constante de cadena pesada (Id. de sec. n.º: 10)	ASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTCTCP PCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTI S KAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS C SVMHEALHNYTQKSLSLSPGK
Cadena pesada (Id. de sec. n.º: 11)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYI FTNYWIAWVRQMPGKGLSEMGIIYPGD SDIRYSPSFQQVTTISADKSIITAYLQWSSLKASDTAMYCAR <u>HDIEGFDY</u> WGRG TLVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKHTCTPPCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWESNG QPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS C SVMHEALHNYTQKS LSLSPGK
Cadena ligera (Id. de sec. n.º: 12)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSFFAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRLSGSGSGTDFLTITRLEPEDFAVYYCQQYDSSAITFGQGTREIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

El anifrolumab es una inmunoglobulina que comprende una HCDR1, una HCDR2 y una HCDR3 de la Id. de sec. n.º: 3, Id. de sec. n.º: 4, y la Id. de sec. n.º: 5, respectivamente (o una variante funcional de la misma); y una LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de la Id. de sec. n.º: 6, Id. de sec. n.º: 7, y la Id. de sec. n.º: 8, respectivamente (o una variante

funcional de la misma). El anifrolumab es una inmunoglobulina que comprende un VH de la Id. de sec. n.º 1 y una VL de la Id. de sec. n.º 2.

La región constante del anifrolumab se ha modificado de tal modo que el anifrolumab presenta una afinidad reducida por al menos un ligando Fc en comparación con un anticuerpo no modificado. El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal de clase IgG modificado específico para IFNAR1 que comprende en la región Fc una sustitución de aminoácidos de L234F, numerada según el índice UE como se expone en Kabat (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.). El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal de clase IgG modificado específico para IFNAR1 que comprende en la región Fc una sustitución de aminoácidos de L234F, L235E y/o P331S, numerada según el índice UE como se expone en Kabat (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.). El anifrolumab es un anticuerpo que comprende una región constante de cadena ligera de la Id. de sec. n.º 9. El anifrolumab es un anticuerpo que comprende una región constante de cadena pesada de la Id. de sec. n.º 10. El anifrolumab es un anticuerpo que comprende una región constante de cadena ligera de la Id. de sec. n.º 9 y una región constante de cadena pesada de la Id. de sec. n.º 10. El anifrolumab es un anticuerpo que comprende una cadena ligera de la Id. de sec. n.º 12. El anifrolumab es un anticuerpo que comprende una cadena pesada de la Id. de sec. n.º 11 y una cadena ligera de Id. de sec. n.º 12.

Las variantes funcionales del anifrolumab son variantes de secuencia que cumplen la misma función que el anifrolumab. Las variantes funcionales del anifrolumab son variantes que se unen a la misma diana que el anifrolumab y tienen la misma función efectora que el anifrolumab. Las variantes funcionales del anifrolumab son variantes que se unen a la misma diana que el anifrolumab y tienen la misma función efectora que el anifrolumab con la misma o mayor afinidad. Las variantes funcionales del anifrolumab incluyen fragmentos de unión a antígeno de anifrolumab y derivados de anticuerpos e inmunoglobulinas del anifrolumab. Las variantes funcionales incluyen biosimilares y productos intercambiables. Los términos biosimilar y producto intercambiable están definidos por la FDA y la EMA. El término biosimilar se refiere a un producto biológico que es muy similar a un producto biológico aprobado (p. ej., aprobado por la FDA) (producto de referencia, p. ej., anifrolumab) en términos de estructura y no tiene diferencias clínicamente significativas en términos de farmacocinética, seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia. La presencia de diferencias clínicamente significativas de un biosimilar se puede evaluar en estudios farmacocinéticos (exposición) y farmacodinámicos (respuesta) en humanos y en una evaluación de la inmunogenicidad clínica. Un producto intercambiable es un biosimilar del que se espera que produzca el mismo resultado clínico que el producto de referencia en cualquier paciente determinado.

Por ejemplo, una variante del anticuerpo de referencia (anifrolumab) puede comprender: una CDR1 de cadena pesada que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 3; una CDR2 de cadena pesada que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 4; una CDR3 de cadena pesada que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 5; una CDR1 de cadena ligera que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 6; una CDR2 de cadena ligera que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 7; y una CDR3 de cadena ligera que tiene como máximo 2 diferencias de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 8; en donde el anticuerpo variante se une a la diana del anifrolumab (p. ej., IFNAR) y preferiblemente con la misma afinidad.

Una variante del anticuerpo de referencia (anifrolumab) puede comprender: una CDR1 de cadena pesada que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 3; una CDR2 de cadena pesada que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 4; una CDR3 de cadena pesada que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 5; una CDR1 de cadena ligera que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 6; una CDR2 de cadena ligera que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 7; y una CDR3 de cadena ligera que tiene como máximo 1 diferencia de aminoácidos en comparación con la Id. de sec. n.º 8; en donde el anticuerpo variante se une a la diana del anifrolumab (p. ej., IFNAR) y opcionalmente con la misma afinidad.

Un anticuerpo variante puede tener como máximo 5, 4 o 3 diferencias de aminoácidos en total en las CDR del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia (anifrolumab) correspondiente, con la condición de que haya como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos por CDR. Un anticuerpo variante puede tener como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos en total en las CDR del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia (anifrolumab) correspondiente, con la condición de que haya como máximo 2 diferencias de aminoácidos por CDR. Un anticuerpo variante puede tener como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos en total en las CDR del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia (anifrolumab) correspondiente, con la condición de que haya como máximo 1 diferencia de aminoácidos por CDR.

Un anticuerpo variante puede tener como máximo 5, 4 o 3 diferencias de aminoácidos en total en las regiones estructurales del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia (anifrolumab) correspondiente, con la condición de que haya como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos por región estructural. Opcionalmente, un anticuerpo variante tiene como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos en total en las regiones estructurales del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia (anifrolumab).

correspondiente, con la condición de que haya como máximo 2 diferencias de aminoácidos por región estructural. Opcionalmente, un anticuerpo variante tiene como máximo 2 (opcionalmente como máximo 1) diferencias de aminoácidos en total en las regiones estructurales del mismo en comparación con un anticuerpo de referencia (anifrolumab) correspondiente, con la condición de que haya como máximo 1 diferencia de aminoácidos por región estructural.

5 Un anticuerpo variante puede comprender una cadena pesada variable y una cadena ligera variable como se describe en la presente memoria, en donde: la cadena pesada tiene como máximo 14 diferencias de aminoácidos (como máximo 2 diferencias de aminoácidos en cada CDR y como máximo 2 diferencias de aminoácidos en cada región estructural) en comparación con una secuencia de cadena pesada en la presente memoria; y la cadena ligera tiene como máximo 14 diferencias de aminoácidos (como máximo 2 diferencias de aminoácidos en cada CDR y como máximo 2 diferencias de aminoácidos en cada región estructural) cuando se compara con una secuencia de cadena ligera en la presente memoria; en donde el anticuerpo variante se une al mismo antígeno diana que el anticuerpo de referencia (anifrolumab) (p. ej., IFNAR) y preferiblemente con la misma afinidad.

15 Las cadenas pesadas o ligeras variantes se pueden denominar “equivalentes funcionales” de las cadenas pesadas o ligeras de referencia. Un anticuerpo variante puede comprender una cadena pesada variable y una cadena ligera variable como se describe en la presente memoria, en donde: la cadena pesada tiene como máximo 7 diferencias de aminoácidos (como máximo 1 diferencia de aminoácidos en cada CDR y como máximo 1 diferencia de aminoácidos en cada región estructural) en comparación con una secuencia de cadena pesada en la presente memoria; y la cadena ligera tiene como máximo 7 diferencias de aminoácidos (como máximo 1 diferencia de aminoácidos en cada CDR y como máximo 1 diferencia de aminoácidos en cada región estructural) cuando se compara con una secuencia de cadena ligera en la presente memoria; en donde el anticuerpo variante se une al mismo antígeno diana que el anticuerpo de referencia (anifrolumab) (p. ej., IFNAR) y preferiblemente con la misma afinidad.

25 Las variantes funcionales del anifrolumab incluyen los anticuerpos descritos en la patente WO 2018/023976 A1 (**Tabla 2**).

Tabla 2: Secuencias de anticuerpos anti-IFNAR

30	H15D10	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRISC KSGYTFY NYWVAWVRQM PGKLESMGI IYPGDSDFRY SPSFQGHVTI SADKSI STAY	Id. de sec. n.º: 13
35	L8C3	VL	DIQMTQSPFSSLSASLGDRVTTTCRASQN VGNVYLNWYQQKPKGKAPKLLIYRASNLAS GVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFA TYYCQQMEHAPPTFGQGTKVEIKR	Id. de sec. n.º: 14
40	L16C11	VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQS VIGYYLAWYQQKPGQAPRLLIYSVSTLA SGIPDRFSGSGSGTDFLTITISRLPEPDF AVYYCQQYYRFPITFGQGTKVEIK	Id. de sec. n.º: 15
45	H19B7	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLRI SCRSGYTFY NYWVAWVRQM PGKLESMGI IYPSDFRY SPSFQGHVTI SADKSI STAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD VEGYDYWGQG TLVTVSS	Id. de sec. n.º: 16

50 Las variantes funcionales incluyen anticuerpos que comprenden la secuencia de aminoácidos VH Id. de sec. n.º: 13.  
Las variantes funcionales incluyen anticuerpos que comprenden la secuencia de aminoácidos VH Id. de sec. n.º: 16.  
Las variantes funcionales incluyen anticuerpos que comprenden la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 14.  
Las variantes funcionales incluyen anticuerpos que comprenden la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 15.  
Las variantes funcionales incluyen anticuerpos que comprenden la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 16.  
Las variantes funcionales incluyen anticuerpos que comprenden la secuencia VH Id. de sec. n.º: 13 y la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 16. Las variantes funcionales incluyen anticuerpos que comprenden la secuencia VH Id. de sec. n.º: 13 y la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 15. Las variantes funcionales incluyen anticuerpos que comprenden la secuencia VH Id. de sec. n.º: 16 y la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 15. Las variantes funcionales incluyen anticuerpos que comprenden la secuencia VH Id. de sec. n.º: 16 y la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 14.

60 Los inhibidores del IFNAR pueden ser un anticuerpo monoclonal que comprende la secuencia de aminoácidos VH Id. de sec. n.º: 13. Los anticuerpos anti-IFNAR pueden comprender la secuencia de aminoácidos VH Id. de sec. n.º: 16. Los anticuerpos anti-IFNAR pueden comprender la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 14. Los anticuerpos anti-IFNAR pueden comprender la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 15. Los anticuerpos anti-IFNAR pueden comprender la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 16. Los anticuerpos anti-IFNAR pueden comprender la secuencia VH Id. de sec. n.º: 13 y la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 16. Los anticuerpos anti-IFNAR pueden comprender la secuencia VH Id. de sec. n.º: 13 y la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 14.

15. Los anticuerpos anti-IFNAR pueden comprender la secuencia VH Id. de sec. n.º: 16 y la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 15. Los anticuerpos anti-IFNAR pueden comprender la secuencia VH Id. de sec. n.º: 16 y la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 14.

5 Las variantes funcionales del anifrolumab y de los anticuerpos anti-IFNAR incluyen el anticuerpo QX006N descrito en la patente CN 11327807.

Tabla 3: Secuencias de anticuerpos QX006N

10	VH (Id. de sec. n.º: 17)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYYMTWVRQAPGKGLEWVS INVYGGTTYASWAKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREDV AVYMAIDLWGQGLVTVSS
15	VL (Id. de sec. n.º: 18)	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQSI SNQLSWYQQKPKAPKLLIYD ASSLASGVPSPRESGSRSGTKRETITISSLPEDFATYYCLGIYGDGADDGI AFGGGKVEIK
20	HCDR1 (Id. de sec. n.º: 19)	SYYMT
20	HCDR2 (Id. de sec. n.º: 20)	VINVYGGTTYASWAKG
20	HCDR3 (Id. de sec. n.º: 21)	EDVAVYMAIDL
25	LCDR1 (Id. de sec. n.º: 22)	QASQSISNQLS
25	LCDR2 (Id. de sec. n.º: 23)	DASSLAS
25	LCDR3 (Id. de sec. n.º: 24)	LGIYGDGADDGIA

Los inhibidores del IFNAR pueden ser un anticuerpo monoclonal que comprende la secuencia de aminoácidos VH Id. de sec. n.º: 17. Los anticuerpos anti-IFNAR pueden comprender la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 18.

QX006N es una inmunoglobulina que comprende una HCDR1, una HCDR2 y una HCDR3 de la Id. de sec. n.º: 19, la Id. de sec. n.º: 20, y la Id. de sec. n.º: 21, respectivamente (o una variante funcional de las mismas); y una LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de la Id. de sec. n.º: 22, la Id. de sec. n.º: 23, y la Id. de sec. n.º: 23, respectivamente (o una variante funcional de los mismos). QX006N es una inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos VH Id. de sec. n.º: 17, la secuencia de aminoácidos VL Id. de sec. n.º: 18.

5.2. Estudios clínicos con anifrolumab

ID del estudio	Estado	Diseño del estudio y tipo de control	Objetivos	Sujetos	Dosis
<b>Fase I</b>					
MI-CP180	Completado	Etiqueta abierta, escalada de dosis (SAD/MAD)	<b>Principal:</b> Seguridad y tolerabilidad <b>Secundario:</b> FC, inmunogenicidad, FC	Pacientes con ES	Dosis única i.v.: 0,1 mg/kg - 20 mg/kg Dosis múltiple i.v.: 0,3 mg/kg - 5,0 mg/kg
Estudio 06	Completado	Aleatorizado, doble enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Principal:</b> FC, seguridad y tolerabilidad <b>Secundario:</b> Inmunogenicidad	Voluntarios sanos	Dosis única s.c. de 300 mg o placebo (para inyección de 300 mg) 600 mg o placebo (para inyección de 600 mg) Dosis única i.v. de 300 mg o placebo (para inyección de 300 mg)
<b>Fase II</b>					
Estudio 1013	Completado	Aleatorizado (1:1:1), doble enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Principal:</b> SRI(4) en la semana 24 <b>Secundario:</b> SRI(4) en la semana 52, reducción de CEO, seguridad, FC, inmunogenicidad, FD	Pacientes con LES que reciben el tratamiento habitual	i.v., C4S 300 mg, 1000 mg, o placebo

ES 3 021 882 T3

5	Estudio 07	Completado	Aleatorizado (1:1:1), doble enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Principal:</b> UPCR en la semana 52 <b>Secundario:</b> RRC en la semana 52, seguridad, tolerabilidad	Pacientes con NL activa y proliferativa mientras reciben SOC	i.v., C4S 300 mg, 900 mg para las 3 primeras dosis seguidas de 300 mg o placebo
10	Estudio 08	Completado	Aleatorizado (3:1:3:1), doble enmascaramiento (hasta la semana 12), controlado con placebo	<b>Principal:</b> FC y FC <b>Secundario:</b> Seguridad y tolerabilidad, inmunogenicidad	Pacientes con LES con niveles altos en la prueba de IFNGS de tipo I con manifestaciones cutáneas activas mientras reciben SOC	s.c., C2S 150 mg, 300 mg o placebo
15	<b>Fase III</b>					
20	Estudio 05	Completado	Aleatorizado (1:2:2), doble enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Principal:</b> SRI(4) en la semana 52 <b>Secundario:</b> SRI(4) en pacientes con niveles altos en la prueba de IFNGS de tipo I, reducción de CEO, reducción de CLASI, SRI(4) en la semana 24, tasa de reagudizaciones anualizada Seguridad y tolerabilidad	Pacientes con LES de moderado a intenso que estaban recibiendo SOC	i.v., C4S 150 mg, 300 mg o placebo
25						
30						
35	Estudio 04	Completado	Aleatorizado (1:1), doble ciego controlado con placebo	<b>Principal:</b> BICLA en la semana 52 <b>Secundario:</b> BICLA en pacientes con niveles altos en la prueba de IFNGS de tipo I, reducción de CEO, reducción de CLASI, reducción del recuento de articulaciones, tasa de reagudizaciones anualizada Seguridad y tolerabilidad	Pacientes con LES de moderado a intenso que estaban recibiendo SOC	i.v., C4S 300 mg o placebo
40						
45						
50	Estudio 09	En curso	Aleatorizado (~ 4:1), doble enmascaramiento controlado con placebo	<b>Principal:</b> Seguridad y tolerabilidad	Pacientes con LES que completaron el estudio 04 o el estudio 05	i.v., C4S 300 mg o placebo Los pacientes tratados con anifrolumab en los Estudios 04 y 05 continuaron en los en los Estudios 04 y 05 con 300 mg, los pacientes con placebo de los Estudios 04 y 05 se asignaron aleatoriamente 1:1 a anifrolumab 300 mg o placebo
55						
60	(TULIP SC)	En curso	Aleatorizado (1:1), doble ciego controlado con placebo	<b>Principal:</b> BICLA en la semana 52 <b>Secundario:</b> Tiempo hasta BICLA, reducción sostenida de CEO, tasa de	Pacientes adultos con LES sistémico de moderado- intenso que estaban recibiendo el	s.c., CS 120 mg o placebo
65						

			reagudizaciones anualizada, BICLA en la semana 16 Seguridad y tolerabilidad	tratamiento habitual	
--	--	--	---	----------------------	--

5.3. Nefritis lúpica (NL)

La presencia de proteinuria, hematuria o cilindros granulosos en la orina o una disminución sin causa aparente de la función renal son todos signos clínicos de afectación renal en los pacientes con LES. El diagnóstico de la NL se realiza mediante biopsia renal y clasificación histopatológica según los criterios de clasificación de la ISN/RPS de 2003 [3], que son el criterio de referencia para la evaluación renal en la NL.

La NL se clasifica histológicamente como una de las clases I-V [3,14] (Tabla 4).

Tabla 4: Clasificación de la ISN/RPS de 2003 de la NL

Clase	Definición	Hallazgos clínicos	Subclases
I	NL mesangial mínima	Glomérulos normales por MO, pero depósitos inmunitarios mesangiales por IF	Ninguna
II	NL proliferativa mesangial	Hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por MO, con depósitos inmunitarios mesangiales. Unos pocos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados pueden ser visibles por IF o ME, pero no por MO	Ninguna
III	NL focal	Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar focal, segmentaria o global, activa o inactiva, que afecta <50 % de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales	III (A): lesiones activas; NL proliferativa focal
			III (A/C): lesiones crónicas y activas; NL esclerosante y proliferativa focal
			III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares; NL esclerosante focal
IV	NL difusa	Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar difusa, segmentaria o global, activa o inactiva, que afecta ≥50 % de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales	IV-S <sup>a</sup> (A): lesiones activas; NL proliferativa segmentaria difusa
			IV-G <sup>b</sup> (A): lesiones activas; NL proliferativa global difusa
			IV-S <sup>a</sup> (A/C): lesiones crónicas y activas; NL esclerosante y proliferativa segmentaria difusa
			IV-G <sup>b</sup> (A/C): lesiones crónicas y activas; NL esclerosante y proliferativa global difusa
			IV-S <sup>a</sup> (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices; NL esclerosante segmentaria difusa
			IV-G <sup>b</sup> (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices; NL esclerosante global difusa
V	NL membranosa	Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por MO y por IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales. Puede ocurrir junto con la clase III o IV, en cuyo caso se diagnostican ambas clases. Puede mostrar esclerosis avanzada	Ninguna

Clase	Definición	Hallazgos clínicos	Subclases
VI	NL esclerótica avanzada	≥90 % de los glomérulos con esclerosis global sin actividad residual	Ninguna

5 IF: inmunofluorescencia; MO: microscopia óptica; NL: nefritis lúpica. <sup>a</sup>NL segmentaria difusa indica que el 50 % o más de los glomérulos afectados presentan lesiones segmentarias (es decir, lesiones glomerulares que afectan a menos del 50 % del ovillo glomerular). <sup>b</sup>NL global difusa indica que el 50 % o más de los glomérulos afectados presentan lesiones globales (es decir, lesiones glomerulares que afectan al 50 % o más del ovillo glomerular).

10 Hasta hace muy poco, no había ningún tratamiento aprobado para la nefritis lúpica (NL). Los dos tratamientos recientemente aprobados (Benlysta™ and Lupkynis™ aprobados en Estados Unidos, MAA en revisión por la EMA) están aprobados para su uso como terapia complementaria al tratamiento habitual (SoC) de fondo con micofenolato de mofetilo (MMF), que por sí solo no está aprobado para la NL en la mayoría de las regiones, pero se usa ampliamente como SoC según las directrices internacionales. El tratamiento estándar para la NL proliferativa consiste en 6 a 12 meses de terapia inmunosupresora intensiva (usualmente ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo [MMF] con dosis altas de corticoesteroides), seguido de un período más prolongado de terapia de mantenimiento menos intensiva con MMF o azatioprina y esteroides en dosis bajas. El MMF es el recomendado por el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) y la actualización de 2019 de las recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo y la Asociación Renal Europea-Asociación Europea de Trasplante y Diálisis (EULAR/ERA-EDTA) para el abordaje de la nefritis lúpica con una dosis diaria total de 2 a 3 g 1 de 4 por vía oral durante 6 meses, seguido de un período prolongado de tratamiento con una dosis de entre 1 y 2 gramos al día. El anifrolumab se puede administrar junto con el tratamiento habitual para la nefritis lúpica.

25 El objetivo final del tratamiento para los pacientes con NL activa y proliferativa es lograr un control rápido de la inflamación renal y conservar la función renal para prevenir el desarrollo de NT. La nefropatía terminal se presenta tardíamente y con una frecuencia relativamente baja, lo que hace que no sea práctico utilizarla como criterio de valoración en los estudios clínicos. En cambio, el uso de criterios de valoración renales compuestos, que incluyen mediciones de la función renal e inflamación renal, para la evaluación de respuestas renales al tratamiento cuenta con el respaldo de sociedades profesionales (ACR, EULAR y KDIGO) y se alinea con las directrices actuales de la Agencia Europea de Medicamentos para los ensayos clínicos en NL.

#### 5.4. Esteroides

35 Los corticoesteroides orales (CEO, glucocorticoides) incluyen prednisona, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona y triamcinolona. Se muestran ejemplos de dosis equivalentes de prednisona oral en la (Tabla 5).

Tabla 5: Ejemplos de dosis equivalentes de prednisona oral

Prednisona oral y equivalentes	Dosis equivalente				
	7,5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Prednisona oral					
Cortisona	37,5 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Hidrocortisona	30 mg	40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
Metilprednisolona	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg
Prednisolona	7,5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Triamcinolona	6 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg

#### 5.5. Puntos finales

##### 5.5.1. eGFR (tasa de filtración glomerular estimada)

55 La ecuación más utilizada para estimar la tasa de filtración glomerular (GFR) a partir de la creatinina sérica es la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [15] y la ecuación del estudio de modificación de la dieta en enfermedad renal (MDER) rastreado por espectrometría de masas con dilución isotópica (EMDI) [16].

60 La ecuación de la CKD-EPI utiliza un spline de 2 pendientes para modelar la relación entre la GFR y la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza. La ecuación se muestra en la siguiente tabla para la creatinina en mg/dl. La ecuación se puede expresar en una sola ecuación:

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr} / k, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr} / k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Edad}} \times 1,018 [\text{si es mujer}] \times 1,159 [\text{si es persona negra}]$$

65 donde: Scr es creatinina sérica en mg/dl,

$\kappa$  es 0,7 para las mujeres y 0,9 para los hombres,

$\alpha$  es -0,329 para las mujeres y -0,411 para los hombres,

5 mín indica el mínimo de Scr / $\kappa$  o 1, y

máx indica el máximo de Scr / $\kappa$  o 1.

10 La siguiente es la ecuación del estudio MDER rastreable por EMDI (para los métodos de creatinina calibrados según un método de referencia de EMDI):

$$\text{GFR (ml/mín/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{Edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,212 \text{ si es afroestadounidense})$$

15 donde: Scr es creatinina sérica en mg/dl.

#### 5.5.2. RRC (respuesta renal completa)

La RRC se define en la presente memoria de la siguiente manera:

20 • La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) es  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de  $\geq 20$  %

25 • UPCR de 24 horas  $\leq 0,7$  mg/mg

Una RRC es un criterio de valoración reconocido para demostrar la eficacia de una intervención farmacéutica para el tratamiento y la remisión de la NL [9,17]. La RRC fue el criterio de valoración principal en el estudio en fase III con voclosporina para la NL, sobre cuya base se aprobó la voclosporina para el tratamiento de la NL [17].

#### 30 5.5.3. RRP (respuesta renal parcial)

Un sujeto logra la RRP si se cumplen todos los criterios siguientes:

35 • eGFR:  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de  $\geq 20$  %

• Mejora en el UPCR de 24 horas:

40 - Para los sujetos con un UPCR del valor de referencia  $\leq 3$  mg/mg:  $< 1,0$  mg/mg

- Para los sujetos con un UPCR del valor de referencia  $> 3$  mg/mg:  $> 50$  % de mejora con respecto al valor de referencia y  $\leq 3,0$  mg/mg

#### 45 5.5.4. RRC graduada (respuesta renal completa graduada)

Un sujeto alcanza una RRC graduada si se cumplen todos los criterios siguientes:

• Una disminución en el UPCR de 24 horas:

50 • Para los sujetos con un UPCR del valor de referencia  $> 3$  mg/mg: UPCR  $\leq 1$  mg/mg

• Para los sujetos con UPCR del valor de referencia  $\leq 3$  mg/mg: UPCR  $\leq 0,7$  mg/mg

55 • eGFR:  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de  $\geq 20$  %

#### 5.5.5. RRCa (respuesta renal completa alternativa)

60 Un sujeto alcanza la RRCa si se cumplen todos los criterios siguientes:

• eGFR:  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de  $\geq 20$  %

65 • UPCR de 24 horas  $\leq 0,7$  mg/mg

- Sedimento urinario inactivo (definido como <10 RBC/hpf)

5.5.6. RRCa graduada (respuesta renal completa alternativa graduada)

5 Un sujeto alcanza una RRCa graduada si se cumplen todos los criterios siguientes:

- Una disminución en el UPCR de 24 horas:

10 - Para los sujetos con un UPCR del valor de referencia >3 mg/mg: UPCR ≤1 mg/mg

- Para los sujetos con UPCR del valor de referencia ≤3 mg/mg: UPCR ≤0,7 mg/mg

15 • eGFR: ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de ≥20 %

- Sedimento urinario inactivo (definido como <10 RBC/hpf)

5.5.7. Proteinuria

20 El cociente proteína-creatinina en la orina (UPCR) proporciona una lectura de la cantidad de proteína sanguínea que pasa a la orina. El UPCR se puede medir en una muestra de orina recogida durante un período de 24 horas (UPCR de 24 horas). El UPCR puede ser un UPCR puntual, que proporciona el cociente proteína/creatinina medido en una muestra de orina recogida al azar para estimar la excreción de proteínas en 24 horas.

25 5.5.8. SRI (índice de respuesta al lupus eritematoso sistémico de ≥4)

Un sujeto alcanza el SRI(4) si se cumplen todos los criterios siguientes:

30 • reducción con respecto al valor de referencia de ≥4 puntos en el SLEDAI-2K;

• ningún nuevo aparato ni sistema afectado según lo definido por 1 o más BILAG-2004 A o 2 o más;

• elementos de BILAG-2004 comparados con el valor de referencia utilizando BILAG-2004;

35 • sin empeoramiento con respecto al valor de referencia en la actividad de la enfermedad del lupus de los sujetos, definido por un aumento de ≥0,30 puntos en una EVA de 3 puntos de EGM

SRI(X) (X=5, 6, 7 u 8) se define por la proporción de sujetos que satisfacen los siguientes criterios:

40 • reducción con respecto al valor de referencia de ≥X puntos en el SLEDAI-2K;

• ningún nuevo aparato ni sistema afectado según lo definido por 1 o más BILAG-2004 A o 2 o

45 • más elementos de BILAG-2004 comparados con el valor de referencia utilizando BILAG-2004;

• sin empeoramiento con respecto al valor de referencia en la actividad de la enfermedad del lupus de los sujetos, definido por un

50 • aumento de ≥0,30 puntos en una EVA de 3 puntos de EGM

5.5.9. SLEDAI-2K (índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000)

55 El índice de actividad de la enfermedad SLEDAI-2K consiste en una lista de manifestaciones orgánicas, cada una con una definición. Un investigador certificado o un médico designado completará la evaluación SLEDAI-2K y decidirá si cada manifestación está “presente” o “ausente” en las últimas 4 semanas. La evaluación también incluye la recogida de sangre y orina para evaluar las categorías de laboratorio del SLEDAI-2K.

60 La evaluación SLEDAI-2K consiste en 24 elementos relacionados con el lupus. Es un instrumento ponderado, en el que los descriptores se multiplican por la “ponderación” de un órgano en particular. Por ejemplo, los descriptores renales se multiplican por 4 y los descriptores del sistema nervioso central por 8, y estas manifestaciones orgánicas ponderadas se suman en la puntuación final. El intervalo de puntuación de SLEDAI-2K es de 0 a 105 puntos, donde 0 indica una enfermedad inactiva. Las puntuaciones SLEDAI-2K son evaluaciones clínicas válidas, fiables y sensibles de la actividad de la enfermedad del lupus.

65 5.5.10. Índice de actividad de la enfermedad del LES, dominio renal (SLEDAI-R)

La puntuación SLEDAI-R (intervalo 0-16; 0 = NL inactiva) representa la suma de los elementos renales del SLEDAI-2K. Si están presentes, cada uno de los cuatro elementos del SLEDAI-R recibe una puntuación de 4: proteinuria de >0,5 gramos/día, hematuria y piuria (ambas de >5 células/campo de gran aumento) y cilindros celulares [18].

5.5.11. Tiempo hasta reagudización renal

La reagudización renal se define como un aumento del UPCR puntual y/o un declive de la función renal en sujetos que alcanzaron al menos RRP (RRP o RRC) y después la mantuvieron durante al menos una visita posterior. Las reagudizaciones renales se pueden caracterizar como nefríticas o proteinúricas.

5.5.12. EGM (Evaluación global por parte del médico)

La EGM representa la evaluación general por parte del médico sobre la intensidad promedio de la enfermedad en una escala visual analógica (EVA) con una actividad de la enfermedad de 0 (ninguna) a 3 (intensa) durante 30 días.

5.5.13. BILAG-2004 (Grupo de evaluación del lupus de las Islas Británicas-2004)

El BILAG-2004 es un índice traslacional con 9 aparatos y sistemas (general, mucocutáneo, neuropsiquiátrico, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, oftálmico, renal y hemático) que puede captar la intensidad cambiante de las manifestaciones clínicas en los pacientes con LES. Está diseñado con escalas ordinales y no tiene ninguna puntuación global; más bien, registra la actividad de la enfermedad en los diferentes aparatos y sistemas de un vistazo comparando las últimas 4 semanas inmediatas con las 4 semanas anteriores. Se basa en el principio de la intención de los médicos de tratar y categoriza la actividad de la enfermedad en 5 niveles diferentes, del A al E:

- El grado A representa una enfermedad muy activa que requiere fármacos inmunosupresores y/o una dosis de prednisona de >20 mg/día o equivalente
- El grado B representa una actividad moderada de la enfermedad que requiere una dosis inferior de corticoesteroides, esteroides tópicos, inmunosupresores tópicos, antimaláricos o AINE
- El grado C indica una enfermedad leve y estable
- El grado D implica que no hay actividad de la enfermedad, pero el sistema se ha visto afectado anteriormente
- El grado E indica que no hay actividad actual ni previa de la enfermedad

Aunque el BILAG-2004 se desarrolló basándose en el principio de la intención de tratar, el tratamiento no influye en el índice de puntuación. Solo la presencia de manifestaciones activas influye en la puntuación.

5.5.14. BICLA (evaluación compuesta del lupus basada en BILAG)

La BICLA es un índice compuesto que originalmente se derivó del consenso de expertos sobre los índices de actividad de la enfermedad. La respuesta de la BICLA se define como (1) al menos una gradación de mejora en las puntuaciones de BILAG en el valor de referencia en todos los aparatos y sistemas corporales con actividad de la enfermedad moderada o intensa en la entrada (p. ej., todas las puntuaciones A (enfermedad intensa) caen a B (moderada), C (leve) o D (sin actividad) y todas las puntuaciones B caen a C o D); (2) no hay ninguna BILAG A nueva ni más de una puntuación de BILAG B nueva; (3) sin empeoramiento de la puntuación SLEDAI total con respecto al valor de referencia; (4) sin deterioro significativo ( $\leq 10\%$ ) en la evaluación global por parte del médico; y (5) sin fracaso del tratamiento (inicio de un tratamiento no protocolario).

Particularmente, un sujeto responde a la BICLA si se cumplen los siguientes criterios:

- reducción de todos los BILAG-2004 A en el valor de referencia a B/C/D y BILAG-2004 B en el valor de referencia a C/D, y ningún empeoramiento de BILAG-2004 en otros aparatos y sistemas, según lo definido por 1 nuevo BILAG-2004 A o más de 1 nuevo elemento BILAG-2004 B;
- sin empeoramiento con respecto al valor de referencia en SLEDAI-2K según lo definido como un aumento con respecto al valor de referencia de >0 puntos en SLEDAI-2K;
- sin empeoramiento con respecto al valor de referencia en la actividad de la enfermedad del lupus de los sujetos, definido por un aumento de  $\geq 0,30$  puntos en una EVA de 3 puntos de EGM;
- sin interrupción del producto en investigación o uso de medicamentos restringidos más allá del umbral permitido por el protocolo antes de la evaluación

La respuesta de la BICLA es un criterio de valoración compuesto que requiere la mejora de todas las puntuaciones de BILAG-2004 A y B en el valor de referencia, sin empeoramiento según la evaluación de SLEDAI-2K y EGM, así como sin interrupción del IP y sin uso de medicamentos restringidos más allá de los umbrales permitidos por el protocolo. El BILAG captura una mejora relativa en los aparatos y sistemas (a diferencia de SLEDAI-2K, que se usa para mostrar una mejora en el SRI y que requiere una resolución completa en los órganos y sistemas); el BILAG-2004 utilizado para medir la mejora en la BICLA puede detectar una mejora relativa clínicamente significativa en aparato o sistema.

#### 5.5.15. CLASI (índice de área e intensidad de la enfermedad del lupus eritematoso cutáneo)

El CLASI es un índice validado que se utiliza para evaluar las lesiones cutáneas del LES y consiste en 2 puntuaciones distintas: la primera resume la actividad inflamatoria de la enfermedad; la segunda es una medida del daño causado por la enfermedad. La puntuación de actividad tiene en cuenta el eritema, escamas/hipertrofia, lesiones de las membranas mucosas, caída reciente del cabello y alopecia no cicatricial. La puntuación de daño representa la despigmentación, cicatrización/atrofia/paniculitis y la cicatrización del cuero cabelludo. Se pregunta a los sujetos si su despigmentación duró 12 meses o más, en cuyo caso la puntuación de despigmentación se duplica. Cada uno de los parámetros anteriores se mide en 13 localizaciones anatómicas diferentes, incluidas específicamente porque están involucradas más frecuentemente en el lupus eritematoso cutáneo (LEC). Se mide la lesión más intensa de cada zona.

#### 5.6. Glosario de farmacocinética

**Área bajo la curva (AUC):** Área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo, que sirve como medida de la exposición al fármaco.

**C<sub>prom</sub>:** Concentración promedio en estado de equilibrio.

**C<sub>máx</sub>:** La concentración máxima (o pico) del fármaco en el plasma.

**C<sub>min</sub>:** Concentración plasmática mínima del fármaco.

**C<sub>mínima</sub>:** la concentración de fármaco en plasma en estado de equilibrio inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis. Concentración plasmática mínima (concentración medida al final de un intervalo de pauta en estado de equilibrio [tomada directamente antes de la siguiente administración]).

**LIC:** El límite inferior de cuantificación, la cantidad más baja de un analito en una muestra que se puede determinar cuantitativamente con la precisión y exactitud adecuadas.

**Farmacocinética lineal:** Cuando la concentración del fármaco en la sangre o el plasma aumenta proporcionalmente con el aumento de la dosis y la tasa de eliminación es proporcional a la concentración, se dice que el fármaco presenta una farmacocinética lineal. El aclaramiento y el volumen de distribución de estos fármacos son independientes de la dosis.

**Farmacocinética no lineal:** A diferencia de la farmacocinética lineal, la concentración del fármaco en la sangre o el plasma no aumenta proporcionalmente con el aumento de la dosis. El aclaramiento y el volumen de distribución de estos pueden variar dependiendo de la dosis administrada. La no linealidad puede estar asociada con cualquier componente de los procesos de absorción, distribución y/o eliminación.

#### 5.7. FC/FD

Los niveles plasmáticos que se pueden obtener mediante la administración s.c. y la administración i.v. se pueden comparar sobre la base de una curva de concentración plasmática de fármaco a lo largo del tiempo (AUC), que refleja la exposición del organismo al anticuerpo después de la administración de una dosis del fármaco. Por ejemplo, durante un estudio clínico, el perfil de concentración plasmática de fármaco a lo largo del tiempo del paciente se puede representar midiendo la concentración plasmática en varios puntos temporales. Cuando se emplea un planteamiento de modelización *in silicio*, se puede predecir la concentración plasmática de fármaco a lo largo del tiempo para cualquier dosis dada. El AUC (área bajo la curva) se puede calcular entonces mediante la integración de la curva de concentración plasmática del fármaco a lo largo del tiempo. La metodología adecuada se describe en Tummala y col. [19]. En los ejemplos descritos en la presente memoria, los parámetros de FC se calcularon mediante análisis no compartimental con Phoenix WinNonlin V/6.2 (Certara, Inc., Princeton, Nueva Jersey, Estados Unidos) e incluyeron el área bajo la curva (AUC) de concentración sérica a lo largo del tiempo, el aclaramiento (Acl, Acl/F), la concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>) y el tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima (t<sub>máx</sub>). Todos los datos se analizaron con SAS System V.9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EE. UU.).

Convenientemente, se puede calcular una relación entre el AUC obtenible con la administración s.c. y el AUC obtenible con la administración i.v. (AUC<sub>s.c.</sub> / AUC<sub>i.v.</sub>), proporcionando una comparación numérica de la biodisponibilidad proporcionada por las vías de dosificación. La referencia a la “relación AUC” de la presente memoria se refiere a la

relación  $AUC_{s.c.} / AUC_{i.v.}$ . Para proporcionar solidez estadística, la relación AUC es preferiblemente un valor medio, mediana o moda (por ejemplo, una media) calculado a partir de una pluralidad de experimentos repetidos (o simulaciones computacionales). Este planteamiento se demuestra con referencia a los ejemplos. La media, mediana o moda (preferiblemente la media) se pueden derivar recopilando datos obtenidos de múltiples pacientes (o múltiples simulaciones computacionales). Por lo tanto, la relación AUC puede reflejar la media, mediana o moda (preferiblemente la media) del AUC en múltiples pacientes.

#### 5.8. Firma génica por IFN de tipo I (IFNGS)

Se considera que el IFN tipo I desempeña un papel central en la patogenia de la enfermedad del LES y el anifrolumab se dirige a la inhibición de esta vía. Para entender la relación entre la expresión del IFN de tipo I y la respuesta a la terapia anti-IFN, es necesario saber si la enfermedad de un sujeto está impulsada por la activación del IFN de tipo I. Sin embargo, la medición directa del IFN de tipo I sigue siendo un desafío. Como tal, se desarrolló un marcador basado en la transcripción para evaluar el efecto de la sobreexpresión de la proteína diana en un conjunto específico de marcadores de ARNm. La expresión de estos marcadores se detecta fácilmente en la sangre completa y demuestra una correlación con la expresión en el tejido enfermo, tal como la piel, en el LES. La distribución bimodal de las puntuaciones de las transcripciones de los sujetos con LES respalda la definición de una subpoblación con niveles altos y bajos en la prueba de IFN (**Figura 1**). La prueba de IFN de tipo I se describe en la patente WO2011028933 A1. La firma génica por IFN de tipo I se puede utilizar para identificar a un sujeto como paciente con niveles altos en la prueba de firma génica por IFN de tipo I (IFNGS) o como un paciente con niveles bajos en la prueba de IFNGS. La prueba IFNGS mide la expresión de los genes IFI27, IFI44, IFI44L y RSAD2 en comparación con 3 genes de referencia: 18S, ACTB y GAPDH en la sangre completa del sujeto. El resultado de la prueba es una puntuación que se compara con un valor de corte preestablecido que clasifica a los pacientes en 2 grupos con niveles bajos o altos de expresión génica inducible por IFN (**Figura 1**).

La expresión de los genes se puede medir mediante RT-PCR. Los cebadores y sondas adecuados para la detección de los genes se pueden encontrar en la patente WO2011028933. Un kit adecuado para medir la expresión génica para la prueba de IFNGS es el kit para RT-PCR *therascreen@IFIGx* RGQ de QIAGEN (kit IFIGx), como se describe en Brohawn y col. [20].

La expresión génica se puede medir detectando el ARNm en la sangre completa o en el tejido del sujeto. Se puede detectar una puntuación del IFNGS (4 genes, 5 genes o 21 genes) en un sujeto midiendo la expresión génica de IFNGS (p. ej., ARNm) en la sangre o el tejido del sujeto y comparando los niveles de expresión génica con la expresión de los genes de mantenimiento o de control, p. ej., ACTB, GAPDH y ARNr 18S, en la sangre o el tejido.

La firma génica de 21 genes inducida por IFN (IFNGS) es un marcador farmacodinámico validado de la señalización del IFN de tipo I [21] (**Tabla 6**), que está elevado en pacientes con nefritis lúpica.

Tabla 6: 21 genes inducibles por interferón  $\alpha/\beta$  que constituyen la firma génica de 21 genes por interferón farmacodinámico

Título del gen	Símbolo genético	ID de sonda génica
<b>Interferón, proteína alfa inducible 27</b>	IFI27	202411
<b>interferón, proteína 6 inducible por alfa</b>	IFI6	204415
<b>Proteína 2 que contiene el dominio radical S-adenosil-metionina</b>	RSAD2	213797
<b>Proteína inducida por interferón 44</b>	IFI44	214059
<b>Proteína similar a la inducida por interferón 44</b>	IFI44L	204439
<b>Peptidasa específica de ubiquitina 18</b>	USP18	219211
<b>Complejo de antígeno 6 linfocítico, locus E</b>	LY6E	202145
<b>2,5-oligoadenilato sintetasa 1, 40/46 kDa</b>	OAS1	202869
<b>Ácido siálico adherido a Ig como la lectina 1, sialoadhesina</b>	SIGLEC1	44673
<b>Modificador similar a la ubiquitina ISG15</b>	ISG15	205483
<b>Proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 1</b>	IFIT1	203153
<b>2'-5'-oligoadenilato sintetasa 3, 100 kDa</b>	OAS3	218400
<b>Dominio Hect y RLD 5</b>	HERC5	219863
<b>Resistencia al mixovirus (virus de la gripe) 1</b>	MX1	202086
<b>Proteína de membrana 3 asociada a lisosomas</b>	LAMP3	205569

	Título del gen	Símbolo genético	ID de sonda génica
5	Interacción estromal epitelial 1 (mama)	EPST11	227609
	Proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 3	IFIT3	204747
	2',5'-oligoadenilato sintetasa 2, 69/71 kDa	OAS2	204972
	Proteína transportadora del receptor (quimiosensorial) 4	RTP4	219684
10	Escramblasa fosfolipídica 1	PLSCR1	241916
	Proteína 6 transactivada con ADN-polimerasa	DNAPT6	241812

## 6. Resumen de ejemplos

Las pruebas proporcionadas en los siguientes ejemplos se resumen en la **Tabla 7**.

Tabla 7: Resumen de los datos proporcionados en los ejemplos

Ejemplo	Sección	Resumen de resultados	Fuente de datos
Ejemplo 1	8	Resumen de los ensayos clínicos de anifrolumab	
Ejemplo 2	7	El anifrolumab trata la NL.	Estudio 07
		El anifrolumab trata la NL con una pauta de dosis de 900 mg C4S i.v. x3, seguido de 300 mg C4S i.v.	
Ejemplo 3	9	El anifrolumab tiene una biodisponibilidad del 87 % en voluntarios sanos	Estudio 06
Ejemplo 4	10	Una dosis de anifrolumab de <150 mg CS y >105 mg CS proporcionará al menos una C <sub>prom</sub> similar o incluso superior durante 52 semanas que la de 300 mg i.v. C4S.	Estudio 04, estudio 05, estudio 08
		Se considera que una dosis subcutánea de 120 mg CS proporciona una exposición y supresión de FD al menos similares o no inferiores a las de 300 mg i.v. C4S.	
Ejemplo 5	11	Se considera que una dosis subcutánea de aproximadamente 1150 mg (p. ej., 1155 mg) C4S proporciona una exposición y supresión de FD al menos similares o no inferiores a las de 900 mg i.v. C4S.	Estudio 07, estudio 08
		El anifrolumab tratará la NL con una dosis de 900 mg C4S i.v. x6 (o aproximadamente 1150 mg C4S s.c.), seguida de 300 mg C4S i.v. (o 120 mg CS).	
Ejemplo 6	12	Identificación de 11 proteínas urinarias asociadas con la intensidad de la enfermedad en pacientes con NL	
Ejemplo 7	13	Dispositivos de administración para administración subcutánea	

## 7. Ejemplo 1: Anifrolumab en la clínica

La seguridad y eficacia del anifrolumab se evaluaron en 8 estudios con enmascaramiento o abiertos con administración intravenosa (i.v.) y subcutánea (s.c.): 5 estudios en pacientes con LES (estudio 05, estudio 04, estudio 1013 y estudio 08), 1 estudio en pacientes con esclerosis sistémica (ES) (estudio MI-CP180) y 1 estudio en voluntarios sanos (estudio 06) (**Tabla 8**). De estos estudios, dos (estudios 08 y 06) emplearon la administración s.c. de anifrolumab. Hay dos estudios en curso: 1 estudio en pacientes con LES (estudio 09) y 1 estudio en pacientes con nefritis lúpica (NL) (estudio 07).

Tabla 8: Estudios clínicos con anifrolumab

ID del estudio	Estado	Diseño del estudio y tipo de control	Objetivos	Sujetos	Dosis
Fase I					
MI-CP180	Completado		Principal: Seguridad y tolerabilidad	Pacientes con ES	Dosis única i.v.: 0,1 mg/kg -20 mg/kg

ES 3 021 882 T3

ID del estudio	Estado	Diseño del estudio y tipo de control	Objetivos	Sujetos	Dosis
		Etiqueta abierta, escalonamiento de dosis (DUA/DAM)	<b>Secundario:</b> FC, inmunogenicidad. FD		Dosis múltiple i.v.: 0,3 mg/kg - 5,0 mg/kg
estudio	Completado	Aleatorizado con doble enmascaramiento, Controlado con placebo	<b>Principal:</b> FC, seguridad y tolerabilidad	Voluntarios sanos	Dosis única s.c. de 300 mg o placebo (para inyección de 300 mg)
			<b>Secundario:</b> Inmunogenicidad		600 mg o placebo (para inyección de 600 mg)
					Dosis única i.v. de 300 mg o placebo (para inyección de 300 mg)
Fase II					
Estudio 1013 (MUSE)	Completado	Aleatorizado (1:1:1), con doble enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Principal:</b> SRI(4) en la semana 24 <b>Secundario:</b> SRI(4) en la semana 52, reducción de CEO, seguridad, FC, inmunogenicidad, FD	Pacientes con LES que reciben el tratamiento habitual	I.v., C4S 300 mg, 1000 mg o placebo
Estudio 07	Completado	Aleatorizado (1:1:1), doble enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Principal:</b> UPCR en la semana 52 <b>Secundario:</b> RRC en la semana 52 <b>Seguridad y tolerabilidad</b>	Pacientes con NL activa y proliferativa mientras reciben SOC	I.v., C4S 300 mg, 900 mg para las 3 primeras dosis seguidas de 300 mg o placebo
Estudio 08	Completado	Aleatorizado (3:1:3:1), con doble enmascaramiento (durante la semana 12), controlado con placebo	<b>Principal:</b> FC y FC <b>Secundario:</b> Seguridad y tolerabilidad, inmunogenicidad	Pacientes con LES con niveles altos en la prueba de IFNGS de tipo I con manifestaciones cutáneas activas mientras reciben SOC	S.c., C2S 150 mg, 300 mg o placebo
Fase III					
Estudio 05 (TULIP II)	Completado	Aleatorizado (1:2:2), doble enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Principal:</b> SRI(4) en la semana 52 <b>Secundario:</b> SRI(4) en pacientes con niveles altos en la prueba de IFNGS de tipo I, reducción de CEO, reducción de CLASI, SRI(4) en la semana 24, tasa de reagudizaciones anualizada <b>Seguridad y tolerabilidad</b>	Pacientes con LES de moderado a intenso que estaban recibiendo SOC	I.v., C4S 150 mg, 300 mg o placebo
Estudio 04 (TULIP I)	Completado	Aleatorizado (1:1), doble	<b>Principal:</b> BICLA en la semana 52	Pacientes con LES de moderado a	I.v., C4S 300 mg o placebo

65

ID del estudio	Estado	Diseño del estudio y tipo de control	Objetivos	Sujetos	Dosis
		enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Secundario:</b> BICLA en pacientes con niveles altos en la prueba de IFNGS de tipo I, reducción de CEO, reducción de CLASI, reducción del recuento de articulaciones, tasa de reagudizaciones anualizada.	intenso que estaban recibiendo SOC	
			<b>Seguridad y tolerabilidad</b>		
Estudio 09	En curso	Aleatorizado (~ 4:1), doble enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Seguridad y tolerabilidad</b>	Pacientes con LES que completaron el estudio 04 o el estudio 05	I.v., C4S 300 mg o placebo. Los pacientes tratados con anifrolumab en los ensayos 04 y 05 continuaron con 300 mg, los pacientes con placebo de los estudios 04 y 05 se asignaron aleatoriamente 1:1 a anifrolumab 300 mg o placebo
(TULIP SC)	En curso	Aleatorizado (1:1), doble enmascaramiento, controlado con placebo	<b>Principal:</b> BICLA en la semana 52 <b>Secundario:</b> Tiempo hasta BICLA, reducción sostenida de CEO, tasa de reagudizaciones anualizada, BICLA en la semana 16	Pacientes adultos con LES sistémico de moderado a intenso que recibían el tratamiento habitual	S.c., CS 120 mg o placebo
			<b>Seguridad y tolerabilidad</b>		

El estudio 1013 se describe con más detalle en Furie y col. 2017 [11]. El estudio 04 se describe con más detalle en Furie y col.2019 [22]. Los resultados del estudio 05 se presentan en Morand y col. 2020 [23], incorporados en la presente memoria como referencia en su totalidad. Se proporciona un resumen completo de las pruebas de la eficacia clínica del anifrolumab intravenoso en el LES en Tanaka y col., 2020 [24].

Como se describe en Wang y col., se ha desarrollado un modelo FC bicompartimental con vías de eliminación paralelas de primer orden y mediadas por IFNAR para describir los perfiles de concentración sérica observados de anifrolumab [25].

**8. Ejemplo 2: Ensayo aleatorizado en fase 2 sobre el anifrolumab, inhibidor del interferón de tipo I, en pacientes con NL activa y proliferativa (NCT02547922, estudio 07)**

8.1. Resumen

El NCT02547922 es un resumen de un ensayo clínico en fase II para investigar el uso del anifrolumab en pacientes con NL. El protocolo D3461C0007 describe el protocolo del ensayo clínico.

8.1.1. Objetivo

Evaluar la eficacia y la seguridad del anifrolumab, anticuerpo que se une al receptor del interferón de tipo I, en pacientes con NL activa y proliferativa comprobada por biopsia. Se evaluó si el tratamiento con anifrolumab neutralizaría la señalización del IFN de tipo I a través del IFNAR1 humano que impulsa la actividad de la enfermedad y, de este modo, reduciría la intensidad de la enfermedad en pacientes con NL proliferativa.

8.1.2. Métodos

En este estudio multicéntrico con doble enmascaramiento en fase 2 (estudio 7, NCT02547922), los pacientes fueron asignados al azar (1:1:1) para recibir una pauta básica de anifrolumab intravenoso mensual (PB, 300 mg i.v.), una pauta intensificada (PI, 900 mg×3 i.v., 300 mg después de eso) o un placebo, junto con la terapia estándar (glucocorticoides orales, micofenolato de mofetilo). En el caso de este estudio, la justificación para la selección del nivel de dosis de 300 mg para la evaluación en sujetos con NL fue replicar la dosis identificada en el estudio en fase 2b en sujetos con LES extrarrenal (estudio 1013). El criterio de valoración principal fue la mejora del cociente proteína-creatinina en orina (UPCR) de 24 horas del valor de referencia en la semana 52 para grupos de anifrolumab combinado frente a placebo. El criterio de valoración secundario fue la respuesta renal completa (RRC) en la semana 52. Los criterios de valoración exploratorios incluyeron definiciones más estrictas de RRC y reducciones sostenidas de glucocorticoides ( $\leq 7,5$  mg/día, semanas 24-52). La seguridad se analizó de forma descriptiva.

### 8.1.3. Resultados

Los pacientes recibieron anifrolumab con PB (n=45), PI (n=51) o placebo (n=49). En la semana 52, el UPCR de 24 horas mejoró en un 69 % y un 70 % en los grupos de anifrolumab combinado y placebo, respectivamente (cociente de medias geométricas = 1,03; intervalo de confianza del 95 %: 0,62-1,71; P=0,905). El anifrolumab con PI ocasionó concentraciones séricas superiores al el anifrolumab con PB, lo que proporcionó una exposición subóptima. Numéricamente, más pacientes tratados con anifrolumab con PI que con placebo alcanzaron la RRC (45,5 % frente al 31,1 %), RRC con UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg (40,9 % frente al 26,7 %), RRC con sedimentos urinarios inactivos (40,9 % frente al 13,3 %) y reducciones sostenidas de glucocorticoides (55,6 % frente al 33,3 %). El herpes zóster fue más frecuente en los grupos de anifrolumab combinado frente a los de placebo (16,7 % frente a 8,2 %); sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos graves fue similar entre grupos (19,8 % frente al 16,3 %).

### 8.1.4. Conclusión

Aunque no se alcanzó el criterio de valoración principal, el anifrolumab con PI ocasionó mejoras numéricas con respecto al placebo en criterios de valoración clínicamente significativos.

## 8.2. Pacientes y métodos

### 8.2.1. Pacientes

Los pacientes elegibles tenían entre 18 y 70 años y habían recibido un diagnóstico confirmado por biopsia de NL de clase III o IV (ambos  $\pm V$ ) en los 3 meses siguientes al cribado, según los criterios de la OMS o de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) de 2003 [3] (véase la **Sección 5.3**). Los pacientes elegibles tenían un UPCR de 24 horas  $> 1$  mg/mg (113,17 mg/mmol), eGFR  $\geq 35$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y cumplían  $\geq 4$  de los 11 criterios de clasificación del LES del Colegio Estadounidense de Reumatología [26], incluida la seropositividad para  $\geq 1$  anticuerpos antinucleares contra ADN bicatenario (anti-ADNbc) y/o anticuerpos anti-Smith en el momento del cribado [27]. La eGFR se basó en la fórmula de modificación de la dieta en enfermedad renal modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDER). Se excluyeron los pacientes que recibieron cualquiera de las siguientes terapias de inducción inmunosupresoras después de la biopsia que cumplía los requisitos:  $> 0,5$  mg/kg/día o  $> 40$  mg/día de equivalente a prednisona  $> 8$  semanas, MMF promedio  $> 2,5$  g/día durante  $> 8$  semanas o pulso acumulado de metilprednisolona  $> 3000$  mg.

### 8.2.2. Selección de dosis

El estudio evaluó la seguridad y eficacia del anifrolumab en 2 pautas posológicas: la pauta básica (PB) consistió en 300 mg durante todo el período de tratamiento, mientras que la pauta intensificada analizó una dosis superior de 900 mg para las primeras 3 dosis, seguida de 300 mg para el resto del período de tratamiento.

La selección de dosis de 300 mg y 900 mg de anifrolumab cada 4 semanas (C4S) se basó en los resultados de seguridad y eficacia del análisis intermedio de un estudio en fase 2b sobre el LES extrarrenal donde se evaluaron 2 dosis de anifrolumab (300 mg y 1000 mg) con respecto al placebo (estudio 1013). La dosis de 900 mg se eligió entre 1000 mg en el presente estudio para facilitar la administración (el anifrolumab se suministra en viales de 150 mg). En el análisis intermedio del estudio en fase 2b, se observó un beneficio clínicamente significativo con la dosis de 300 mg, sin ningún beneficio incremental con 1000 mg. Además, se observó una proporción superior de sujetos que notificaron reactivaciones del herpes zóster con 1000 mg en comparación con 300 mg. Basándose en estos datos, se identificó la dosis de 300 mg como la dosis óptima para ensayar en un estudio en fase 3 para el LES extrarrenal (TULIP I y TULIP II). Basándose en la FC, eficacia y consideraciones de seguridad, posteriormente se recomendaron 300 mg de anifrolumab cada 4 semanas como la dosificación óptima para los estudios fundamentales en fase 3 en pacientes con LES [28]. En el caso de TULIP-LN, la justificación para la selección del nivel de dosis de 300 mg para la evaluación en sujetos con NL fue replicar la dosis identificada en el estudio en fase 2b en sujetos con LES extrarrenal.

### 8.2.3. Diseño del estudio

Durante el período de tratamiento con doble enmascaramiento de 52 semanas, los pacientes fueron asignados al azar (1:1:1) el día 1 para recibir una pauta básica de anifrolumab (PB; 300 mg, correspondiente a la pauta de LES [23]), pauta intensificada de anifrolumab (PI; 900 mg para las primeras 3 dosis, 300 mg después de eso), o placebo por vía intravenosa cada 4 semanas durante 48 semanas, junto con la terapia estándar preespecificada de glucocorticoides orales y MMF (**Figura 2A**). La aleatorización se estratificó según el UPCR de 24 horas en el cribado ( $\leq 3,0$  frente a  $>3,0$  mg/mg) y el estado del IFNGS de tipo I (alto frente a bajo, determinado como se describió anteriormente [29]).

El criterio de valoración principal se evaluó en la semana 52. Los pacientes elegibles podrían entrar en el período de tratamiento con doble enmascaramiento del segundo año en curso si obtenían al menos una respuesta renal parcial (RRP), definida como eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o ninguna disminución confirmada  $\geq 20$  % en eGFR desde el valor de referencia; una mejora del UPCR de 24 horas desde el valor de referencia hasta la semana 52 ( $<1,0$  mg/mg entre pacientes  $\leq 3$  mg/mg en el valor de referencia;  $>50$  % de mejora y  $\leq 3$  mg/mg entre pacientes  $>3$  mg/mg en el valor de referencia); y sin interrupción de la intervención en el ensayo. Para los pacientes que no continuaron durante el período del segundo año, el período de seguimiento de seguridad duró 12 semanas después de la última dosis de anifrolumab o placebo. Aquí notificamos los resultados del período de tratamiento de 52 semanas.

Los pacientes recibieron un pulso de metilprednisolona de 500 mg por vía intravenosa en el momento de la aleatorización, a menos que ya lo hubieran recibido  $<10$  días antes de la aleatorización. Hubo una retirada progresiva obligatoria de la dosificación de glucocorticoides orales hasta un objetivo de  $\leq 10$  mg/día (prednisolona o equivalente) en la semana 12 y  $\leq 7,5$  mg/día en la semana 24. El MMF se ajustó a una dosificación objetivo de 2 g/día en la semana 8. Se permitieron ajustes de dosificación de MMF para respuestas subóptimas, toxicidad o intolerabilidad. Se requirieron dosificaciones estables de MMF y glucocorticoide orales estables desde las semanas 40 a 52. Se requirieron dosificaciones estables de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina a partir de la semana 4.

Los criterios de interrupción de la intervención en el ensayo especificados en el protocolo incluían el incumplimiento de la terapia estándar de fondo (incluidos los requisitos de retirada progresiva de glucocorticoides de prednisolona o equivalente  $<15$  mg/día en la semana 12 y  $\leq 15$  mg/día en la semana 24); uso de terapias de rescate prohibidas (incluido  $>1$  pulso de metilprednisolona antes de la semana 8 o cualquier pulso de metilprednisolona después de la semana 8, ciclofosfamida o rituximab en cualquier momento); uso de medicamentos restringidos o excluidos; o empeoramiento predefinido de NL o LES, definido como una disminución confirmada de eGFR relacionada con la NL  $>30$  % desde el valor de referencia y eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en cualquier momento, disminución de eGFR  $<75$  % desde el valor de referencia y  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en la semana 12 o la semana 24, o UPCR en intervalo nefrítico en la semana 12 o la semana 24 (aumento  $>50$  % a  $>3,5$  mg/mg entre pacientes con  $<3$  mg/mg en el valor de referencia;  $<60$  % de mejora o  $>3,5$  mg/mg entre pacientes con  $>3$  mg/mg al en el valor de referencia).

#### 8.2.4. Desenlaces

##### 8.2.4.1. Criterio de valoración principal

El objetivo principal al iniciar el estudio era evaluar la eficacia de anifrolumab más SOC en comparación con placebo más SOC en sujetos con NL activa y proliferativa medida por la diferencia relativa en el cambio desde el valor de referencia hasta la semana 52 en UPCR de 24 horas (**Tabla 9**).

Tabla 9: Objetivo principal en TULIP-LN

Objetivo principal:	Medida de desenlace:
Evaluar la eficacia de anifrolumab más SOC <sup>a</sup> en comparación con placebo más SOC <sup>a</sup> en sujetos con NL activa y proliferativa, medida por la diferencia relativa en el cambio desde el valor de referencia hasta la semana 52 en el cociente proteína-creatinina en orina (UPCR) de 24 horas	UPCR de 24 horas

El objetivo del tratamiento en la NL es la conservación de la función renal. Con el SOC actual, la enfermedad renal terminal se produce tarde y con una frecuencia relativamente baja, lo que hace que no sea práctico utilizarla como criterio de valoración en los estudios clínicos. Estudios anteriores han utilizado diversos criterios de valoración compuestos para la respuesta renal. Los elementos básicos de todos estos criterios son la estabilidad o la mejora de la función renal y la disminución o la normalización de la proteinuria. La mejora de la proteinuria refleja el control de la inflamación y la posterior reparación del riñón.

Por lo tanto, el criterio de valoración principal fue la diferencia relativa en el cambio medio entre el valor de referencia y la semana 52 en UPCR de 24 horas en el grupo de anifrolumab combinado (PI más PB) frente al grupo de placebo. El cambio medio desde el valor de referencia se calculó como la media geométrica (MG) de la diferencia relativa en el UPCR de 24 horas en la semana 52 en comparación con el valor de referencia para cada grupo de tratamiento (los valores  $<1$  indican una mejora desde el valor de referencia). La comparación con el grupo de placebo se midió con

una relación MG (CMG) del cambio relativo con respecto al valor de referencia para el grupo de anifrolumab combinado frente al grupo de placebo (CMG <1 favorece al anifrolumab) (**Ecuación 3**).

**Ecuación 3**

$$CMG = \frac{MG\left(\frac{UPCR\ de\ 24\ horas\ en\ la\ semana\ 52}{UPCR\ de\ 24\ horas\ al\ inicio\ del\ estudio}\right)_{Anifrolumab\ combinado}}{MG\left(\frac{UPCR\ de\ 24\ horas\ en\ la\ semana\ 52}{UPCR\ de\ 24\ horas\ al\ inicio\ del\ estudio}\right)_{Placebo}}$$

8.2.4.2. Criterio de valoración secundario

El criterio de valoración secundario fue la diferencia entre el grupo de anifrolumab combinado frente al grupo de placebo en la proporción de pacientes con una RRC en la semana 52, definida como un UPCR de 24 horas ≤0,7 mg/mg, eGFR ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o sin disminución ≥20 % del valor de referencia, así como cumplimiento con los protocolos de terapia estándar, no interrupción de la intervención y no utilización de medicamentos restringidos (**Tabla 10**).

8.2.4.3. Criterios de valoración exploratorios

Los criterios de valoración exploratorios incluyeron la proporción de pacientes con dosificación de glucocorticoides orales en el valor de referencia ≥20 mg/día con una reducción de dosificación sostenida (≤7,5 mg/día, semanas 24-52); la proporción de pacientes con RRC, incluido el requisito de sedimento urinario inactivo (RRC<sub>a</sub>; <10 glóbulos rojos por campo de gran aumento); la proporción de pacientes con una RRC en la semana 52 combinado con lograr una reducción sostenida de dosificación de glucocorticoides orales; cambio medio con respecto al valor de referencia en puntuaciones de índice de actividad de la enfermedad del LES no renal 2000 (SLEDAI-2K) [30], evaluación global por parte del médico (EGM)<sup>16</sup>, y evaluación global por parte del paciente (EGP) [31]; cambio medio con respecto al valor de referencia en serologías de lupus (anticuerpos anti-ADNbc, C3/C4); y perfil de inmunogenicidad, farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD) de anifrolumab. La neutralización de la FD se midió como el cambio porcentual medio desde del valor de referencia en IFNGS de tipo I de 21 genes, como se describió anteriormente [11,29,32] (**Tabla 11 a Tabla 16**).

Tabla 10: Objetivo secundario en TULIP-LN

Objetivo secundario:	Medida de desenlace:
Evaluar el efecto de anifrolumab más SOC <sup>a</sup> en comparación con placebo más SOC <sup>a</sup> en la proporción de sujetos que alcanzan una respuesta renal completa (RRC) en la semana 52	La RRC se define como satisfacer todo lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) es ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de ≥20 %</li> <li>• UPCR de 24 horas ≤0,7 mg/mg</li> <li>• No se interrumpirá el IP ni se utilizarán medicamentos restringidos<sup>b</sup> más allá del umbral permitido por el protocolo antes de la evaluación</li> </ul> La eGFR se basa en la fórmula de modificación de la dieta en enfermedad renal (MDER)

Tabla 11: Objetivos exploratorios (1)

Objetivo exploratorio:	Medida de desenlace:
<p>5 Proporción de sujetos que lograron una RRC alternativa (RRCa) en la semana 52 (y en la semana 104)</p> <p>10 La diferencia entre la RRC y la RRCa es la adición de un criterio relativo al “sedimento urinario inactivo”</p>	<p>La RRCa se define como satisfacer todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR es <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de <math>\geq 20</math> %</li> <li>• UPCR de 24 horas <math>\leq 0,7</math> mg/mg</li> <li>• Sedimento urinario inactivo (definido como <math>&lt; 10</math> glóbulos rojos [RBC]/hpf)</li> <li>• No se interrumpirá el IP ni se utilizarán medicamentos restringidos<sup>b</sup> más allá del umbral permitido por el protocolo antes de la evaluación</li> </ul> <p>La eGFR se basa en la fórmula MDER.</p>
<p>15 Proporción de sujetos que alcanzaron la RRC graduada en la semana 52 (y en la semana 104)</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>	<p>La RRC graduada se define como aquella que satisface con los criterios del UPCR de 24 horas y de la eGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una disminución en el UPCR de 24 horas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para los sujetos con un UPCR del valor de referencia <math>&gt; 3</math> mg/mg: UPCR <math>\leq 1</math> mg/mg</li> <li>- Para los sujetos con UPCR del valor de referencia <math>\leq 3</math> mg/mg: UPCR <math>\leq 0,7</math> mg/mg</li> </ul> </li> <li>• eGFR: <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de <math>\geq 20</math> %</li> <li>• No se interrumpirá el IP ni se utilizarán medicamentos restringidos<sup>b</sup> más allá del umbral permitido por el protocolo antes de la evaluación</li> </ul>

Tabla 12: Objetivo exploratorio (2)

Objetivo exploratorio:	Medida de desenlace:
<p>35 Evaluar el efecto de anifrolumab más SOC<sup>a</sup> en comparación con placebo más SOC<sup>a</sup> en:</p>	
<p>40 Proporción de sujetos que lograron al menos una respuesta renal parcial (RRP) en la semana 52 (y en la semana 104)</p> <p>Al menos RRP incluirá RRP y RRC</p> <p>45 La diferencia entre la RRP y la RRC es el nivel de proteinuria residual</p>	<p>RRP o RRC</p> <p>La RRP se define como satisfacer todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR es: <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de <math>\geq 20</math> %</li> <li>• Mejora en el UPCR de 24 horas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para los sujetos con un UPCR del valor de referencia <math>\leq 3</math> mg/mg: <math>&lt; 1,0</math> mg/mg</li> <li>- Para los sujetos con un UPCR del valor de referencia <math>&gt; 3</math> mg/mg: <math>&gt; 50</math> % de mejora con respecto al valor de referencia y <math>\leq 3,0</math> mg/mg</li> </ul> </li> <li>• No se interrumpirá el IP ni se utilizarán medicamentos restringidos<sup>b</sup> más allá del umbral permitido por el protocolo antes de la evaluación</li> </ul> <p>Véase más arriba la definición de RRC</p>
<p>55 Proporción de sujetos que alcanzaron la RRC en la semana 104</p>	<p>RRC</p>
<p>La diferencia relativa en el cambio desde del valor de referencia hasta la semana 104 en el cociente proteína-creatinina en orina (UPCR) de 24 horas</p>	<p>UPCR de 24 horas</p>

Tabla 13: Objetivo exploratorio (3)

Objetivo exploratorio:	Medida de desenlace:
<p>65 La diferencia relativa en el cambio desde del valor de referencia hasta la semana 52 y la semana 104 en eGFR</p>	<p>eGFR</p>

Objetivo exploratorio:	Medida de desenlace:
<p>5 10 15 20</p> <p>Tiempo para alcanzar la respuesta renal modificado para incluir el requisito de retirada progresiva de CEO (RRC y RRP) hasta la semana 52 (y semana 104)</p>	<p>Tiempo en el que el sujeto alcanza la RRP (UPCR puntual)<sup>c</sup> o RRC (UPCR puntual)<sup>c</sup>, para sujetos que en la semana 52,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenían la respuesta desde este punto temporal hasta la semana 52 y</li> <li>• Alcanzaban la dosis objetivo de CEO (<math>\leq 7,5</math> mg/día en y después de la semana 24) y la mantenían hasta la semana 52</li> </ul> <p>En la semana 104</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenían la respuesta desde este punto temporal hasta la semana 104 y</li> <li>• Alcanzaban la dosis objetivo de CEO (<math>\leq 5,0</math> mg/día en y después de la semana 80) y la mantenían hasta la semana 104</li> </ul> <p>RRC y RRP (véanse las definiciones de RRC y RRP anteriormente)</p>

Tabla 14: Objetivos exploratorios (4)

Objetivo exploratorio:	Medida de desenlace:
<p>25 30 35 40</p> <p>Proporción de sujetos que alcanzaron la RRCa graduada en la semana 52 (y en la semana 104)</p>	<p>La RRCa graduada se define como aquella que satisface los criterios del UPCR de 24 horas y de la eGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una disminución en el UPCR de 24 horas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para los sujetos con un UPCR del valor de referencia <math>&gt;3</math> mg/mg: UPCR <math>\leq 1</math> mg/mg</li> <li>- Para los sujetos con UPCR del valor de referencia <math>\leq 3</math> mg/mg: UPCR <math>\leq 0,7</math> mg/mg</li> </ul> </li> <li>• eGFR: <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o no se ha confirmado una disminución de la eGFR con respecto al valor de referencia de <math>\geq 20</math> %</li> <li>• Sedimento urinario inactivo definido como <math>&lt;10</math> RBC/hpf</li> <li>• No se interrumpirá el IP ni se utilizarán medicamentos restringidos<sup>b</sup> más allá del umbral permitido por el protocolo antes de la evaluación</li> </ul>
<p>45 50</p> <p>Proporción de sujetos capaces de alcanzar una reducción sostenida de la dosis de corticoesteroides orales (CEO) en la semana 52 o la semana 104</p>	<p>Reducción sostenida de la dosis de CEO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semana 52: Dosis equivalente a prednisona <math>\leq 7,5</math> mg/día en la semana 24 y sin exceder esta dosis hasta la semana 52</li> <li>• Semana 104: Dosis equivalente a prednisona <math>\leq 5,0</math> mg/día en la semana 80 y sin exceder esta dosis hasta la semana 104</li> </ul> <p>y</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se interrumpirá el IP ni se utilizarán medicamentos restringidos<sup>b</sup> más allá del umbral permitido por el protocolo antes de la evaluación</li> </ul>
<p>55</p> <p>Proporción de sujetos que alcanzaron la RRC en la semana 52 o la semana 104 y alcanzaron una reducción sostenida de la dosis de CEO</p>	<p>RRC (véase la definición de RRC más arriba). Reducción sostenida de la dosis de CEO (véase la definición anteriormente)</p>
<p>60</p> <p>Proporción de sujetos que alcanzaron al menos la RRP en la semana 52 o la semana 104 y alcanzaron una reducción sostenida de la dosis de CEO</p>	<p>RRP o RRC (véanse las definiciones de RRP y RRC anteriormente)</p> <p>Reducción sostenida de la dosis de CEO (véase la definición anterior)</p>

Tabla 15: Objetivos exploratorios (5)

65

Objetivo exploratorio:	Medida de desenlace:
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>Tiempo hasta reagudización renal</p>	<p>La reagudización renal se define como un aumento del UPCR puntual y/o un declive de la función renal en sujetos que alcanzaron RRP<sup>c</sup> o RRC<sup>c</sup> y después la mantuvieron durante al menos una visita posterior. Las reagudizaciones se caracterizarán como proteinúricas o nefríticas.</p> <p>c. Reagudización proteinúrica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En los sujetos que alcanzan la RRC: UPCR puntual &gt;1,5 mg/mg en dos muestras de orina obtenidas con al menos 2 semanas de diferencia</li> <li>- En los sujetos que alcanzan la RRP: Aumento &gt;50 % en UPCR puntual con respecto al promedio de las dos últimas mediciones cuando se cumplieron los criterios de RRP y UPCR puntual &gt;2,0 mg/mg en dos muestras de orina obtenidas con al menos 2 semanas de diferencia</li> </ul> <p>d. Reagudización nefrítica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de reagudización proteinúrica y</li> <li>- ≥20 % disminución en eGFR en comparación con el promedio de las dos visitas anteriores, no explicada por el cambio en las comorbilidades o los medicamentos concomitantes. Una disminución en eGFR debe confirmarse en al menos dos muestras con al menos 5 días de diferencia después de que se hayan corregido o excluido las causas del lupus eritematoso no sistémico (no LES). Una medición es aceptable si conduce a un aumento de CEO o de la terapia inmunosupresora</li> </ul>
<p>25</p> <p>La diferencia relativa en el cambio desde del valor de referencia hasta la semana 52 (y hasta la semana 104) en UPCR puntual</p>	<p>UPCR puntual</p>
<p>30</p> <p>Cambio medio en las puntuaciones de la actividad de la enfermedad general desde del valor de referencia hasta la semana 52 (y hasta la semana 104)</p>	<p>SLEDAI-2K</p>
<p>35</p> <p>Cambio medio en las medidas de puntuación de la actividad de la enfermedad no renal desde del valor de referencia hasta la semana 52 (y hasta la semana 104)</p>	<p>Componentes no renales de SLEDAI-2K</p>

40 Tabla 16: Objetivo exploratorio (6)

Objetivo exploratorio:	Medida de desenlace:
<p>45</p> <p>Cambio medio en las puntuaciones de la actividad de la enfermedad general desde del valor de referencia hasta la semana 52 (y hasta la semana 104)</p>	<p>Evaluación global por parte del médico (EGM)</p>
<p>50</p> <p>Cambio medio en la puntuación del índice de daño (SDI) de Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Colegio Estadounidense de Reumatología (SLICC/ACR) desde del valor de referencia hasta la semana 52 (y hasta la semana 104)</p>	<p>SDI</p>
<p>55</p> <p>Cambio medio en las puntuaciones del estado de salud notificado por el paciente desde del valor de referencia hasta la semana 52 (y hasta la semana 104)</p>	<p>Evaluación global por parte del paciente (EGP)</p>
<p>60</p> <p>Para evaluar la inmunogenicidad del anifrolumab, la farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (los resultados de FC y de inmunogenicidad se notificarán en el informe del estudio clínico)</p>	<p>Anticuerpos antifármaco (AAF), concentración de anifrolumab y parámetros de FC, firma génica de 21 genes inducida por IFN de tipo I</p>
<p>60</p> <p>Evaluar la farmacocinética del ácido micofenólico (MPA)</p>	<p>Concentración de MPA y parámetros de FC (si procede)</p>
<p>65</p> <p>Cambio medio en la serología del lupus desde del valor de referencia hasta la semana 52 (y hasta la semana 104)</p>	<p>Anticuerpos anti-ADNbc, niveles de complemento C3 y C4</p>

Objetivo exploratorio:	Medida de desenlace:
Cambios en el tejido de la biopsia renal	Clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN)/Sociedad de Patología Renal (RPS) [ISN/RPS] e índices de actividad y cronicidad de los Institutos Nacionales de Salud (NIH)
<sup>a</sup> El tratamiento habitual (SOC) consistía en la combinación de MMF y corticoesteroides <sup>c</sup> Se utilizó UPCR puntual en lugar de UPCR de 24 horas para la clasificación de RRP y RRC, al evaluar el tiempo para alcanzar la respuesta renal modificada para incluir los requisitos de retirada progresiva de CEO, así como para la clasificación de RRP y RRC para la evaluación de las reagudizaciones.	

Los análisis *a posteriori* incluyeron el UPCR medio a lo largo del tiempo, la proteinuria acumulada (área bajo la curva en UPCR estandarizado por el tiempo de seguimiento esperado), la proporción de pacientes con RRC con UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg (RRC<sub>0,5</sub>) y el tiempo hasta la respuesta RRC<sub>0,5</sub> sostenida hasta la semana 52.

Las evaluaciones de seguridad fueron evaluadas por un Comité de Vigilancia de Datos y Seguridad independiente e incluyeron acontecimientos adversos (AA), evaluaciones de laboratorio y constantes vitales. Los AA de especial interés (AAEI) fueron infecciones graves no oportunistas, infecciones oportunistas, neoplasias malignas, herpes zóster (HZ), gripe, tuberculosis, hipersensibilidad (incluidas la anafilaxia o reacciones relacionadas con la infusión) y acontecimientos cardiovasculares adversos graves (ACAG).

#### 8.2.4.4. Medicamentos restringidos

Si un sujeto recibió una de las siguientes opciones después de la aleatorización, se consideró que el sujeto no había respondido a las evaluaciones tal como la RRC:

- Azatioprina
- Metotrexato
- Leflunomida
- Tacrolimus
- Mizoribina
- Ciclosporina
- Colestiramina
- Aumento de los corticoesteroides por encima de las dosis o la duración permitidas por el protocolo
- Corticoesteroides con una semivida biológica larga (p. ej., dexametasona, betametasona)

#### 8.2.4.5. Análisis estadístico

El criterio de valoración principal se analizó mediante un modelo mixto para medidas repetidas ajustadas a los valores de UPCR de 24 horas transformados logarítmicamente, controlando los factores de estratificación y basándose en datos observados únicamente hasta la interrupción de la intervención en el ensayo. Se utilizó el mismo análisis para evaluar el cambio desde del valor de referencia en SLEDAI-2K, EGM y EGP, excepto que los datos no se transformaron logarítmicamente.

Para los criterios de valoración binarios secundarios/exploratorios, las tasas de respuesta estimadas y los intervalos de confianza (IC) del 95 % se calcularon mediante un planteamiento estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel controlado por los factores de estratificación. Los pacientes que interrumpieron la intervención, incluidos los que se retiraron del estudio, se definieron como pacientes que no respondieron a partir de ese punto temporal. Los pacientes a los que les faltaban datos en visitas individuales se imputaron utilizando la última observación realizada. Si faltaban datos en 2 o más visitas consecutivas, se imputaba al paciente como no haber respondido para cualquier dato que faltara a partir de la segunda visita. El tiempo hasta la respuesta sostenida se analizó *a posteriori* utilizando un modelo de regresión de Cox que controlaba los factores de estratificación. La proteinuria acumulada se evaluó mediante un análisis de covarianza que controlaba el UPCR del valor de referencia y los factores de estratificación. Las serologías (anticuerpos anti-ADNbc, C3/C4), la inmunogenicidad, la FC y la FD se analizaron con estadísticas de resumen. La seguridad también se analizó de forma descriptiva.

Los análisis de eficacia y seguridad incluyeron a pacientes que recibieron  $\geq 1$  dosis de anifrolumab o placebo (población por intención de tratar modificada [IDTm]). Hubo una enmienda al protocolo después del inicio del reclutamiento de pacientes que modificaba los valores de corte de eGFR y UPCR de 24 horas para los criterios de RRC. Esto no fue aceptado por la Agencia Italiana de Medicamentos ni por el Comité de Protección Personal (Francia), por lo que estos

Se planificó una muestra aleatorizada 1:1:1 de 50 pacientes por rama de tratamiento para proporcionar ~87 % de potencia en un nivel alfa bilateral de 0,0499 para detectar una diferencia relativa de 0,76 o menos en la mejora relativa del UPCR de 24 horas (CMG) desde del valor de referencia hasta la semana 52 para el anifrolumab combinado frente al placebo, presuponiendo 1) reducciones desde del valor de referencia hasta la semana 52 en el UPCR de 24 horas del 65 % y el 46 % para el grupo de anifrolumab combinado y placebo, respectivamente, y 2) distribución normal de datos transformados logarítmicamente con una desviación estándar (DE) de 0,8. Se realizaron análisis de los criterios de valoración de eficacia de las pautas individuales de anifrolumab frente a placebo mediante una estrategia jerárquica de ensayos para controlar el error familiar. Todos los análisis se realizaron con Statistical Analysis System® (SAS®; SAS Institute Inc, Cary, NC), versión 9.3 o superior.

### 8.3. Resultados

#### 8.3.1. Población de prueba

Se cribaron 338 pacientes, 147 de los cuales fueron asignados al azar para recibir tratamiento (**Figura 2B**). La población por IDTm consistía en 145 pacientes (45 que recibieron anifrolumab con PB, 51 que recibieron anifrolumab con PI y 49 que recibieron placebo).

En general, 101 de 145 pacientes (69,7 %) completaron el período de tratamiento de 52 semanas (**Figura 2B**). Más pacientes interrumpieron su intervención en el ensayo de forma temprana en el grupo de placebo (42,9 %) que en ambos grupos de anifrolumab (PB: 28,9 %; PI: 19,6 %; **Figura 3**), predominantemente debido a la decisión del paciente, los AA, satisfacer los criterios de interrupción o la falta de respuesta terapéutica. En general, 75 pacientes se incorporaron al período de extensión del segundo año; aquí solo se notifican los resultados del primer período de tratamiento de 52 semanas.

#### 8.3.2. Eficacia

Sorprendentemente, se observó que, debido al aumento de la proteinuria en pacientes con NL proliferativa, el anifrolumab con PB ocasionó una exposición FC subóptima y una neutralización de la FD.

En la semana 52, el UPCR de 24 horas medio mejoró un 69 % y un 70 % desde del valor de referencia hasta 0,92 mg/mg y 1,05 mg/mg en el grupo de anifrolumab combinado y el grupo de placebo, respectivamente, lo que resultó en un CMG entre las ramas de tratamiento de 1,03 (IC del 95 %): 0,62, 1,71,  $P=0,905$ ;  $CMG < 1$  favorece al anifrolumab; **Figura 4A, Tabla 17**).

Tabla 17: UPCR de 24 horas (población por IDTm)

		Anifrolumab con PB (n=45)	Anifrolumab con PI (n=51)	Todo anifrolumab (n=96)	Placebo (n=49)
<b>Pacientes incluidos en el modelo hasta la semana 52, n</b>		41	50	91	41
<b>Valor de referencia</b>	n	45	51	96	49
	UPCR de 24 horas, media (DE), mg/mg	3,37 (2,50)	2,86 (1,85)	3,10 (2,18)	3,71 (3,20)
<b>Semana 52</b>	n	29	37	66	25
	UPCR de 24 horas, media (DE), mg/mg	0,97 (1,13)	0,88 (1,00)	0,92 (1,05)	1,05 (1,24)
	MG <sup>a</sup> (IC 95 %)	0,33 (0,19, 0,56)	0,29 (0,18, 0,46)	0,31 (0,20, 0,468)	0,30 (0,18, 0,50)
	CMG <sup>b</sup>	1,10	0,96	1,03	NP
	IC 95 %	0,61, 1,99	0,55, 1,69	0,62, 1,71	NP
	Valor de $p^c$	0,741	0,895	0,905	NP
		<b>Anifrolumab con PB (n=45)</b>	<b>Anifrolumab con PI (n=51)</b>	<b>Todo anifrolumab (n=96)</b>	<b>Placebo (n=49)</b>
	Nivel $\alpha$ ajustado <sup>c</sup>	NP	NP	0,05	NP

PB: pauta básica; IC: intervalo de confianza; MG: media geométrica; CMG: cociente de medias geométricas; PI: pauta intensificada; IDTm: intención de tratar modificada; MMMR: modelo mixto para medidas repetidas; NP: no procede; DE: desviación estándar; UPCR: cociente proteína-creatinina en orina. El modelo incluye efectos fijos para el grupo de tratamiento, visita, factores de estratificación, UPCR de 24 horas transformado logarítmicamente en el valor de referencia y la interacción de tratamiento por visita. Todos los datos hasta la fecha de interrupción del tratamiento incluida se incluyeron en el análisis. <sup>a</sup>MG de la relación de UPCR de 24 horas en la semana respectiva con respecto al valor de referencia. Los valores <1 indican una mejora con respecto al valor de referencia; <sup>b</sup>CMG > 1 favorece al placebo; <sup>c</sup>En la semana 52, los valores de p presentados no están ajustados y se compararon con el respectivo nivel de significación ajustado ( $\alpha$ ). Si no se muestra  $\alpha$ , no se realizó ninguna prueba formal y el valor de p correspondiente fue nominal. En todas las demás visitas, todos los valores de p presentados son nominales.

En el grupo de anifrolumab con PI, hubo una mejora del 71 % desde del valor de referencia en el UPCR de 24 horas medio hasta 0,96 mg/mg en la semana 52, lo que resultó en un CMG frente al placebo de 0,963 (IC 95 %): 0,548, 1,693). El UPCR medio mejoró a lo largo del tiempo en todos los grupos de tratamiento (**Tabla 18**). Hubo una mejora numéricamente mayor en el UPCR de 24 horas para el grupo de anifrolumab combinado y el grupo de anifrolumab con PI frente al grupo de placebo de la semana 12 a la semana 36, y para el grupo de anifrolumab con PI frente al grupo de anifrolumab con PB en todos los puntos temporales (**Figura 4A**). No hubo diferencias importantes en el UPCR de 24 horas entre los subgrupos predefinidos (**Figura 5A**). El análisis de sensibilidad *a posteriori* que controla el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de NL y el UPCR de 24 horas en el valor de referencia no revelaron ningún impacto importante de estos desequilibrios en los resultados principales. Ambos grupos de anifrolumab tuvieron una proteinuria acumulada numéricamente más baja que el grupo de placebo durante todo el tratamiento (**Figura 6**).

Tabla 18: UPCR de 24 horas (mg/mg) y cambios desde del valor de referencia por visita, estadísticas de resumen de la población por IDTm

Visita	Grupo de tratamiento	UPCR (mg/mg)			Cambio desde del valor de referencia (mg/mg)		
		n	Media	DE	n	Media	DE
Valor de referencia	Anifrolumab con PB	45	3,37	2,50			
	Anifrolumab con PI	51	2,86	1,85			
	Anifrolumab combinado	96	3,10	2,18			
	Placebo	49	3,71	3,20			
Semana 12	Anifrolumab con PB	35	2,63	2,60	35	-0,74	2,16
	Anifrolumab con PI	43	1,82	1,85	43	-0,87	1,81
	Anifrolumab combinado	78	2,19	2,24	78	-0,81	1,96
	Placebo	36	2,65	2,63	36	-0,63	1,78
Semana 24	Anifrolumab con PB	35	1,76	1,76	35	-1,55	2,68
	Anifrolumab con PI	45	1,69	1,68	45	-1,23	1,84
	Anifrolumab combinado	80	1,72	1,71	80	-1,37	2,24
	Placebo	32	2,45	2,83	32	-0,87	2,03
Semana 36	Anifrolumab con PB	30	1,34	1,37	30	-2,14	2,59
	Anifrolumab con PI	32	1,11	1,39	32	-1,31	2,04
	Anifrolumab combinado	62	1,22	1,38	62	-1,72	2,34
	Placebo	28	1,33	1,08	28	-1,85	2,08
Semana 52	Anifrolumab con PB	29	0,97	1,13	29	-2,39	2,52
	Anifrolumab con PI	37	0,88	1,00	37	-1,69	1,83
	Anifrolumab combinado	66	0,92	1,05	66	-2,00	2,17
	Placebo	25	1,05	1,24	25	-2,10	2,11

### 8.3.3. Criterios de valoración secundarios y exploratorios

Los porcentajes de pacientes con una RRC en la semana 52 fueron similares en el grupo de anifrolumab combinado y el grupo de placebo (31,0 % frente al 31,1 %, diferencia del -0,1 % [IC 95 %: -16,9, 16,8]) (**Tabla 19**). Sin embargo, el anifrolumab con PI ocasionó un porcentaje numéricamente mayor de pacientes que el placebo con una RRC (45,5 %

frente a 31,1 %, diferencia del 14,3 % [IC 95 %: -5,8, 34,5]), RRC<sub>0,5</sub> (40,9 % frente a 26,7 %, diferencia del 14,2 % [IC 95 %: -5,4, 33,9]), y RRC<sub>a</sub> (40,9 % frente a 13,3 %, diferencia del 27,6 % [IC 95 %: 9,4, 45,7]) en la semana 52 (**Tabla 19**). Las respuestas al anifrolumab con PI para todas las definiciones de RRC se observaron ya en la semana 12 y se mantuvieron hasta la semana 52 (**Figura 4B**, **Figura 4C**; **Figura 7A** y **Figura 7B**). El tiempo hasta CRR<sub>0,5</sub> sostenida fue numéricamente más corto con anifrolumab con PI que con placebo (cociente de riesgo instantáneo de CRR<sub>0,5</sub>, 1,46; IC 95 %: 0,71, 3,14) (**Figura 4C**). Por el contrario, las respuestas al anifrolumab con PB para todas las definiciones de RRC fueron generalmente similares o inferiores a las del grupo de placebo en todos los puntos temporales, excepto en la semana 12 (**Figura 4B**; **Figura 4C**, **Figura 7A** y **Figura 7B**).

Tabla 19: Resumen de los criterios de valoración secundarios y exploratorios

	Criterios de valoración	Respondedores, n/N(%) <sup>a</sup>	Diferencia (IC de 95 %) <sup>a</sup>	Valor P nominal <sup>b</sup>	
15	<b>RRC en la semana 52<sup>c</sup></b>	Combinado	27/87 (31,0)	-0,1 (-16,9, 16,8)	0,993
		Básico	7/43 (16,3)	-14,8 (-32,9, 3,2)	0,107
		Intensificado	20/44 (45,5)	14,3 (-5,8, 34,5)	0,162
		Placebo	14/45 (31,1)	-	-
20	<b>RRC<sub>a</sub> en la semana 52<sup>c</sup></b>	Combinado	21/87 (24,1)	10,8 (-3,3, 25,0)	0,134
		Básico	3/43 (7,0)	-6,4 (-20,6, 7,8)	0,380
		Intensificado	18/44 (40,9)	27,6 (9,4, 45,7)	0,003
		Placebo	6/45 (13,3)	-	-
25	<b>CRR<sub>(0,5)</sub> en la semana 52<sup>c, d</sup></b>	Combinado	25/87 (28,7)	2,1 (-14,3, 18,4)	-
		Básico	7/43 (16,3)	-10,4 (-28,1, 7,3)	-
		Intensificado	18/44 (40,9)	14,2 (-5,4, 33,9)	-
		Placebo	12/45 (26,7)	-	-
30	<b>Reducción sostenida de dosificación de glucocorticoides orales (≤7,5 mg/día, de la semana 24 a la semana 52<sup>e</sup>)</b>	Combinado	31/67 (46,3)	12,9 (-7,3, 33,1)	0,209
		Básico	11/31 (35,5)	2,2 (-21,4, 25,7)	0,858
		Intensificado	20/36 (55,6)	22,2 (-0,8, 45,2)	0,058
		Placebo	11/33 (33,3)	-	-
35	<b>RRC con reducción sostenida de dosificación de glucocorticoides orales a ≤7,5 mg/día<sup>c</sup></b>	Combinado	21/87 (24,1)	-0,3 (-16,1, 15,5)	0,970
		Básico	6/43 (14,0)	-10,5 (-27,6, 6,6)	0,229
		Intensificado	15/44 (34,1)	9,7 (-9,5, 28,8)	0,323
		Placebo	11/45 (24,4)	-	-

IC, intervalo de confianza; RRC, respuesta renal completa; RRC<sub>0,5</sub>, RRC con UPCR≤0,5 mg/mg; RRC<sub>a</sub>; RRC con sedimento inactivo; n, número de pacientes que cumplieron con los criterios de respuesta; N, número de pacientes incluidos en el análisis; UPCR, relación proteína-creatinina en orina. <sup>a</sup>Las tasas de respuesta, las diferencias entre los grupos y los IC del 95 % asociados se calcularon con un método ponderado de Cochran-Mantel-Haenszel. Las diferencias entre los grupos de anifrolumab y placebo se calcularon en puntos porcentuales (el porcentaje en el grupo de anifrolumab menos el porcentaje en el grupo de placebo); <sup>b</sup>los valores P nominales no están ajustados porque el resultado primario no fue significativo, por lo que todas las demás comparaciones se consideran no significativas; <sup>c</sup>los pacientes de Francia e Italia fueron excluidos del análisis; <sup>d</sup>se analizó post hoc; <sup>e</sup>ese analizó en pacientes con una dosis inicial de glucocorticoides orales ≥ 20 mg/día.

El anifrolumab con PI se asoció a un mayor porcentaje de pacientes frente al placebo con una reducción sostenida de la dosificación de glucocorticoides a ≤7,5 mg/día (55,6 % frente a 33,3 %), diferencia del 22,2 % [IC 95 %: -0,8, 45,2]) y una RRC con una reducción sostenida de glucocorticoides (34,1 % frente a 24,4 %, diferencia del 9,7 % [IC 95 %: -9,5, 28,8], **Figura 5B**).

En comparación con el placebo, el anifrolumab con PI ocasionó mejoras numéricamente mayores con respecto al valor de referencia en las medidas de la actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K, EGM, EGP) (**Figura 11**) y serologías de lupus (**Figura 9**). En comparación con el grupo de placebo, los pacientes con resultado positivo a los anticuerpos anti-ADNbc en el valor de referencia tuvieron reducciones numéricamente mayores en los niveles de anticuerpos anti-ADNbc con anifrolumab con PI que con el placebo (**Figura 9A**). Los pacientes con C3 bajo en el valor de referencia tuvieron un aumento de los niveles de C3 en todos los grupos (**Figura 9B**). No hubo diferencias claras en los aumentos de C4 entre los grupos (**Figura 10**). En comparación con el grupo de placebo, el aumento de C3 fue numéricamente mayor con anifrolumab con PI a partir de la semana 36 y con anifrolumab con PB a partir de la semana 44 (**Figura 9B**). En general, la incidencia de positividad de los anticuerpos antifármaco en cualquier momento durante el estudio fue baja y similar en todos los grupos (anifrolumab con PB: 6,7 %; anifrolumab con PI: 3,9 %; placebo: 4,1 %).

#### 8.3.4. Farmacocinética

El análisis de FC incluyó a 95 pacientes que recibieron anifrolumab y a los que se les realizó al menos una observación FC sérica cuantificable después de la primera dosis. El anifrolumab presentó una FC no lineal entre los grupos de PB

y PI (**Figura 12**). En los pacientes con IFNGS alto (94,5 %), la mediana de la concentración en estado de equilibrio de anifrolumab en la semana 12 fue de 63,4 µg/ml con anifrolumab con PI (**Figura 13B**) y de 8,2 µg/m con anifrolumab con PB (~50 % inferior que en LES no renal) (**Figura 13A**). Cuando el anifrolumab con PI se retiró progresivamente a 300 mg en la semana 16, la mediana de las concentraciones mínimas en las semanas 24 y 36 fue inferior a la de los pacientes con LES no renal. El aclaramiento de anifrolumab fue superior entre los pacientes con un UPCR del valor de referencia >3 mg/mg que en aquellos con un UPCR ≤3 mg/mg (**Figura 15**).

### 8.3.5. Farmacodinámica

El análisis FD incluyó a 137 pacientes con IFNGS alto. Se observó una mediana de neutralización de FD >80 % con anifrolumab con PI en todas las visitas (semanas 12, 24, 36 y 52) y con anifrolumab con PB solo en las semanas 12 y 24, después de lo cual se produjo un repunte del IFNGS (**Figura 8**). Se observó una neutralización de FD mínima en el grupo de placebo.

### 8.3.6. Seguridad y tolerabilidad

La seguridad se evaluó en la población por IDTm (**Tabla 20**).

La incidencia de cualquier AA fue similar en todos los grupos. Los AA más frecuentes (≥5 % de diferencia) en el grupo de anifrolumab combinado frente al grupo de placebo fueron el HZ (16,7 % frente al 8,2 %), la infección del tracto urinario (16,7 % frente al 10,2 %) y la gripe (8,3 % frente al 2,0 %). Se produjeron AA graves en el 22,2 %, el 17,6 % y el 16,3 % de los grupos de anifrolumab con PB, anifrolumab con PI y placebo, respectivamente. El único AA grave notificado en >1 paciente por grupo de tratamiento fue HZ. No hubo muertes durante el período de tratamiento; sin embargo, hubo 1 AA neurológico vascular mortal en el grupo de anifrolumab con PB durante el seguimiento. Los AA que condujeron a la interrupción de la intervención en el ensayo se produjeron en entre el 11 % y el 12 % de los pacientes de todos los grupos.

Unos pocos más pacientes del grupo de anifrolumab combinado frente al grupo de placebo desarrollaron alguna infección o infestación (72,9 % frente al 63,3 %) y cualquier infección o infestación grave (10,4 % frente al 8,2 %). Sin embargo, la incidencia de infecciones por AAEI especificados por el protocolo, aparte del HZ, fue baja y similar en el grupo de anifrolumab combinado frente al grupo de placebo, incluidas las infecciones graves no oportunistas (1,0 % frente al 6,1 %), infecciones oportunistas (1,0 % frente al 2,0 %), gripe (5,2 % frente al 2,0 %) y tuberculosis (ningún paciente). El HZ se produjo en el 20,0 % y el 13,7 % de los pacientes de los grupos de anifrolumab con PB y PI, respectivamente. De estos 16 casos, 6 fueron graves, 5 fueron intensos y 11 fueron de intensidad leve a moderada, y todos fueron cutáneos (13 localizados y 3 diseminados). La mayoría de los acontecimientos de HZ tendieron a ocurrir de forma temprana en el ensayo y se resolvieron con tratamiento. Otros AAEI, incluidas las neoplasias malignas y los ACAG, se produjeron en <1 % de pacientes de los grupos de anifrolumab. No se notificaron casos de anafilaxia y hubo 1 reacción grave relacionada con la infusión en el grupo de anifrolumab con PB. No se observó ningún empeoramiento clínicamente importante en los paneles de hematología o química, los análisis de orina, las constantes vitales o los electrocardiogramas.

Tabla 20: Seguridad del anifrolumab

AA durante el tratamiento, población IDTm	Anifrolumab combinado (n=96)	Anifrolumab con PB (n=45)	Anifrolumab con PI (n=51)	Placebo (n=49)
Cualquier AA	90 (93,8)	43 (95,6)	47 (95,6)	44 (89,8)
Cualquier AA con resultado de muerte	0	0	0	0
Cualquier SAE	19 (19,8)	10 (22,2)	10 (22,2)	8 (16,3)
Cualquier AA que condujo a la interrupción de la intervención del ensayo	11 (11,5)	5 (11,1)	5 (11,1)	6 (12,2)
<b>Acontecimientos adversos de especial interés</b>	23 (24,0)	12 (26,7)	12 (26,7)	8 (16,3)
Infecciones graves no oportunistas <sup>a</sup>	1 (1,0)	0	0	3 (6,1)
Infecciones oportunistas <sup>b</sup>	1 (1,0)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,0)
Anafilaxia	0	0	0	0
Neoplasias malignas	1 (1,0)	0	0	0
Herpes zóster <sup>c</sup>	16 (16,7)	9 (20,0)	9 (20,0)	4 (8,2)

	Tuberculosis/LTB	0	0	0	0
	Influenza	5 (5,2)	2 (4,4)	2 (4,4)	1 (2,0)
5	Vasculitis (no relacionada con el LES)	0	0	0	0
	Acontecimientos cardiovasculares adversos graves según la CV-EAC	0	0	0	1 (2,0)
10	<b>Cualquier AA ≥ 5% en el grupo de anifrolumab combinado</b>				
	Infección del tracto urinario	16 (16,7)	10 (22,2)	6 (11,8)	5 (10,2)
	Herpes zoster	16 (16,7)	9 (20,0)	7 (13,7)	4 (8,2)
15	Nasofaringitis	15 (15,6)	6 (13,3)	9 (17,6)	9 (18,4)
	Infección del tracto respiratorio superior	15 (15,6)	8 (17,8)	7 (13,7)	8 (16,3)
20	Bronquitis	11 (11,5)	4 (8,9)	7 (13,7)	6 (12,2)
	Influenza	8 (8,3)	2 (4,4)	6 (11,8)	1 (2,0)
	Diarrea	7 (7,3)	3 (6,7)	4 (7,8)	10 (20,4)
25	Tos	7 (7,3)	4 (8,9)	3 (5,9)	4 (8,2)
	Faringitis	7 (7,3)	3 (6,7)	4 (7,8)	2 (4,1)
	Herpes oral	6 (6,3)	3 (6,7)	3 (5,9)	2 (4,1)
30	Dolor de cabeza	5 (5,2)	2 (4,4)	3 (5,9)	4 (8,2)
	Herpes simple	5 (5,2)	3 (6,7)	2 (3,9)	2 (4,1)
	Náuseas	5 (5,2)	1 (2,2)	4 (7,8)	2 (4,1)

35 AA, acontecimiento adverso; PB, pauta básica; CV-EAC, Comité de adjudicación de eventos cardiovasculares; PI, pauta intensificada; LTB, tuberculosis latente; MedDRA, MedDRA, Diccionario médico para actividades reguladoras; IDTm, intención de tratamiento modificada; SAE, efecto adverso grave; LES, lupus eritematoso sistémico. Los AA se codifican utilizando MedDRA, versión 22.1. Los porcentajes se basan en los 145 pacientes de la IDTm que recibieron al menos 1 dosis de anifrolumab o placebo. Se incluyó cualquier AA producido desde el día de la primera dosis hasta 28 días después de la última dosis. <sup>a</sup>Se excluye la tuberculosis/la tuberculosis latente y la influenza; <sup>b</sup>Se excluye el herpes zóster y el herpes zóster diseminado visceral; <sup>c</sup>Se incluye el herpes zóster diseminado visceral.

#### 8.4. Debate

45 Estos datos describen los resultados de un ensayo TULIP-LN en fase 2, en el que se exploró la seguridad y la eficacia de añadir 2 dosificaciones diferentes de anifrolumab a la terapia estándar para pacientes con NL activa y proliferativa. No se alcanzó el criterio de valoración principal (mejora del UPCR en el grupo de anifrolumab combinado frente al grupo de placebo); sin embargo, el anifrolumab con PI se asoció con eficacia numérica en un intervalo de criterios de valoración renales clínicamente significativos, incluida la proteinuria, múltiples definiciones rigurosas de RRC (que requieren una mejora del UPCR y un sedimento urinario inactivo) y reducciones sostenidas de la dosificación de glucocorticoides.

55 Sorprendentemente, en contraste con la observación previa en el LES del estudio 1013, el estudio 05 y el estudio 04, se requirió una pauta intensificada de anifrolumab para ocasionar eficacia clínica en pacientes con NL, probablemente porque el anifrolumab con PI produjo una exposición sérica y una neutralización de FD similares a las observadas con anifrolumab con PB (pauta de LES) en LES no renal. Por el contrario, debido a que la proteinuria en la NL condujo a un aumento del aclaramiento, el anifrolumab con PB ocasionó una exposición sérica subóptima, que fue ~50 % inferior en pacientes con NL que en pacientes con LES no renal. De hecho, el anifrolumab con PB ocasionó respuestas clínicas y de neutralización de FD limitadas.

60 La reducción de la proteinuria está fuertemente asociada con la reducción del riesgo de nefropatía terminal [33]. Como tal, la atenuación de la proteinuria es un criterio de valoración sustituto objetivo y apropiado para un ensayo preliminar en fase 2. Aquí, el UPCR de 24 horas mejoró aproximadamente un 70 % desde del valor de referencia en todos los grupos. Además, el anifrolumab con PI produjo una mejora numérica del 30 % con respecto al placebo en la semana 52 en la proteinuria acumulada, que es un criterio de valoración único en los ensayos de NL que añade valor clínico

porque representa una mejora general de la proteinuria a lo largo del tiempo, lo que lo hace menos susceptible a los factores de confusión a corto plazo, tales como los errores de recogida, la dieta y el ejercicio.

El anifrolumab con PI también se asoció con la eficacia frente al placebo en todas las definiciones de RRC ya en la semana 12. El anifrolumab con PI produjo la respuesta más fuerte (diferencia de tratamiento del 28 %) para RRC<sub>a</sub>, un criterio muy estricto que no requiere hematuria (un marcador de inflamación glomerular y lesión renal aguda [34]). De forma adicional, más pacientes con altas dosificaciones de glucocorticoides de valor de referencia en el grupo de anifrolumab con PI frente al grupo de placebo lograron una reducción sostenida de la dosificación de glucocorticoides o una RRC con una reducción sostenida de la dosificación.

En general, el perfil de seguridad observado con anifrolumab en pacientes con NL fue coherente con el observado en pacientes con LES no renal, incluida una incidencia numéricamente superior de gripe y HZ cutáneo con anifrolumab frente al placebo [11]. La mayoría de AA fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción de la intervención en el ensayo. Notablemente, el anifrolumab con PI no se asoció con una incidencia superior de AA ni AAEl, incluido el HZ, en comparación con el anifrolumab con PB.

Los pacientes con NL tienen casi el doble de probabilidades de desarrollar infecciones graves y corren un riesgo superior de infección por HZ que los pacientes con LES no renal [35]. En línea con esto, la incidencia del HZ cutáneo fue superior entre los pacientes con NL que entre aquellos con LES no renal, tal vez debido a que la intensidad de la enfermedad de NL requería tratamientos inmunosupresores de fondo más potentes [5]. Esta teoría está respaldada por la observación de que el HZ cutáneo tendió a aparecer de forma temprana en el ensayo cuando las dosificaciones de glucocorticoides eran altas.

En general, los resultados de TULIP-LN respaldan la eficacia y la seguridad del anifrolumab con PI en la NL. El anifrolumab con PI fue superior al placebo en varios criterios de valoración clínicamente relevantes y, generalmente, se toleró bien durante un período de 52 semanas.

#### 8.5. Resumen

Este estudio 07 en fase II de NL fue un estudio de 2 años de duración, global, multicéntrico, exploratorio, con doble enmascaramiento, controlado con placebo para explorar la eficacia y la seguridad del anifrolumab en pacientes con NL activa de clase III o IV (con o sin clase V). En el estudio se evaluaron 2 pautas posológicas de anifrolumab en comparación con placebo: una pauta básica con la dosis propuesta para pacientes con LES (300 mg i.v. C4S) y una pauta intensificada (primeras 3 dosis de 900 mg i.v. C4S seguidas de 300 mg i.v. C4S durante el resto del estudio). Todos los pacientes recibieron MMF más glucocorticoides como tratamiento SOC de fondo. Los 147 pacientes asignados al azar se asignaron en una relación de 1:1:1 al grupo de anifrolumab intensificado, anifrolumab básico o placebo, respectivamente. A pesar de que el estudio no satisfizo su objetivo principal, la diferencia relativa en el cambio del UPCR desde el valor de referencia hasta semana 52 para los grupos de anifrolumab combinado frente al placebo, los análisis de eficacia exploratorios y *a posteriori* sugirieron un efecto beneficioso de la pauta intensificada de anifrolumab frente al placebo en un intervalo de criterios de valoración clínicamente significativos en la semana 52. La proporción de pacientes que alcanzaron la RRC con un umbral de UPCR  $\leq 0,7$  mg/mg fue numéricamente mayor en el grupo de anifrolumab frente al de placebo (diferencia de tratamiento del 14,3 %; IC 95 %: -5,8, 34,5). Además, más pacientes tratados con anifrolumab alcanzaron la RRC utilizando un umbral de UPCR más estricto ( $\leq 0,5$  mg/mg) en comparación con el placebo (diferencia de tratamiento del 14,2 %; IC 95 %: -5,4, 33,9).

Un importante objetivo del tratamiento de la NL es lograr un control rápido y mantenido de la enfermedad renal; en este estudio, el tiempo para alcanzar la RRC (umbral de UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg), que se mantuvo a lo largo del tiempo de la semana 52, fue numéricamente más corto con la pauta intensificada de anifrolumab que con el placebo (cociente de riesgos instantáneos: 1,46; IC 95 %: 0,71, 3,14). Además, numéricamente más pacientes del grupo de anifrolumab en comparación con el placebo alcanzaron una reducción sostenida de glucocorticoides orales, es decir, hasta una dosis  $\leq 7,5$  mg/día de prednisona o equivalente para la semana 24 y mantener esta dosis hasta la semana 52 (diferencia de tratamiento del 22,2 %; IC 95 %: -0,8, 45,2).

En términos de exposición al anifrolumab, probablemente fue subóptima en la pauta posológica básica debido a un aclaramiento superior asociado con la proteinuria en la NL, mientras que la exposición en la pauta intensificada fue más comparable a la exposición para 300 mg i.v. C4S en LES no renal.

### 9. Ejemplo 3: Administración subcutánea de anifrolumab

#### 9.1. Estudio en fase I MI-CP180 de anifrolumab i.v. en pacientes con ES

Las concentraciones séricas de anifrolumab medias después de una administración de dosis única basada en el peso corporal se presentan en la **Figura 16A**. Tras una administración de dosis única, el anifrolumab presentó una FC no lineal-lineal a niveles de dosis inferiores ( $<10,0$  mg/kg) tanto en pacientes con IFNGS alto como con IFNGS bajo. Se observó un aumento proporcional a la dosis de la  $C_{m\acute{a}x}$ , pero un aumento del AUC fue más del proporcional a la dosis

entre 0,1 y 10,0 mg/kg. El anifrolumab  $t_{1/2}$  se prolongó más en las cohortes con dosis superiores. Con el nivel de dosis más alto investigado (20,0 mg/kg), el  $t_{1/2}$  terminal fue de aproximadamente 12 días.

#### 9.2. Fase I de anifrolumab i.v. y s.c. en voluntarios sanos (estudio 06)

En este estudio en fase I, aleatorizado y controlado con placebo, 30 adultos sanos fueron asignados a tres cohortes de tratamiento (anifrolumab 300 mg s.c. (n=6), anifrolumab 300 mg intravenoso (n=6), anifrolumab 600 mg s.c. (n=6)) y placebo (n=4/cohortes). Después de la administración s.c., la exposición a anifrolumab aumentó la dosis proporcionalmente de 300 mg a 600 mg basándose en el área bajo la curva de concentración sérica a lo largo del tiempo. Los perfiles aritméticos de concentración sérica media de anifrolumab a lo largo del tiempo tras la administración i.v. y s.c. única se muestran en la **Figura 16B**. Como se notificó en Tummala y col. 2018 [19], este estudio estimó que la biodisponibilidad del anifrolumab en voluntarios sanos era del 87 % de la exposición intravenosa.

#### 9.3. Fase II del anifrolumab s.c. en pacientes con LES (estudio 08)

Este estudio se diseñó para caracterizar la farmacocinética y la farmacodinámica del anifrolumab administrado por vía subcutánea (**Figura 17A**).

El estudio exploró la farmacología clínica, la seguridad y la eficacia exploratoria del anifrolumab subcutáneo. La farmacocinética del estudio 08 fue coherente con la alta biodisponibilidad en el estudio 06 (voluntarios sanos) y el alto Acl en pacientes con IFNGS alto con LES. El anifrolumab, administrado por vía subcutánea cada 2 semanas a pacientes con LES y manifestaciones cutáneas de moderadas a intensas, tenía una farmacocinética no lineal que era más que proporcional a la dosis y neutralizaba la firma génica por interferón de tipo I de una manera dependiente de la dosis (**Figura 17B** y **Figura 17C**). En particular, 150 mg o 300 mg de anifrolumab subcutáneo administrados cada 2 semanas durante 50 semanas tuvieron una farmacocinética no lineal, donde las concentraciones  $C_{mínima}$  fueron más que proporcionales a la dosis. El número de acontecimientos adversos con anifrolumab subcutáneo fue similar a los números observados tras la administración intravenosa en estudios más amplios de pacientes con LES.

Los resultados del estudio 08 se describen totalmente en Bruce y col. [36].

El estudio 08 estuvo limitado por el tamaño pequeño de las muestras y no se pudieron extraer conclusiones sobre los efectos biológicos del fármaco del estudio (p. ej., sobre las concentraciones del complemento C3 o C4) o su eficacia clínica. La inclusión de solo pacientes con altas firmas génicas por interferón de tipo I y una enfermedad cutánea activa también limitó la generalización del estudio a pacientes con características de enfermedad similares. El estudio se vio limitado aún más por la frecuencia creciente de valores faltantes con el tiempo.

#### 9.4. Conclusión

La FC del anifrolumab presentó coherentemente una disposición del fármaco mediada por la diana donde las concentraciones o exposiciones disminuyeron más de lo que era proporcional a la dosis a niveles de dosis inferiores. En el estudio 06 (voluntarios sanos) se observó una alta biodisponibilidad del anifrolumab administrado por vía s.c.; la relación entre el AUC del anifrolumab s.c. y el anifrolumab i.v. por debajo de 300 mg fue de aproximadamente el 87 %.

### 10. Ejemplo 4: Determinación de la dosis unitaria subcutánea óptima

#### 10.1. Finalidad

Para detectar una pauta de administración óptima para la administración subcutánea de anifrolumab, los inventores desarrollaron un modelo de FC poblacional y un modelo FC/FD, diseñados para utilizar los ensayos clínicos en humanos existentes. Los datos FC de los estudios 04 y 05 en fase III y del estudio 1013 en fase II se utilizaron para ayudar al desarrollo del modelo de FC poblacional.

En los estudios 1013, 04 y 05, en pacientes con LES, el tratamiento con una dosis de anifrolumab  $\geq 300$  mg C4S resultó en una neutralización rápida y sostenida de la firma génica de 21 genes inducida por IFN de tipo I mayor que el 80 % (**Figura 18**). Los pacientes que recibieron 150 mg de anifrolumab mostraron una neutralización subóptima de la firma génica por IFN de tipo I y los pacientes que recibieron placebo no mostraron ninguna neutralización. Los pacientes con supresiones de FD superiores se asociaron con respuesta superior de la BICLA y SRI(4) en la semana 52.

Un objetivo inicial de los inventores era detectar una dosis subcutánea que proporcionara una exposición equivalente a la de una dosis estándar de 300 mg i.v. (C4S) y concomitantemente permitir una pauta más regular que pudiera proporcionarse en un volumen inferior. Esto se basó en el entendimiento de que 300 mg i.v. C4S proporciona perfiles FC clínicos óptimos y eficacia clínica (p. ej., en términos de alcanzar la respuesta de la BICLA en pacientes con LES) como se notificó, p. ej., en Furie y col. 2017 [11].

#### 10.2. 5.3: Resultados

10.2.1. Selección inicial de la dosis subcutánea de anifrolumab

En un análisis inicial, los inventores determinaron las pautas de administración específicas que se preveía que proporcionarían una exposición equivalente a la que se puede lograr con 300 mg C4S i.v. Inicialmente se descubrió que una pauta de administración de 105 mg por vía subcutánea semanales (CS) proporcionaba una relación AUC cercana (o ligeramente superior) a 1 (**Figura 19A**), incluso cuando la biodisponibilidad proyectada se reducía en ~7 % con respecto a la notificada en Tummal y col. 2018 [19] para tener en cuenta la varianza interindividual en la biodisponibilidad (**Figura 19B**). 105 mg subcutáneos CS parecieron proporcionar una mediana de concentraciones mínimas y una supresión del IFNGS comparables o mejoradas con la dosis comparativa de 300 mg C4S i.v. (**Figura 20A, Figura 20B**). A partir de estos análisis iniciales, parecía que la dosis s.c. de 105 mg CS de anifrolumab se debe seleccionar por ser equivalente a 300 mg C4S y, por lo tanto, por tener el perfil óptimo de eficacia/riesgo para el tratamiento de pacientes con LES. Es importante destacar que estos análisis presuponieron que la dosis de 300 mg i.v. estaba cerca de la meseta de la curva de respuesta a la dosis del anifrolumab, es decir, que aumentar la dosis más allá de 300 mg i.v. C4S no proporcionaría ningún beneficio significativo a los pacientes, particularmente si se tiene en cuenta el riesgo aumentado de infección por herpes zóster con dosis superiores.

10.2.2. Selección modificada de la dosis subcutánea de anifrolumab

Por lo tanto, los inventores consideraron primero que 105 mg CS eran la dosis s.c. óptima de anifrolumab para el tratamiento de la enfermedad mediada por IFN de tipo I basándose en los datos disponibles del estudio MUSE, el estudio 06 y el estudio 08. Sin embargo, para confirmar la selección de la dosis de 105 mg s.c., los inventores realizaron un análisis adicional de los datos de los ensayos clínicos TULIP I (estudio 04) y TULIP II (estudio 05).

Utilizando los datos adicionales, se demostró una relación exposición-BICLA positiva en pacientes con IFNGS alto. Sorprendentemente, esta relación se observó incluso dentro del grupo de 300 mg i.v. C4S (**Figura 21A y Figura 21B**). Por lo tanto, la respuesta de la BICLA dentro del grupo de pacientes de 300 mg i.v. C4S fue variable. La regresión logística de la respuesta a la BICLA en la semana 52 en los pacientes confirmó que la exposición FC fue una covariable significativa tanto en TULIP I como en TULIP II. Se descubrió que  $C_{prom}$  era estadísticamente significativa tanto en el análisis de la población indiscriminada como en el de IFNGS alto. Se completaron los tratamientos tanto en TULIP I como en TULIP II de forma independiente y se recopilaron los análisis de TULIP I y TULIP II. La exposición-respuesta que demuestra  $C_{prom}$  superior se correlacionó con BICLA y SRI(4) superiores en los datos recopilados de los estudios TULIP I y TULIP II. En otras palabras, hubo variabilidad dependiente de la exposición en respuesta al anifrolumab en los pacientes con lupus a los que se les administraron 300 mg C4S i.v. (**Figura 21A y Figura 21B**).

Sorprendentemente, se descubrió que la dosis de 300 mg i.v. C4S residía en el comienzo de la meseta de la respuesta a la exposición, mientras que la dosis subóptima de 150 mg i.v. residía en la región escalonada de la curva exposición-respuesta (**Figura 22A**). Como consecuencia de estos análisis, los inventores determinaron que una dosis subcutánea de 105 mg CS (previamente considerada equivalente a una dosis de 300 mg i.v. C4S) no proporcionaría el equilibrio óptimo de eficacia y seguridad en pacientes con lupus. Por lo tanto, los inventores determinaron seleccionar otra dosis para la administración s.c. que mitigara el impacto de la variabilidad en la respuesta de una población de pacientes con lupus.

En resumen, a partir del análisis inicial, parecía que la administración de una dosis subcutánea de 105 mg CS de anifrolumab alcanzaría al menos una eficacia similar a la de 300 mg i.v. C4S. Sin embargo, sorprendentemente, tras un análisis adicional por parte de los inventores de los datos recientemente disponibles de estudios adicionales, se descubrió que la concentración de esta dosis semanal (CS) podía aumentarse sin alcanzar un umbral máximo en términos de biodisponibilidad y eficacia. En otras palabras, la dosis CS se podría aumentar más allá de 105 mg para proporcionar concentraciones plasmáticas sanguíneas incluso mayores y la supresión del IFNGS, y para mitigar la variabilidad observada en la respuesta de los pacientes con LES. Por lo tanto, una dosis de 105 mg no sería óptima.

Los sorprendentes datos adicionales de la curva dosis-respuesta se validaron aún más al demostrar que la probabilidad de satisfacer una respuesta de la BICLA relevante (en pacientes con IFNGS alto) aumentaba con la administración subcutánea semanal con concentraciones superiores a la dosis de 105 mg (**Tabla 21**). Estos datos demuestran la posición inesperada de la meseta dosis-respuesta (p. ej., durante la administración subcutánea), que se desplaza hacia la derecha cuando las dosis aumentan por encima de 105 mg (**Figura 22B**), lo que demuestra que la respuesta máxima de la BICLA es, de hecho, alcanzable con una dosis mayor que 105 mg y que sería preferible una dosis superior (**Tabla 21**).

Tabla 21: Proyección de eficacia s.c. suponiendo que no haya retrasos/interrupciones de la dosis.

	90 mg s.c. CS	105 mg s.c. CS	120 mg s.c. CS	135 mg s.c. CS	150 mg s.c. CS
Dosis i.v. equivalente	~ 300 mg i.v. C4S	~<400 mg i.v. C4S	~<450 mg i.v. C4S	< 500 mg i.v. C4S	~300 mg s.c. C2S

	Relación de mediana de $C_{prom}$ a 300 mg i.v.	0,92	1,14	1,36	1,59	1,81
5	% superó el percentil 95 de 300 mg i.v.	3,3%	9,4%	20,1%	33,5%	48,9%
	% superpuesto con $\geq$ percentil 5 de 1000 mg i.v.	0,3%	1,8%	5%	11%	21%
10	% de puntos altos de IFNGS con un 55 % de probabilidad de respuesta de la BICAL	~86%	~94%	~98%	~99%	~100%
15	% de puntos altos de IFNGS con un 60 % de probabilidad de respuesta de la BICAL	~10%	~23%	~38%	~55%	~68%

10.2.3. La biodisponibilidad del anifrolumab es muy variable

Tras una investigación adicional sobre la biodisponibilidad del anifrolumab, los inventores dilucidaron que puede existir un nivel sorprendentemente alto de variabilidad en la biodisponibilidad del anifrolumab posterior a la administración subcutánea entre diferentes pacientes. El alto nivel de variabilidad en la biodisponibilidad del anifrolumab no se apreció en estudios previos que notificaban una biodisponibilidad  $>80\%$  para la administración subcutánea (véase el **Ejemplo 3**) [19]. Se descubrió que la biodisponibilidad (F1) de anifrolumab en el estudio 08 (pacientes con LES, s.c.) era del 81 % en voluntarios sanos utilizando el modelo de FC poblacional (**Tabla 22**).

La biodisponibilidad de un anticuerpo monoclonal típico mediante inyección subcutánea oscilaba del 52-80 % [37]. Los inventores realizaron la validación externa del estudio 08 en fase 2 s.c. en LES, utilizando un modelo FCP desarrollado con voluntarios sanos y pacientes con LES a partir de estudios i.v. para determinar la biodisponibilidad en la población con lupus.

Tabla 22: Biodisponibilidad de anifrolumab basándose en voluntarios sanos

Parámetros $\pm$ EE	Modelo final de LES i.v. (incluyendo 6 sujetos de la rama i.v., 06)	HV del Estudio 06 (300 mg i.v.): 6, 300 mg s.c.: 6, 600 mg s.c.: 6)
CL (IFNGS alto)	0,193 l/día	-
CL (IFNGS bajos/HV)	0,153 l/día	0,146 $\pm$ 0,036 l/día
IIV: CL	0,109 (CV: 33,1 %)	0,0431 (CV: 20,8 %)
F1	-	0,812 $\pm$ 0,12
Ka	-	0,27 $\pm$ 0,124/día
IIV: Ka	-	0,221 (CV: 47 %)

El análisis en profundidad de los datos del estudio 08 reveló que la biodisponibilidad se vio afectada por el sitio de administración s.c. En particular, cuando se estimó la biodisponibilidad de 300 mg en el abdomen frente a i.v., la biodisponibilidad (F1) se estimó en un 85,4 %, en comparación con el 81 % si no se tuvieron en cuenta los sitios de inyección. Como tal, las  $C_{mínimas}$  tras la inyección en el muslo mostraron una tendencia a la baja en comparación con la inyección en el abdomen (**Figura 23A** y **Figura 23B**). Como tal, sorprendentemente se llegó a la conclusión de que la biodisponibilidad puede, de hecho, ser tan baja como el 70 %, teniendo en cuenta la variabilidad debida al sitio de inyección y la variabilidad superior en la biodisponibilidad para los pacientes con lupus (LES) en comparación con los voluntarios sanos. Es importante destacar que, si se suponía una biodisponibilidad (F1) del 81-87 %, se proyectó inicialmente que 105 mg proporcionarían una  $C_{prom}$  comparable al de 300 mg i.v. (**Figura 24**). Por el contrario, cuando la biodisponibilidad estimada se redujo a  $\sim 70\%$  o menos, la mediana de  $C_{prom}$  de la dosis 105 mg CS subcutánea cayó por debajo de 1 (**Figura 25A**, **Figura 25B** y **Tabla 23**).

Tabla 23: Biodisponibilidad de anifrolumab

Biodisponibilidad	90 mg s.c. CS	105 mg s.c. CS	120 mg s.c. CS	135 mg s.c. CS	150 mg s.c. CS
82 %	0,92	1,14	1,36	1,59	1,81
~70 %	0,73	0,92	1,11	1,31	1,49
~60 %	0,57	0,73	0,89	1,06	1,22
Valores = mediana de $C_{prom}$ a 300 mg i.v.; s.c.= subcutáneo					

Además, hubo un solapamiento no deseable del 30 % en  $C_{prom}$  entre 105 mg s.c. CS y la dosis i.v. subóptima, 150 mg C4S, frente al solapamiento de solo el 16 % observado cuando se presupuso que la biodisponibilidad era del 81 % (**Figura 25A**). Sin embargo, cuando se usó una dosis s.c. de 120 mg, el solapamiento de  $C_{prom}$  con la dosis de 150 mg i.v. fue menor que el solapamiento con la dosis i.v. óptima de 300 mg i.v., incluso cuando se presupuso una baja biodisponibilidad del 70 % (**Figura 25B**). Además, la dosis de 120 mg s.c. CS tuvo un solapamiento mínimo con la dosis de 1000 mg i.v. no deseable (**Figura 25C**), en la que aumenta el riesgo de infección por herpes zóster (**Figura 27**). Una dosis de 150 mg s.c. CS tuvo un solapamiento no deseable con la dosis de 1000 mg i.v. C4S. Aún más sorprendentemente, se proyectó que una dosis s.c. de 120 mg o más tendría una mejor supresión de FD (**Tabla 24**) que la dosis óptima presupuesta de 300 mg i.v. (**Tabla 25**).

Por lo tanto, la selección de una dosis superior a 105 mg, preferiblemente 120 mg o superior, optimiza la exposición-respuesta al minimizar el impacto de la variabilidad del comienzo de la respuesta y la biodisponibilidad en pacientes con LES y NL (**Tabla 24**, **Figura 26A** y **Figura 26B**). También es deseable una dosis s.c. inferior a 150 mg CS para reducir el riesgo de infección por herpes zóster.

Tabla 24: % calculado de supresión de FD en la semana 24, dosis s.c.

s.c.	Supresión en la sem. 24 (%)		
Dosis (mg)	75%	80%	90%
90	89,0	84,6	63,8
105	92,9	89,8	69,2
120	94,8	91,9	74,2
135	96,0	93,9	75,8
150	96,5	94,6	80,2

Tabla 25: % calculado de supresión de FD en la semana 24, dosis i.v.

i.v.	Supresión en la sem. 24 (%)		
Dosis (mg)	75%	80%	90%
300	74,2	68,3	42,5
400	82,9	77,9	54,7
450	85,9	80,8	56,4
500	88,7	84,8	62,5
600	92,7	88,8	68,9
1000	96,9	94,5	80,2

Las dosis de 120 mg y 135 mg CS proporcionan, particularmente, perfiles de beneficio-riesgo razonables. Con dosis de 150 mg CS o mayores, existe un aumento del riesgo de seguridad, p. ej., un aumento del riesgo de herpes zóster en pacientes, dado que una dosis s.c. de 150 mg CS es equivalente a 1000 mg i.v. C4S (**Figura 25C**, **Figura 27**). Por lo tanto, se determinó que la dosis preferida era una dosis subcutánea de menos de 150 mg CS y más de 105 mg CS. Se determinó que la dosis más preferida era una dosis subcutánea de menos de 150 mg CS y menos de o igual a 135 mg. Se determinó una dosis subcutánea de 120 mg como dosis óptima.

En resumen, los inventores han descubierto sorprendentemente que la dosis subcutánea óptima de anifrolumab puede parecer en un principio de 105 mg CS, dados los datos preliminares que estaban disponibles anteriormente (**Figura 12**). Sin embargo, datos y análisis adicionales revelaron sorprendentemente que una dosis de 105 mg CS o inferior sería una dosis subterapéutica para una proporción significativa de pacientes (**Figura 22B**, **Tabla 23**). Por lo tanto, una pauta posológica particularmente ventajosa demostrada por los inventores fue el de dosis superiores a 105 mg CS. Se determinó que una dosis particularmente óptima era de 120 mg subcutánea CS, que es equivalente a aproximadamente 400 mg i.v. C4S, dependiendo de la biodisponibilidad estimada. Por lo tanto, la dosis s.c. óptima es sorprendentemente >30 % superior a la que se consideraría óptima basándose únicamente en una comparación con 300 mg i.v. C4S y en la biodisponibilidad de anifrolumab previamente entendida.

Por lo tanto, los inventores han demostrado sorprendentemente que una dosis mayor que 105 mg s.c. CS y menor que 150 mg s.c. CS y, en particular, una dosis de 120 mg CS (a) maximiza la eficacia mientras mantiene un perfil de

seguridad aceptable, (b) mitiga el impacto de la variabilidad en la biodisponibilidad y (c) mitiga el impacto de la variabilidad en el comienzo de la respuesta. Por lo tanto, la pauta mayor de 105 mg CS explica de forma ventajosa la variación en la biodisponibilidad, lo que conduce a un desenlace terapéutico mejorado. Una dosis de menos de 150 mg CS mitiga el riesgo de infección por herpes zóster.

5 También se recopilaron datos farmacocinéticos de voluntarios sanos (estudio 06 [solo rama i.v.]) y de pacientes con LES (estudios 1013, 02, 04 y 05) para evaluar los efectos de las covariables, tales como las pruebas demográficas y de función renal/hepática, en la exposición a FC. Se descubrió que los pacientes con peso corporal superior y con niveles altos en la prueba de IFN de tipo I tenían un aclaramiento (Acl) significativamente superior y concentraciones inferiores. Sin embargo, sorprendentemente, no hubo un impacto clínicamente relevante de estas covariables en la eficacia y seguridad. Sorprendentemente, no se descubrió que otras covariables relacionadas con poblaciones específicas evaluadas en el modelado FC poblacional fueran significativas, incluidas raza/etnia/región, edad, sexo, pruebas de función renal/hepática, tratamiento habitual (p. ej., CEO, antimaláricos, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ácido micofenólico, mizoribina y AINE) y los medicamentos de uso común en pacientes con LES (inhibidores de la ECA e inhibidores de la HMG-CoA reductasa).

### 10.3. Conclusión

20 Los inventores actuales han demostrado que una dosis de anifrolumab de <150 mg CS y >105 mg CS proporcionará al menos una  $C_{prom}$  similar o incluso superior durante 52 semanas que la de 300 mg i.v. C4S. Una dosis de 120 mg s.c. CS proporcionará particularmente una eficacia al menos equivalente a la demostrada para una dosis de 300 mg i.v. C4S en pacientes con NL y LES. Además, está demostrado de manera plausible que una dosis de 120 mg s.c. CS proporcionará una eficacia mayor que la demostrada para una dosis de 300 mg i.v. C4S.

25 Por lo tanto, se seleccionó una pauta posológica de 900 mg de anifrolumab i.v. C4S durante 6 dosis seguido de 120 mg de anifrolumab s.c. CS basándose en una combinación de datos FC/FD y modelización de datos del estudio en fase II de NL (estudio 07, véase la **Sección 8** y la **Tabla 8**) y datos del programa clínico de anifrolumab i.v. y s.c. en LES como se describe en la **Sección 10.2**.

30 El estudio 07 evaluó 2 pautas posológicas: una pauta básica con la dosis propuesta para pacientes con LES (300 mg i.v. C4S) y una pauta intensificada, que comenzó con 3 dosis de 900 mg i.v. C4S seguidas de 300 mg i.v. C4S durante el resto del estudio. La pauta intensificada mostró resultados que sugieren un mayor beneficio del tratamiento en comparación con la pauta básica.

35 Sin embargo, la exposición en la fase inicial de 300 mg i.v. C4S de ambas pautas fue subóptima en comparación con la dosis de 300 mg i.v. C4S en LES sin enfermedad renal activa. Por lo tanto, se seleccionó una pauta posológica más intensiva, con una dosis inicial de 900 mg i.v. C4S durante 6 dosis, seguida de 120 mg s.c. CS o 300 mg i.v. C4S. Esta pauta proporcionará una exposición al anifrolumab/supresión de FD sostenida y un desenlace de UPCR mejorado en comparación con las pautas de dosis evaluadas previamente en el estudio 07. La dosis de 120 mg s.c. CS proporcionará una exposición y supresión de FD al menos similares o no inferiores a las de 300 mg i.v. C4S en pacientes con NL.

45 En resumen, el objetivo principal del estudio 07 fue evaluar la eficacia del anifrolumab según la evaluación de 2 pautas posológicas diferentes además de la terapia estándar, medidas por la diferencia relativa entre el grupo de tratamiento de anifrolumab combinado y el grupo de placebo en el cambio desde el valor de referencia hasta la semana 52 en UPCR de 24 horas. El estudio no satisfizo este criterio de valoración principal, pero los resultados mostraron la eficacia de la pauta posológica intensificada de anifrolumab en comparación con el placebo en un intervalo de criterios de valoración clínicamente significativos, incluida la RRC en la semana 52 y la retirada progresiva de CEO. Por el contrario, la exposición a anifrolumab fue subóptima con la pauta posológica básica debido al aclaramiento superior asociado con la proteinuria en la NL.

55 La vía de administración i.v. se ha utilizado principalmente en el programa clínico de anifrolumab para el LES sin enfermedad renal activa, pero también se está desarrollando una vía de administración s.c. más conveniente. Se ha demostrado que las vías de administración tanto i.v. como s.c. son seguras y se toleran bien en el programa de desarrollo clínico del anifrolumab en pacientes con LES (i.v. y s.c.) y con NL (i.v.). Se espera que la vía de administración s.c. utilizando JPCA para el anifrolumab proporcione mayor comodidad de uso y flexibilidad de pauta y menor exposición al riesgo de infección referido a las visitas a la clínica para la pauta (incluidas, aunque no de forma limitativa, gripe o COVID-19) para pacientes y/o cuidadores, y que mejore la accesibilidad y el cumplimiento del tratamiento en comparación con la pauta i.v.

## 11. Ejemplo 5: Selección de la pauta de administración para la nefritis lúpica

### 11.1. Introducción

65 El estudio 07 no alcanzó sus criterios de valoración principales ni secundarios para las pautas posológicas de anifrolumab combinado en comparación con el placebo, pero los resultados de eficacia de la pauta posológica

intensificada indicaron plausiblemente un beneficio clínico con un perfil de seguridad aceptable. Por el contrario, la pauta posológica básica, si bien proporcionó un efecto de tratamiento, resultó en una exposición subóptima a anifrolumab en pacientes con NL activa y proliferativa en comparación con el LES sin enfermedad renal activa.

5 Una finalidad del estudio 07 fue lograr la misma exposición al anifrolumab que para la dosis propuesta de 300 mg i.v. C4S para LES sin enfermedad renal activa. El estudio 7 (NCT02547922, Sección 8) evaluó 2 pautas posológicas de anifrolumab: una pauta básica con la dosis propuesta para pacientes con LES (300 mg i.v. C4S) y una pauta intensificada, que comenzó con 3 dosis de 900 mg i.v. C4S seguidas de 300 mg i.v. C4S durante el resto del estudio. Como se describe en la Sección 8, la pauta intensificada mostró resultados que sugieren un mayor beneficio del tratamiento en comparación con la pauta básica. Sin embargo, la exposición en ambas pautas fue subóptima en comparación con la dosis de 300 mg i.v. C4S en LES sin enfermedad renal activa (**Figura 13** y **Figura 14**).

#### 11.1.1. Farmacocinética

15 El anifrolumab se une al IFN- $\alpha$ R1 con alta especificidad y afinidad y previene la formación de un complejo con el IFN- $\alpha$ R2, lo que conduce al bloqueo de actividades de señalización posteriores. El complejo anticuerpo-receptor se internaliza entonces rápidamente. Por lo tanto, la FC del anifrolumab presenta un aclaramiento mediado por el receptor diana, observándose un aclaramiento más rápido a niveles de concentración inferiores.

20 En el estudio 07, de forma coherente con los hallazgos anteriores, se observó FC no lineal entre los pacientes de la pauta básica (300 mg i.v. C4S) y los pacientes de la pauta intensificada (900 mg i.v. C4S para las primeras 3 dosis seguidas de 300 mg i.v. C4S), todos con NL activa y proliferativa. Sin embargo, se observaron concentraciones inferiores durante la fase de mantenimiento de 300 mg i.v. C4S tanto en la pauta básica como en la intensificada en comparación con los del LES (**Figura 13** y **Figura 14**).

25 El análisis FC poblacional inicial de datos de los pacientes con NL del estudio 07 reveló un aclaramiento típico superior de anifrolumab en pacientes con NL que en los pacientes con LES, de 0,245 l/día frente a 0,193 l/día. Además de las covariables identificadas anteriormente, los pacientes con valores inferiores en el valor de referencia de albúmina y mediciones superiores de UPCR de 24 horas obtuvieron un aclaramiento superior. Antes de la posterior adición de una covariable de UPCR dependiente del tiempo, el modelo inicial mostró que los pacientes con una mayor disminución del aclaramiento a lo largo del tiempo mostraron una mayor mejora del UPCR (**Figura 28A** y **Figura 28B**).

30 El cambio en el aclaramiento se estimó mediante una función sigmoidea dependiente del tiempo que se multiplicó por el aclaramiento lineal del modelo final presentado en la Sección 3.5.

35

#### Ecuación 4

$$CL = \theta_{CL} \exp\left(\frac{TMÁX - tiempo}{TC50 + tiempo}\right) f(x) e^{\eta_{CL}}$$

40

Donde:

$\theta_{Acl}$  es el aclaramiento típico,

45

$f(X)$  es el modelo de covariables  $X$ ;

$\eta_{Acl}$  es la variabilidad interindividual del aclaramiento;

50

$TMÁX$  es el cambio máximo posible en el logaritmo del aclaramiento; y

$TC50$  es el tiempo hasta alcanzar la mitad del cambio máximo en el aclaramiento logarítmico.

#### 11.1.2. Farmacodinámica

55 El anifrolumab se dirige a la vía del IFN. Para seguir el efecto biológico del anifrolumab sobre su objetivo, se utilizó un ensayo de 21 genes para medir la expresión de los genes inducibles por IFN de tipo I en sangre completa en los estudios de LES y NL. Los pacientes con niveles bajos en la prueba de firma génica por IFN de tipo I no tienen una firma génica elevada, por lo que la neutralización de la firma FD por IFN de tipo I es relevante solo para pacientes con niveles altos en la prueba. En los estudios 1013, 04 y 05, en pacientes con LES, el tratamiento con una dosis de anifrolumab  $\geq 300$  mg C4S resultó en una neutralización rápida y sostenida de la firma génica de 21 genes inducida por IFN de tipo I mayor que el 80 % (**Figura 18**).

60

65 Para pacientes con NL, tanto la PB como la PI mostraron una neutralización rápida y pronunciada de la firma FD por IFN de tipo I tras la primera dosis de anifrolumab, en común con los pacientes con LES que recibieron una dosis  $\geq 300$  mg. Los pacientes con la pauta intensificada mantuvieron una mediana de neutralización de  $\geq 80$  % de la firma FD por IFN de tipo I

en todas las visitas del estudio hasta la semana 52, según los pacientes con LES, pero se observó una supresión inferior de FD en los pacientes de la pauta básica (**Figura 8**). Los pacientes con NL con proteinuria alta tenían un aclaramiento superior de anifrolumab. Por lo tanto, se observó una supresión de FD numéricamente inferior en los pacientes con proteinuria alta, UPCR del valor de referencia >3 mg/mg, que recibieron una pauta básica (300 mg i.v. C4S), en comparación con aquellos con una pauta intensificada (900 mg i.v. C4S para las primeras 3 dosis, seguidas de 300 mg i.v. C4S) (**Figura 29A**). Además, para los pacientes con proteinuria alta que pudieron lograr una supresión de FD aproximada de >90 %, se observó una mejora mucho mayor del UPCR (**Figura 29B**). Esto sugiere que una mayor supresión de FD como resultado de una dosis superior podría mejorar la probabilidad del desenlace de UPCR.

### 11.1.3. Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se desarrolló un modelo poblacional longitudinal para caracterizar la relación entre la FC de anifrolumab y UPCR en pacientes con NL. Se descubrió que el anifrolumab mejoraba la proteinuria de manera dependiente de la exposición y, a su vez, se descubrió que la mejora de la proteinuria reducía el aclaramiento del anifrolumab. Tras completar el modelo FC-UPCR, se desarrolló secuencialmente un modelo de abandono que se integró con el modelo FC-UPCR. El modelo de abandono de FC-UPCR resultante se utilizó como simulación para evaluar diferentes dosis y pautas posológicas. El UPCR y la interrupción del tratamiento son variables de particular interés, ya que son los dos principales impulsores del criterio de valoración de RRC.

#### 11.1.3.1. Modelo FC-UPCR

El modelo dinámico del UPCR se describió mediante un modelo de rotación modificado definido por la ecuación diferencial:

#### *Ecuación 5*

$$\frac{dU(t)}{dt} = E_a(t) \times \frac{\log 2}{k} \times ((1 - E_s) \times U_b)^x - U(t)^x$$

Donde:

$U(t)$  es el UPCR dependiente del tiempo;

$E_a(t)$  es el efecto dependiente del tiempo del anifrolumab en la dinámica del UPCR;

$k$  es un parámetro de tiempo característico;

$E_s$  el efecto constante del tratamiento habitual en la dinámica del UPCR;

$U_b$  es el UPCR del valor de referencia; y

$x$  es un parámetro de forma.

El parámetro de forma  $x$  introduce una flexibilidad que permite que la dinámica del UPCR se desvíe de un comportamiento exponencial perfecto. El efecto dependiente del tiempo del anifrolumab en la dinámica del UPCR se definió con más detalle como:

#### *Ecuación 6*

$$E_a(t) = 1 + \alpha \times c(t)$$

Donde:

$\alpha$  es un parámetro que determina la intensidad del efecto dependiente del tiempo del anifrolumab en la dinámica del UPCR; y

$c(t)$  es la concentración sérica de anifrolumab medida en nM.

Se introdujo un factor de gradación según una escala de parámetros en la *Ecuación 6* para evitar un valor pequeño del parámetro  $\alpha$ . Cuando  $x = 1$ , y en ausencia de anifrolumab, de modo que  $E_a(t) = 1$ , el parámetro  $k$  se convierte en la semivida del proceso de equilibrio de  $U(t)$ . Por lo tanto, según este modelo, el efecto del anifrolumab se puede interpretar como la disminución de la semivida de equilibrio de UPCR o, cuando  $x \neq 1$ , la disminución de un tiempo característico más general para el comienzo del efecto. Se exploró un efecto adicional del anifrolumab en el estado de equilibrio del UPCR, es decir, la modulación del término  $((1 - E_s) \times U_b)^x$ , pero no mejoró significativamente el modelo.

Se definió la variabilidad interindividual lognormal para los parámetros  $k$ ,  $U_b$  y la desviación estándar del error residual. La variabilidad interindividual para  $E_s$  se definió según  $E_s = 1 - (1 - E_{sTV})e^\eta$ , donde  $E_{sTV}$  es el valor típico de  $E_s$  y  $\eta$  es un parámetro de efecto aleatorio. Esta maniobra hace eficazmente que  $(1 - E_s)$  sea log normal, pero tiene el propósito de tener el parámetro  $E_s$  en el modelo con la interpretación de la reducción del UPCR del valor de referencia debido al tratamiento habitual.

La parte FC del modelo FC-UPCR se basó en un modelo de FC poblacional en pacientes con LES, pero con los siguientes cambios. Los parámetros  $Q$  y  $K_{SS}$  se fijaron según los valores estimados previamente debido a que los datos de FC en pacientes con NL eran relativamente más limitados y escasos en comparación con los datos de FC recopilados de los pacientes con LES. Además, se omitió la variabilidad interindividual del parámetro  $V_2$ . Por último, y lo que es más importante, el aclaramiento lineal del anifrolumab se redefinió para incluir una dependencia de la variable de estado del modelo dependiente del tiempo que describe el UPCR,  $U(t)$ , según:

Ecuación 7

$$CL = CL_{TV} \times F_{IFN} \times F_{WT} \times F_{UPCR} \times e^\eta$$

Aquí,  $CL_{TV}$  es el valor típico del aclaramiento y  $\eta$  es un parámetro de efecto aleatorio. El factor  $F_{IFN}$  captura el efecto de la prueba de IFN en el aclaramiento, con  $F_{IFN} = 1$  para pacientes con IFN alto y  $F_{IFN} = CL_{IFNBAJO}$  para pacientes con IFN bajo, donde  $CL_{IFNLOW}$  es el parámetro a estimar. El factor  $F_{WT}$  captura el efecto del peso corporal en el aclaramiento según:

Ecuación 8

$$F_{WT} = \left(\frac{BW}{63,1}\right)^{CL_{WT}}$$

Donde:

$CL_{WT}$  es un parámetro que debe estimarse; y

el valor de referencia 63,1 es la mediana del peso corporal en el estudio 07.

$F_{UPCR}$  capta el cambio de aclaramiento dependiente del tiempo debido a la dinámica de UPCR, según:

Ecuación 9

$$F_{UPCR} = 1 + CL_{UPCR} \times (U(t) - 2,53)$$

Donde:

$CL_{UPCR}$  es un parámetro que debe estimarse; y

el valor de referencia 2,53 es la mediana de UPCR del valor de referencia observado.

La interpretación del parámetro  $CL_{UPCR}$  es el cambio relativo en el aclaramiento de anifrolumab por mg/mg de cambio en UPCR.

Se estimó un efecto significativo del anifrolumab en el comienzo de la mejoría del UPCR ( $\alpha = 1,11$ , IC 0,251-2,50). Además, se estimó que cada reducción en mg/mg del UPCR resultaría en una disminución del 21,0 % (IC 18,9-23,0) del aclaramiento lineal de anifrolumab, utilizando la mediana de UPCR del valor de referencia observado como referencia. El modelo FC-UPCR describió adecuadamente los datos de UPCR y FC, evaluados mediante gráficos de verificación predictiva visual corregidos por abandono (**Figura 30** y **Figura 31**).

## 11.2. Modelo de abandono

Tras desarrollar el modelo FC-UPCR, se fijaron sus parámetros poblacionales y el modelo se amplió para tener en cuenta el abandono basándose en un análisis del tiempo hasta el acontecimiento. El propósito de este análisis fue identificar si la exposición al anifrolumab como tal, o su impacto en el UPCR, podrían estar asociados con el riesgo de interrupción. Se desarrolló el siguiente modelo de riesgos instantáneos proporcionales:

Ecuación 10

$$\beta_0/365) \times e^{\left(\frac{\beta_{PK}}{10^3}\right) \times c(t) + \beta_{UPCR} \times U(t)}$$

Donde:

$\beta_0$  es el riesgo instantáneo de base constante; y

5  $\beta_{PK}$  and  $\beta_{UPCR}$  son parámetros que describen la asociación del riesgo con las concentraciones de anifrolumab y UPCR dependientes del tiempo.

Se introdujeron factores de gradación según una escala de parámetros para evitar valores pequeños de los parámetros  $\lambda_0$  y  $\beta_{PK}$ .

10 Las estimaciones de los parámetros del modelo de abandono se muestran en la **Tabla 26**. Este modelo describió adecuadamente los datos de abandono (**Figura 32**). El modelo de abandono sugería que los pacientes con niveles superiores de UPCR, así como una concentración promedio inferior de anifrolumab, eran significativamente más propensos a interrumpir el tratamiento.

15 Tabla 26: Estimaciones de parámetros del modelo de abandono FC-UPCR

Parámetro	Unidad	Estimación de puntos	Intervalo de confianza del 95 %	
Riesgo instantáneo de base constante, $\beta_0$	1/año	0,253	0,0978 a 0,496	
Asociación con la concentración de anifrolumab, $\beta_{PK}$	1/ $\mu$ M	-4,94	-10,7 a -2,05	
Asociación con la concentración de UPCR, $\beta_{PK}$	mg/mg	0,304	0,128	0,595

25 FC: farmacocinética; UPCR: cociente proteína-creatinina en orina

11.2.1. Simulaciones con el modelo de abandono de FC-UPCR

30 El modelo de abandono de FC-UPCR se usó para simular diferentes pautas posológicas. Para cada escenario simulado, la proporción ajustada con placebo de personas que respondieron al UPCR se calculó como una función de tiempo. Una persona que responde al UPCR se definió como un paciente con un UPCR de 24 horas  $\leq 0,5$  mg/mg que no había interrumpido el tratamiento.

35 Primero, se simuló el impacto de extender el período de tratamiento intensificado más allá de tres dosis de 900 mg. El modelo de abandono de FC-UPCR descubrió que aumentar la duración de la fase intensificada de dosis de 900 mg a 24 semanas (seis dosis), frente a las 12 semanas (tres dosis) utilizadas en el estudio 07, aceleraría el comienzo temprano de la respuesta con respecto al placebo y mantendría esa respuesta hasta la semana 52 (**Figura 33**). Sin embargo, se proyectó que una extensión adicional de la fase intensiva a 36 o 52 semanas (nueve o 13 dosis) solo resultaría en un beneficio incremental por dosis adicional.

40 Segundo, se realizó una simulación más detallada para la pauta propuesta de una dosis inicial de 900 mg i.v. C4S para 6 dosis, seguida de 120 mg s.c. CS (**Figura 34**). Además del modelo de abandono de FC-UPCR explicado anteriormente, se incorporó al modelo un modelo desarrollado previamente para el marcador FC de firma génica en LES. La simulación muestra que las dosis iniciales de 900 mg están provocando una reducción del UPCR y, de este modo, también una reducción del aclaramiento de anifrolumab. La mayor parte del cambio en el aclaramiento se produce en el primer semestre y se refleja en el perfil de FC, que muestra un aumento gradual de la concentración durante este período. La pauta semanal tras el cambio de la administración i.v. a s.c. en la semana 24 proporciona una exposición sostenida que resulta en una supresión de FD sostenida. Se prevé que la mediana de supresión de FD sea mayor del 90 % y se prevé que más de 9 de cada 10 pacientes tengan una supresión de FD superior al 80 %.

11.3. Dosis de carga subcutánea para la nefritis lúpica

55 Como se describe anteriormente, una pauta de administración de anifrolumab de dosis de carga de 900 mg i.v. C4S (x3) seguida de 300 mg i.v. C4S ha demostrado su eficacia en pacientes con nefritis lúpica. Se espera que una fase intensificada de 900 mg (x6) seguida de 300 mg i.v. C4S de la modelización de FC/FD proporcione beneficios adicionales. Basándose en el análisis anterior (véase la **Sección 10**), la dosis de 300 mg i.v. para la nefritis lúpica se puede sustituir con una dosis subcutánea mayor que 105 mg y de menos de 150 mg CS y, opcionalmente, por una dosis subcutánea de 120 mg CS. Particularmente, dado que 120 mg s.c. proporcionarán una exposición similar y se espera que sea eficaz en el LES, se espera que una dosis de 120 mg s.c. CS después de la fase intensificada en la NL proporcione al menos una eficacia similar a la dosis de 300 mg i.v. en pacientes con nefritis lúpica.

60 También sería ventajoso que la dosis de carga para la NL se proporcionara al paciente mediante administración subcutánea. Los inventores emplearon técnicas de modelización para determinar la dosis subcutánea correspondiente a la dosis de 900 mg i.v. de anifrolumab en pacientes con nefritis lúpica. Basándose en el modelado descrito

anteriormente para FC/FD de anifrolumab en pacientes con NL del estudio 07, se descubrió que una dosis de aproximadamente 1150 mg proporcionaba un AUC similar al de 900 mg i.v. en voluntarios sanos (**Figura 35**). La prevista subcutánea a i.v. para AUC<sub>0-inf</sub> y C<sub>mínima</sub> se muestra en la **Figura 36**.

5 Tabla 27: Relación prevista de s.c. a i.v. para AUC<sub>0-inf</sub> y C<sub>mínima</sub>

Biodisponibilidad	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>mínima</sub> (semana 4)
70	0,84	0,98
81	1,02	1,17
85	1,09	1,25

15 También se descubrió que 1150 mg s.c. proporcionaban un AUC similar al de 900 mg i.v. en pacientes con NL (**Figura 36**). Para tener en cuenta las limitaciones de volumen de una formulación de anifrolumab de 150 mg/ml (p. ej., la necesidad de redondear el volumen a la 10.<sup>a</sup> parte de un ml más cercana), se puede utilizar una dosis de 1155 mg s.c. de anifrolumab por razones prácticas, y se presupone que es equivalente a una dosis de 1150 mg.

20 11.4. Conclusión

Se desarrolló un modelo poblacional basado en los datos del estudio 07 sobre la exposición longitudinal al anifrolumab, los niveles de proteinuria (UPCR) y la interrupción del IP (abandono). Las simulaciones con este modelo sugirieron que aumentar el número de dosis iniciales de 900 mg i.v. C4S de 3 a 6 dosis resultaría en un comienzo más rápido de la respuesta renal, según lo evaluado por una disminución del UPCR. Además, el modelo también proyectó tasas de interrupción ligeramente inferiores para la pauta propuesta de 6 dosis iniciales i.v. C4S de anifrolumab, en comparación con las pautas posológicas básicas e intensificadas estudiadas en el estudio 07. La menor probabilidad proyectada de interrupción del tratamiento podría deberse a una mejor mejora del UPCR y de la inflamación renal.

30 Los inventores propusieron por lo tanto una pauta posológica más intensiva que el estudio 07 de una dosis inicial de 900 mg i.v. C4S durante 6 dosis (o aproximadamente 1150 mg s.c.), seguida de 300 mg i.v. C4S (o 120 mg s.c. CS) en pacientes con NL activa y proliferativa. Se prevé que esta pauta proporcione una exposición al anifrolumab/supresión de FD sostenida, y un desenlace de UPCR mejorado en comparación con las pautas de dosis evaluadas previamente en el estudio 7 en pacientes con NL activa y proliferativa. Los 1150 mg s.c. y 120 mg s.c. CS propuestos en pacientes con NL proporcionarán una exposición y supresión de FD al menos similares o no inferiores a las de 900 mg i.v. C4S y 300 mg i.v. C4S, respectivamente. Las dosis de la exposición se resumen en la **Tabla 28** y **Tabla 29**.

40 Tabla 28: Dosis de nefritis lúpica para PB

Ruta de administración		Dosis (mq)	Frecuencia
I.v.	Límite inferior	150	C4S
	Seleccionado	300	C4S
	Límite superior	1000	C4S
s.c.	Límite inferior	105	CS
	Seleccionado	120	CS
	Límite superior	150	CS

55 Tabla 29: Dosis de nefritis lúpica para PI

Ruta de administración		Dosis (mg)	Frecuencia	Dosis n.º
I.v.	Límite inferior	900	C4S	3
	Seleccionado	900	C4S	6
	Límite superior	1000	C4S	6
s.c.	Límite inferior	1150	C4S	3
	Seleccionado	Aproximadamente 1150 (p. ej., 1155)	C4S	6
	Límite superior opcional	1155	C4S	6

Las pautas de administración subcutánea e intravenosa de anifrolumab para el tratamiento de la NL son intercambiables. Una pauta PI s.c. puede ir seguida de una pauta PB i.v. Similarmente, una PI i.v. puede ir seguida de una PB s.c.

## 5 **12. Ejemplo 6: La proteómica urinaria de la NL revela vías biológicas comunes identificadas mediante distintas medidas de enfermedad**

### 12.1. Antecedentes

10 La NL es una consecuencia intensa del LES y existe una enorme necesidad sin resolver de descubrir biomarcadores proteicos en la orina que proporcionen sustitutos no invasivos de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El propósito de este estudio fue medir los biomarcadores proteicos en muestras de orina de una cohorte diversa de pacientes con NL y evaluar sus correlaciones con la demografía y las características clínicas de los pacientes, incluidas las medidas renales de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), los índices SLEDAI-renal (SLEDAI-R) y de los Institutos Nacionales de Actividad Sanitaria (NIH-AI) y de cronicidad (NIH-CI).

### 12.2. Finalidad

20 Medir los biomarcadores proteicos en muestras de orina de una cohorte diversa de pacientes con NL y evaluar las correlaciones entre los biomarcadores y las características demográficas y clínicas de los pacientes.

### 12.3. Métodos

25 La demografía y las características de la cohorte de 112 pacientes se describen en la **Tabla 30**. Todos los pacientes cumplieron los criterios del ACR de 1997 para el LES y todos tenían NL comprobada por biopsia. Se analizaron muestras de orina de pacientes y de 16 donantes sanos (DS) para detectar 192 proteínas mediante Luminex y 5 mediante Simoa™. Las concentraciones de proteína se normalizaron con respecto a los niveles de creatinina urinaria. Las concentraciones logarítmicas de cada proteína se evaluaron para determinar su correlación con cada característica clínica mediante regresión lineal ajustada por edad, sexo, etnia, duración de la enfermedad y tratamiento. 30 La eGFR se evaluó utilizando el valor de corte de >60. Se utilizó el procedimiento de Benjamini-Hochberg para calcular las tasas de descubrimientos falsos, con un valor de corte de 0,1 para determinar la significación. La significación estadística de las intersecciones de las listas de proteínas se evaluó mediante permutación. Las evaluaciones de las vías se realizaron mediante el análisis Ingenuity Core.

### 35 12.4. Resultados

#### 12.4.1. Resumen

40 El prefiltrado de proteínas para que las concentraciones medias normalizadas de NL fueran mayores que la media DS + 1,5 DE produjo 97 proteínas distintas sobreexpresadas. Se dificultó la interpretación del mayor número de asociaciones proteína-desenlace debido a la edad (pero no la duración de la enfermedad), el sexo y la dosis de MMF. Tras eliminar la influencia de todos los factores de confusión, numerosas proteínas mostraron una expresión diferencial estadísticamente significativa con respecto a eGFR, SLEDAI-2K, SLEDAI-R, C3 y C4 séricos, NIH-AI y NIH-CI. Por el contrario, ninguna proteína se correlacionó significativamente con la clase de NL, raza ni SDI (índice de enfermedad SLICC/ACR). El mayor número de proteínas significativas se encontró en eGFR (55 proteínas), seguido de SLEDAI-R (36) y NIH-AI (20). Hubo un solapamiento significativo de 11 proteínas (**Tabla 31**) en estas tres listas (intersección  $p=4,1 \times 10^{-5}$ ), lo que indica que estas medidas renales clínicas comparten procesos biológicos comunes. El análisis de vías de las 11 proteínas comunes indicó un enriquecimiento de funciones conocidas por estar asociadas con el metabolismo de ácidos grasos/lípidos, enfermedades cardiovasculares, trans migración celular e infiltración de células inmunitarias.

#### 12.4.2. Biomarcadores proteómicos urinarios sobreexpresados en NL

55 De las 197 proteínas evaluadas, 97 estaban claramente sobreexpresadas en pacientes con NL en comparación con los donantes sanos. De las cinco proteínas analizadas por Simoa, tres (BLC, IL-1 $\beta$  e IL-6) eran detectables en >70 % de los pacientes y estaban expresadas incorrectamente en la NL.

#### 12.4.3. Asociación con características demográficas y clínicas

60 Los factores de confusión más intensos de las asociaciones proteína-desenlace fueron la edad (pero no la duración de la enfermedad), el sexo y la dosis de MMF. El ajuste de la dosis de corticosteroides orales, el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y el antagonista de los receptores de la angiotensina no supuso ninguna diferencia sustancial con respecto a ninguna de las asociaciones presentadas. Ninguna proteína se correlacionó significativamente con la clase de NL, raza ni SDI. Tras controlar la influencia de todos los factores de confusión, numerosas proteínas mostraron una expresión diferencial significativa con respecto al eGFR, SLEDAI-2K, SLEDAI-R, el C3 y C4 sérico, NIH-AI, NIH-CI e IFNGS.

## 12.4.3.1. C3 y C4

Se asociaron muchas más proteínas con el C4 sérico que con el C3 sérico. De las 4 proteínas asociadas con el C3 sérico, C3, EN-RAGE e IL-1 $\beta$  también se asociaron con el C4 sérico. La mieloperoxidasa se asoció de manera única con el C3 sérico, mientras que 15 proteínas, incluidas la hemopexina (biomarcador del índice de actividad renal del lupus [RAIL]), apolipoproteínas, IL-6, APRIL y CRP fueron únicas del C4 sérico.

## 12.4.3.2. NIH-AI y NIH-CI:

Las proteínas asociadas con puntuaciones altas de NIH-AI o NIH-CI fueron en gran medida distintas (**Figura 37A**). 4 proteínas asociadas tanto con NIH-AI como con NIH-CI se asociaron con la senescencia celular (catepsina D, MCP-1) y el riesgo ateroesclerótico (OPG, TIMP-1). Las proteínas únicas (NIH-AI y NIH-CI) estaban en el RAIL (adiponectina y KIM-1) o estaban asociadas con las citocinas y apolipoproteínas de las células T.

12.4.3.3.  $\geq 4$  características clínicas

Varias proteínas se asociaron con  $\geq 4$  de las características clínicas (**Figura 37B**).

## 12.4.3.4. IFNGS

El IFNGS se asoció significativamente con las proteínas activadoras inmunitarias inflamatorias (EN-RAGE, ICAM-1, VCAM-1); los marcadores de activación y los activadores de citocinas de las células B (PEACAM-1, BAFF); las células T, las quimiocinas y las citocinas (RANTES, IP-10, IL-18); y los activadores celulares innatos (CD163, M-CSF) (**Figura 38A**). Aunque la mayoría de las asociaciones eran únicas, el IFNGS se solapaba con mayor frecuencia con SLEDAI-R.

## 12.4.3.5. eGFR, SLEDAI-R y NIH-AI

Las asociaciones más significativas de proteínas se encontraron para eGFR (55 proteínas) seguido de SLEDAI-R (36) y NIH-AI (20).

## 12.4.4. Proteínas que se solapan con eGFR, SLEDAI-R y una puntuación NIH-AI alta

11 proteínas asociadas con eGFR, SLEDAI-R y NIH-AI se solaparon significativamente (intersección  $P=4,1 \times 10^{-5}$ ), lo que indica que estas medidas renales clínicas comparten procesos biológicos comunes (**Figura 38B**). De las 11 proteínas comunes a eGFR, SLEDAI-R y a la puntuación NIH-AI alta, tres se asociaron con  $\geq 4$  características clínicas: Apo B, Apo C-I y LTF (**Figura 37B**). El análisis de vías de las 11 proteínas comunes indicó un enriquecimiento de funciones conocidas por estar asociadas con el metabolismo de ácidos grasos/lípidos, enfermedades cardiovasculares, trans migración celular e infiltración de células inmunitarias (**Figura 39A**). Muchas de las categorías y subcategorías de enfermedad y función molecular están asociadas con enfermedad vascular en el LES, incluido el metabolismo de lípidos y enfermedades cardiovasculares, adhesión de las células inmunitarias, acumulación de leucocitos y desgranulación de las células.

## 12.4.5. Proteínas únicas en todas las características clínicas

Los niveles séricos de C3, C4, NIH-CI y SLEDAI-2K no se asociaron con ninguna proteína que fuera única. La eGFR tenía las proteínas más únicas, seguido del IFNGS (**Figura 39B**). SLEDAI-R y NIH-AI se asociaron con dos proteínas únicas

## 12.5. Conclusiones

Al analizar la proteómica urinaria de la NL, los inventores revelaron que 3 medidas renales clínicas: eGFR, SLEDAI-R y NIH-AI se asocian comúnmente con diversas proteínas y vías, la mayoría de las cuales respaldan la importancia emergente de la patología vascular renal en la NL.

Luminex (192 proteínas) y Simoa (5 proteínas) se pueden utilizar correctamente para medir la proteína urinaria expresada incorrectamente en la NL. Este planteamiento produce desenlaces de proteína cuantitativos de más de 100 proteínas sin una preparación especial de la muestra y con un volumen de muestra mínimo. Estos resultados indican que múltiples mediadores y vías inflamatorias contribuyen a la fisiopatología de la NL. Tres medidas renales clínicas: eGFR, SLEDAI-R y NIH-AI se asociaron comúnmente con diversas proteínas y vías de NL, y pueden compartir procesos biológicos comunes. 11 proteínas comunes a eGFR, SLEDAI-R y NIH-AI se asociaron con patología vascular en el lupus, lo que sugiere que las alteraciones de la vasculatura renal pueden ser importantes para el daño renal en la NL. El IFNGS se asoció significativamente con vías inflamatorias inmunitarias, incluida la activación de las células B, y más comúnmente se solapó con las proteínas asociadas a SLEDAI-R. El C4 sérico bajo se asoció con más

proteínas urinarias expresadas incorrectamente que las de C3, a pesar de un número inferior de pacientes con C4 sérico bajo. Esto sugiere que el C4 sérico se acumula en el riñón en pacientes con niveles bajos de C4 séricos.

Tabla 30: Características demográficas, del tratamiento y de la enfermedad

Características demográficas, del tratamiento y de la enfermedad		
5	Edad, años	Mediana (intervalo) 34,0 (18, 67)
10	Sexo, n (%)	Hombre 19 (17,0)
15	Raza, n (%)	Asiático 18 (16,1)
		Negro/afroamericano 7 (6,2)
		Indio americano/nativo de Alaska 2 (1,8)
		Otro 35 (31,2)
		Nativos de Hawái y otras islas del Pacífico 1 (0,9)
		Blanco 49 (43,8)
20	Tiempo desde el diagnóstico inicial de LN, meses	Mediana (intervalo) 8,3 (0, 307)
	MMF antes de la aleatorización, n (%)	Sí 80 (71,4)
	Dosificación de MMF, mg/día	Media (DE) 1,77 (0,46)
25	Dosificación de CEO, n (%)	>20 mg/día 109 (97,3)
	Dosificación de CEO, mg/día	Media (DE) 22,39 (10,71)
	Tratamiento concomitante con ACEI/ARB, n (%)	Sí 81 (72,3)
30	UPCR de 24 horas en valor de referencia, mg/mg, umbral, n (%)	>3,0 46 (41,1)
	UPCR de 24 horas en valor de referencia, mg/mg, continuo	Media (DE) 3,34 (2,65)
Desenlaces clínicos		
35	eGFR del valor de referencia ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , umbral, n (%)	>60 86 (76,8)
	eGFR del valor de referencia ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , continuo	Media (DE) 94,58 (42,86)
40	Clase NL, n (%)	Clase II 2 (2,0)
		Clase III 22 (21,8)
		Clase III y Clase V 11 (10,9)
		Clase IV 59 (58,4)
		Clase IV y clase V 6 (5,9)
45		Clase V 1 (1,0)
	Puntuación SLEDAI-2K, continua	Media (DE) 10,76 (4,74)
	Puntuación SLEDAI-R, continua	Media (DE) 6,11 (3,32)
50	Puntuación SDI, n (%)	0 70 (63,6)
		1 29 (26,4)
		2 9 (8,2)
		3 1 (0,9)
		4 1 (0,9)
	Índice de actividad de nefritis lúpica de NIH, n (%)	Alto (>8) 28 (27,7)
	Índice de cronicidad de nefritis lúpica de NIH, n (%)	Alto (>4) 31 (30,7)
60	Suero C3, n (%)	C3 bajo 75 (67,0)
	Suero C4, n (%)	C4 bajo 32 (28,6)

Tabla 31: 11 proteínas urinarias que alcanzaron significación estadística (tasa de descubrimientos falsos <0,1) por asociación con eGFR, SLEDAI-R y NIH-AI

	<b>Proteína urinaria</b>
	Adiponectina
5	Alfa-2-macroglobulina (A2Macro)
	Antitrombina-III (AT-III)
	Apolipoproteína A-I (Apo A-I)
	Apolipoproteína B (Apo B)
10	Apolipoproteína C-I (Apo C-I)
	Apolipoproteína C-III (Apo C-III)
	Proteína de unión a ácidos grasos, corazón (FABP, corazón)
15	Lactoferrina (LTF)
	Neuropilina-1
	Omentina
20	Componente P amiloide sérico (SAP)
	Factor de Von Willebrand (vWF)

### 13. Ejemplo 7: Dispositivos de administración

25 El anifrolumab se administra mediante un dispositivo de inyección [1] [9] tal como una jeringa precargada (JPC) (Figura 40A) o un autoinyector (AI) (Figura 40B). Se pueden administrar dosis superiores de anifrolumab mediante un sistema de administración a bordo.

#### 30 13.1. Autoinyector

El anifrolumab se puede administrar mediante un autoinyector [1]. El autoinyector se muestra en vista en despiece (Figura 41A) y en una forma ensamblada (Figura 41B). Una etiqueta [4] se envuelve alrededor y se fija al autoinyector [1] (Figura 41C). El autoinyector tiene una carcasa [3] de autoinyector, un tapón y un extractor [2] de tapones y una unidad de accionamiento [5]. La dosis unitaria [6] de la formulación líquida de anifrolumab está contenida en la carcasa [3] del autoinyector. La dosis unitaria [6] se puede ver a través de la ventana de visualización [7].

#### 40 13.2. Jeringa precargada con accesorios

Anifrolumab se puede administrar mediante una jeringa precargada con accesorios (JPCA) [8]. La JPCA [8] incluye la dosis unitaria de anifrolumab [6] contenida en un contenedor primario [9] que se muestra en estado ensamblado en la Figura 42A y en una vista en despiece en la Figura 42B. El contenedor primario [9] tiene un pistón de hule en el émbolo [16]. El contenedor primario tiene un volumen nominal de llenado [17] de 0,8 ml, pero puede contener algo más de 0,8 ml. El resto del espacio en el contenedor primario [9] es ocupado por una burbuja de aire [18]. La burbuja de aire [18] puede tener un tamaño de 3-5 mm, opcionalmente, 4 mm. El contenedor primario [9] tiene una posición [19] del pistón de hule definida.

El contenedor primario [9] de la jeringa precargada con accesorios (JPCA) se proporciona en un conjunto de JPC [8] que incluye un protector de aguja [12], una aleta de sujeción [11] y un émbolo [13] (Figura 42C y Figura 42D). Se proporciona una etiqueta [14] con el contenedor primario [9] en el conjunto de JPC [8]. La etiqueta [14] se envuelve alrededor de la jeringa [9] en la posición [15] de colocación de la etiqueta.

#### 50 13.3. Embalaje

El dispositivo de inyección [1] [8] se proporciona en un kit [20] (Figura 43). Se proporciona una etiqueta [4] [14] con la JPCA o el autoinyector en el embalaje. La etiqueta incluye instrucciones para el uso del dispositivo de inyección [1], [8]. El embalaje incluye un precinto de seguridad.

### Referencias

- 60 [1] J. G. Hanly y col., Rheumatol. Oxf. Engl. 55, 252 (2016).  
 [2] E. C. Baechler y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 100, 2610 (2003).  
 65 [3] J. J. Weening y col., Kidney Int. 65, 521 (2004).

- [4] N. Maroz y M. S. Segal, *Am. J. Med. Sci.* 346, 319 (2013).
- [5] A. Fanouriakis y col., *Ann. Rheum. Dis.* 79, 713 (2020).
- 5 [6] E. M. Ginzler, A. J. Bollet y E. A. Friedman, *Annu. Rev. Med.* 31, 463 (1980).
- [7] H.-J. Anders y col., *Nat. Rev. Dis. Primer* 6, 7 (2020).
- [8] R. Furie y col., *N. Engl. J. Med.* (2020).
- 10 [9] C. Arriens y col., *Ann. Rheum. Dis.* 79, 172 (2020).
- [10] B. H. Rovin y col., *Kidney Int.* 95, 219 (2019).
- 15 [11] R. Furie y col., *Arthritis Rheumatol. Hoboken Nj* 69, 376 (2017).
- [12] G. T. Ferguson y col., *J. Asthma Allergy* 11, 63 (2018).
- [13] L. Peng y col., *mAbs* 7, 428 (2015).
- 20 [14] I. M. Bajema y col., *Kidney Int.* 93, 789 (2018).
- [15] A. S. Levey y col., *Ann. Intern. Med.* 150, 604 (2009).
- 25 [16] A. S. Levey y col., *Ann. Intern. Med.* 145, 247 (2006).
- [17] B. H. Rovin y col., *Lancet Lond. Engl.* 397, 2070 (2021).
- [18] M. Petri y col., *Arthritis Rheum.* 58, 1784 (2008).
- 30 [19] R. Tummala y col., *Lupus Sci. Med.* 5, e000252 (2018).
- [20] ACR Meeting Abstracts (n.d.).
- 35 [21] B. W. Higgs y col., *Ann. Rheum. Dis.* 73, 256 (2014).
- [22] R. A. Furie y col., *Lancet Rheumatol.* 1, e208 (2019).
- [23] E. F. Morand y col., *N. Engl. J. Med.* 382, 211 (2020).
- 40 [24] Y. Tanaka y R. Tummala, *Mod. Reumatol.* 0, 1 (2020).
- [25] B. Wang y col., *Clin. Pharmacol. Ther.* 93, 483 (2013).
- 45 [26] M. Aringer y col., *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ* 71, 1400 (2019).
- [27] M. C. Hochberg, *Arthritis Rheum.* 40, 1725 (1997).
- [28] Y. Lin Chia y col., *Rheumatol. Oxf. Engl.* (2021).
- 50 [29] Y. Yao y col., *Arthritis Res. Ther.* 12, S6 (2010).
- [30] D. D. Gladman, D. Ibañez y M. B. Urowitz, *J. Rheumatol.* 29, 288 (2002).
- 55 [31] M. Petri y col., *Arthritis Rheum.* 34, 937 (1991).
- [32] Y. Yao y col., *Hum. Genomics Proteomics HGP 2009*, (2009).
- [33] J. L. Gorriz y A. Martinez-Castelao, *Transplant. Rev. Orlando Fla* 26, 3 (2012).
- 60 [34] J. A. Moreno y col., *Int. J. Mol. Sci.* 20, (2019).
- [35] J.-Y. Jung y col., *Sci. Rep.* 9, 9704 (2019).
- 65 [36] I. N. Bruce y col., *Lancet Rheumatol.* 0, (2020).

[37] J. T. Ryman y B. Meibohm, CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol. 6, 576 (2017).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Anifrolumab para su uso en un método para tratar la nefritis lúpica (NL) en un sujeto que necesite del mismo, comprendiendo el método administrar por vía subcutánea una primera dosis de 1050 a 1200 mg de anifrolumab al sujeto una vez cada 4 semanas (C4S) al menos 3 veces antes de la administración de una segunda dosis de anifrolumab, en donde la primera dosis es superior a la segunda dosis, y en donde el método reduce la actividad de la enfermedad nefritis lúpica (NL) en el sujeto.
- 10 2. Anifrolumab para el uso de la reivindicación 1, en donde la primera dosis es de 1100 a 1190 mg.
3. Anifrolumab para el uso de la reivindicación 2, en donde la primera dosis es de 1150 a 1160 mg.
4. Anifrolumab para el uso de la reivindicación 3, en donde la primera dosis es de 1150 o 1155 mg.
- 15 5. Anifrolumab para el uso de la reivindicación 1, en donde la primera dosis se administra en un volumen de 8 ml.
6. Anifrolumab para el uso de la reivindicación 1, en donde la primera dosis se administra en un volumen de 7,7 ml.
- 20 7. Anifrolumab para su uso en un método para tratar la NL en un sujeto que necesite del mismo, comprendiendo el método administrar por vía intravenosa una primera dosis de 900 mg de anifrolumab al sujeto una vez cada 4 semanas (C4S) al menos 3 veces antes de la administración de una segunda dosis de anifrolumab, en donde la primera dosis es superior a la segunda dosis, y en donde el método reduce la actividad de la enfermedad nefritis lúpica (NL) en el sujeto.
- 25 8. Anifrolumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la segunda dosis se administra por vía subcutánea.
- 30 9. Anifrolumab para el uso de cualquiera de la reivindicación 8, en donde la segunda dosis es >105 mg y <135 mg.
10. Anifrolumab para el uso de cualquiera de la reivindicación 9, en donde la segunda dosis es 120 mg.
- 35 11. Anifrolumab para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en donde la segunda dosis se administra una vez por semana.
- 40 12. Anifrolumab para el uso de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la segunda dosis se administra por vía intravenosa.
- 45 13. Anifrolumab para el uso de la reivindicación 12, en donde la segunda dosis es de 300 mg de anifrolumab, opcionalmente en donde la segunda dosis se administra C4S.

45

50

55

60

65

Figura 1A

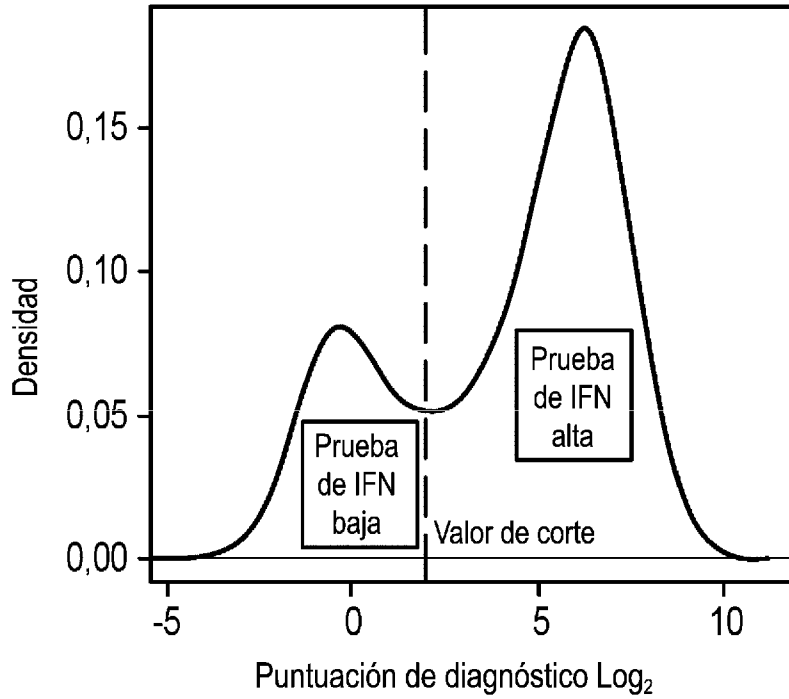
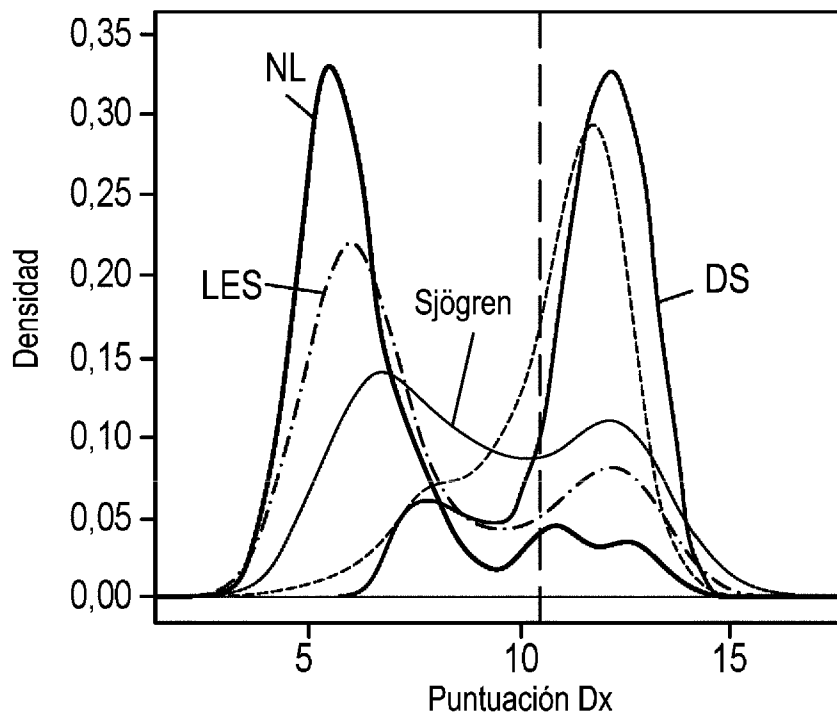


Figura 1B



**Figura 2A**  
 Año 1: semana 52, período de tratamiento con doble enmascaramiento, semana 0/día 1 a semana 52/día 365  
 Año 2: semana 52, período de extensión con doble enmascaramiento, semana 56/día 393 a semana 104/día 729

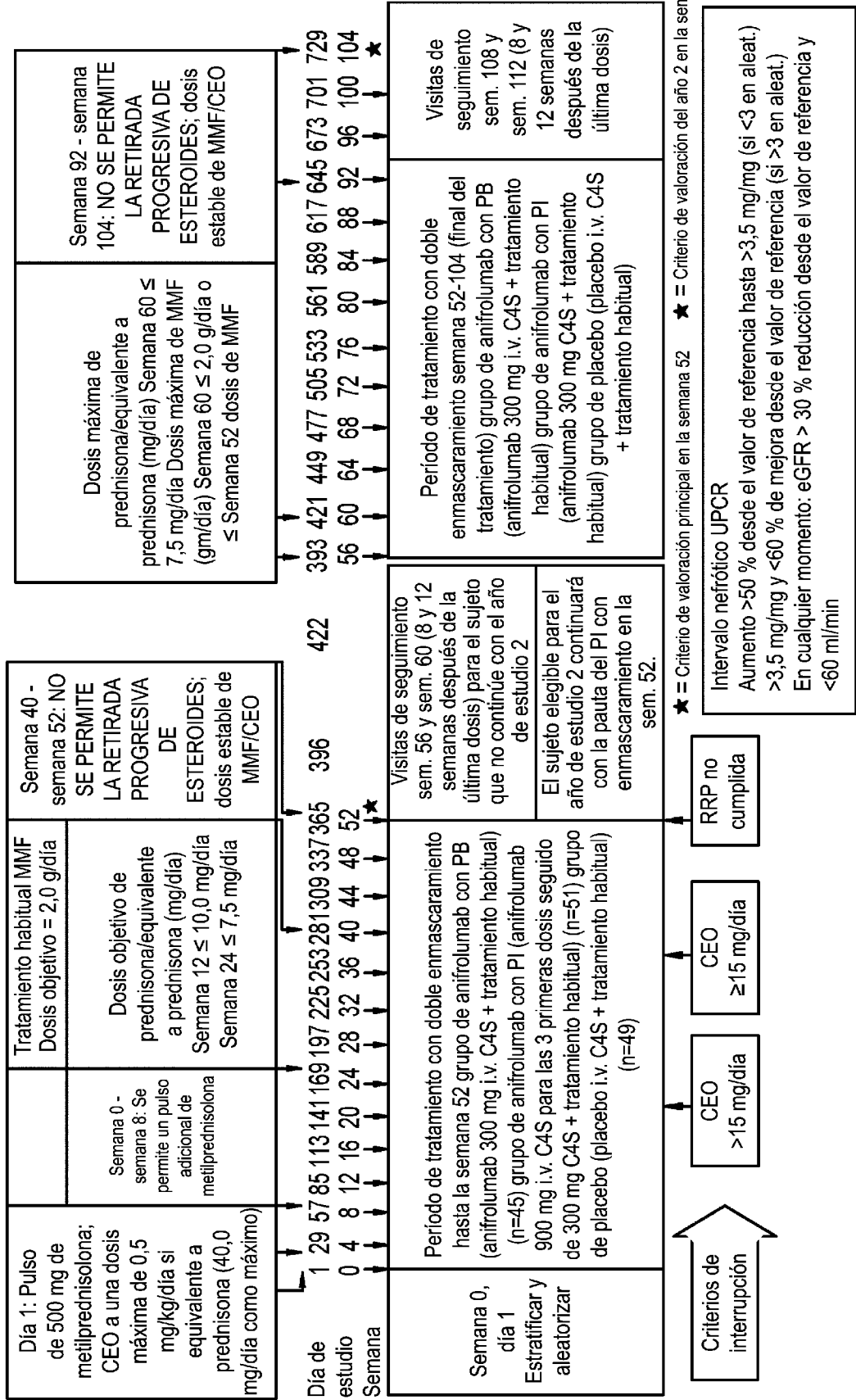


Figura 2B

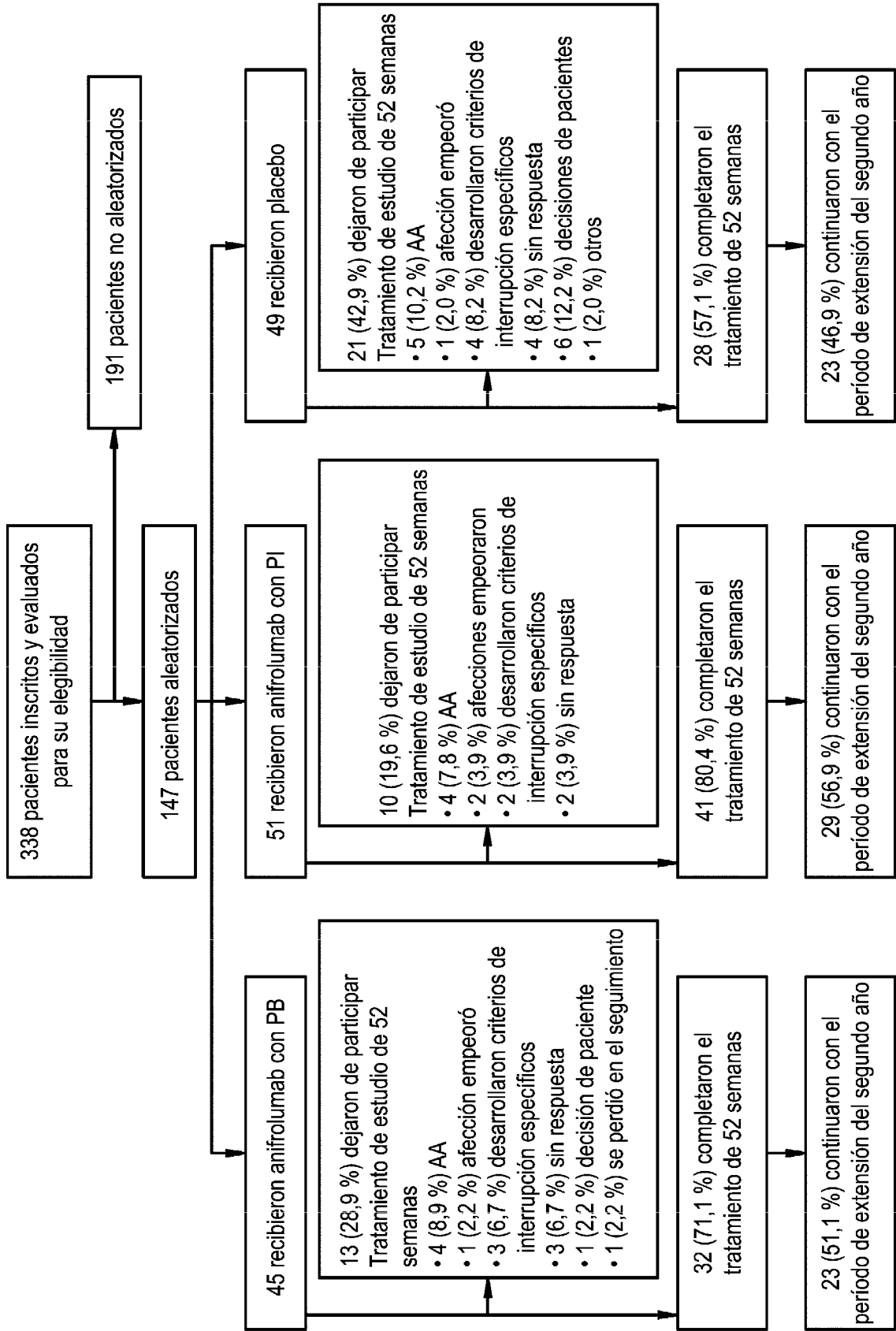
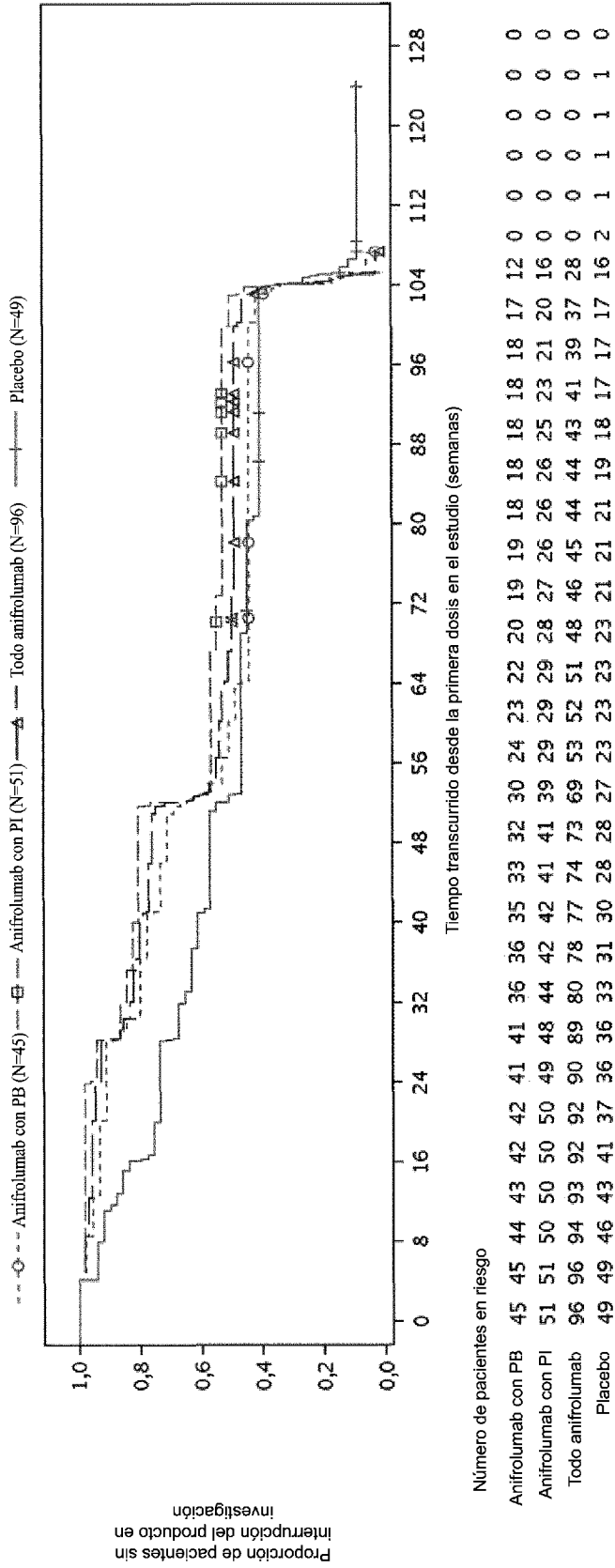


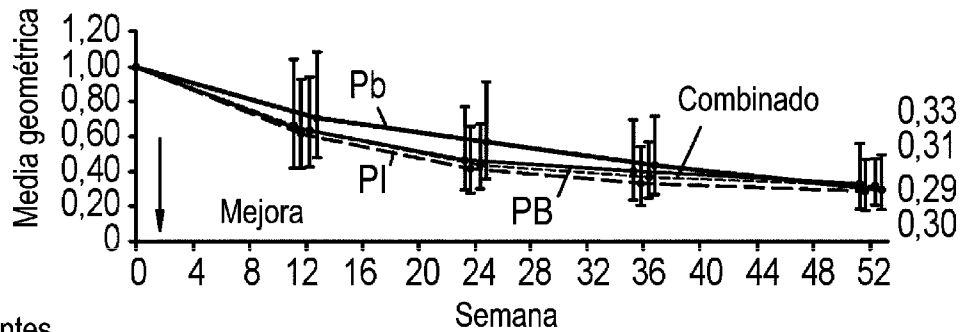
Figura 3



### Figura 4A

Cambio en MG con respecto al valor de referencia en el UPCR de 24 horas a lo largo del tiempo

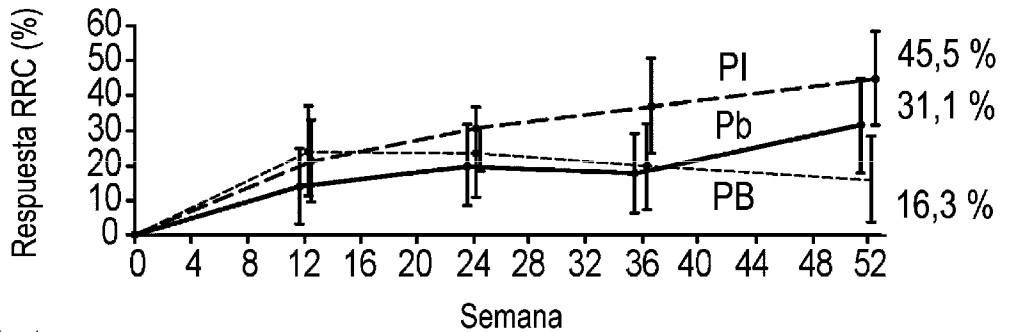
UPCR de 24 horas frente a placebo en semana 52	Anifrolumab		
	Combinado	PB	PI
CMG (IC 95 %)	1,03 (0,62, 1,71)	1,10 (0,61, 1,99)	0,96 (0,55, 1,69)
Valor de p	0,905	0,741	0,895



Número de pacientes	0	12	24	36	52
Anifrolumab combinado	96	78	80	62	66
Anifrolumab con PB	45	35	35	30	29
Anifrolumab con PI	51	43	45	32	37
Placebo	49	36	32	28	25

### Figura 4B

Porcentaje de pacientes con una RRC a lo largo del tiempo

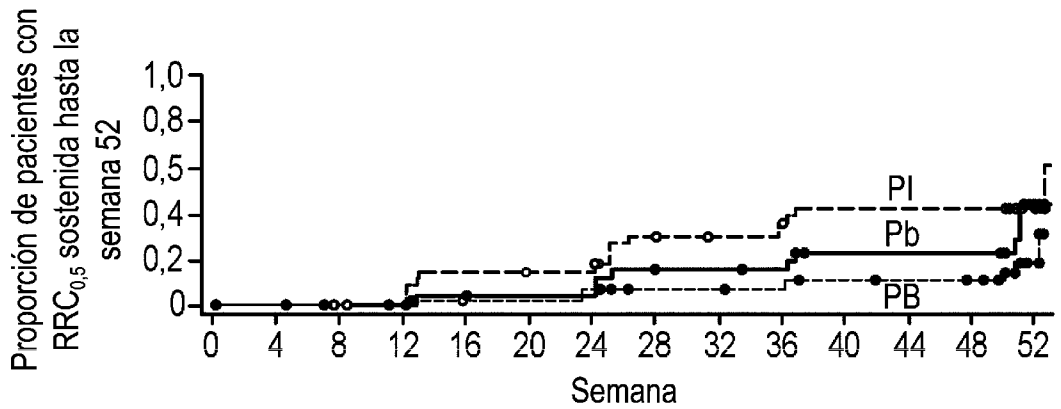


Número de pacientes	0	12	24	36	52
Anifrolumab con PB	43	43	43	43	43
Anifrolumab con PI	44	44	44	44	44
Placebo	45	45	45	45	45

Figura 4C

Tiempo hasta RRC<sub>0,5</sub> sostenida hasta la semana 52

Diferencia en RRC <sub>0,5</sub> frente a placebo	Anifrolumab	
	PB	PI
CRI (IC 95 %)	0,46 (0,17, 1,15)	1,46 (0,71, 3,14)
Valor P nominal	0,103	0,311



Número de pacientes															
Anifrolumab con PB	—●—	43	42	41	40	38	37	37	31	31	30	27	26	25	11
Anifrolumab con PI	-○-	44	43	43	43	37	36	36	26	24	22	19	19	19	11
Placebo	—●—	45	42	39	37	32	31	30	24	23	22	18	18	18	7

Figura 5A

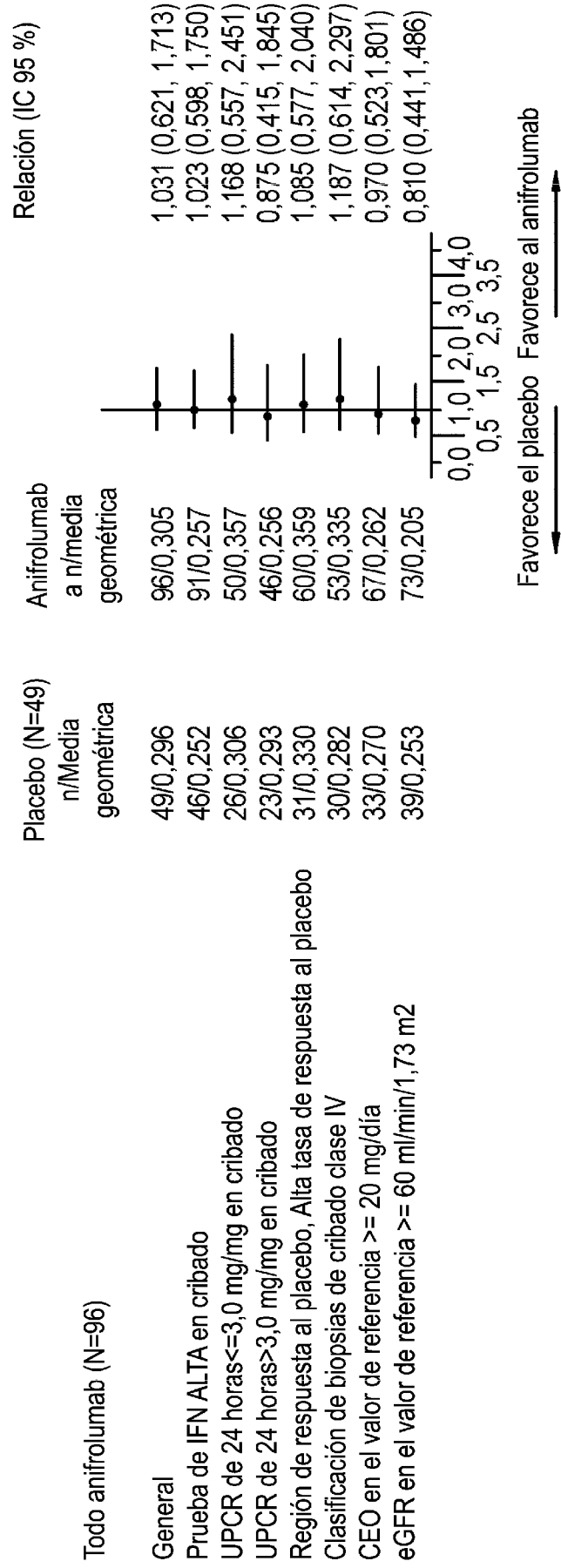


Figura 5B

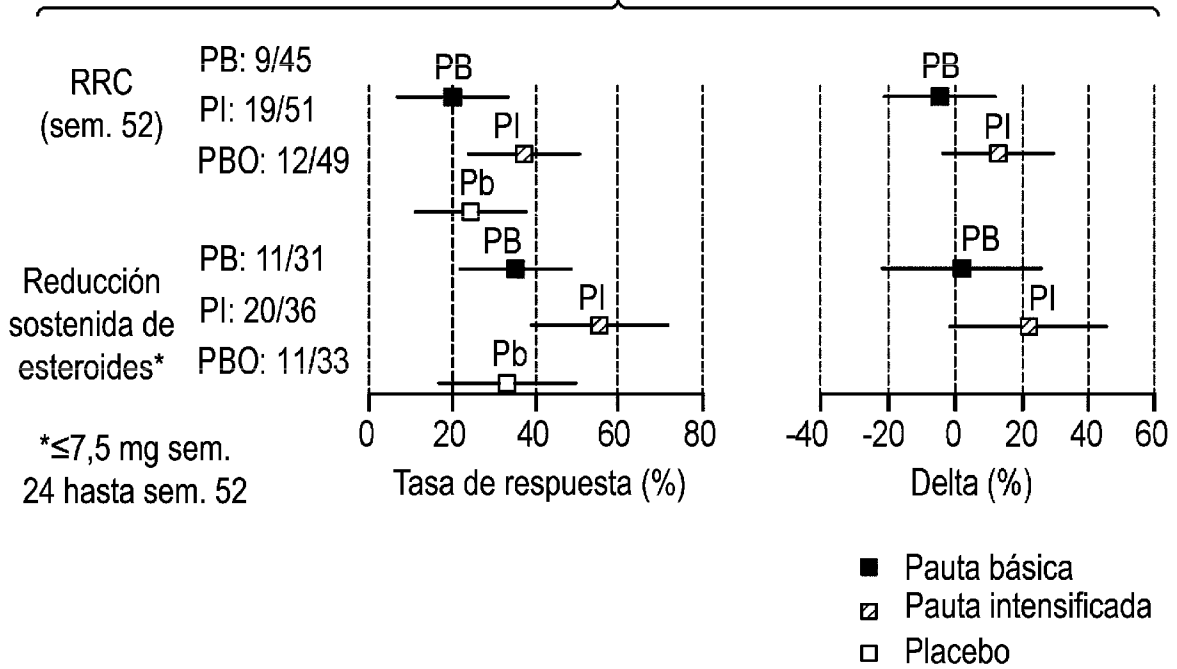
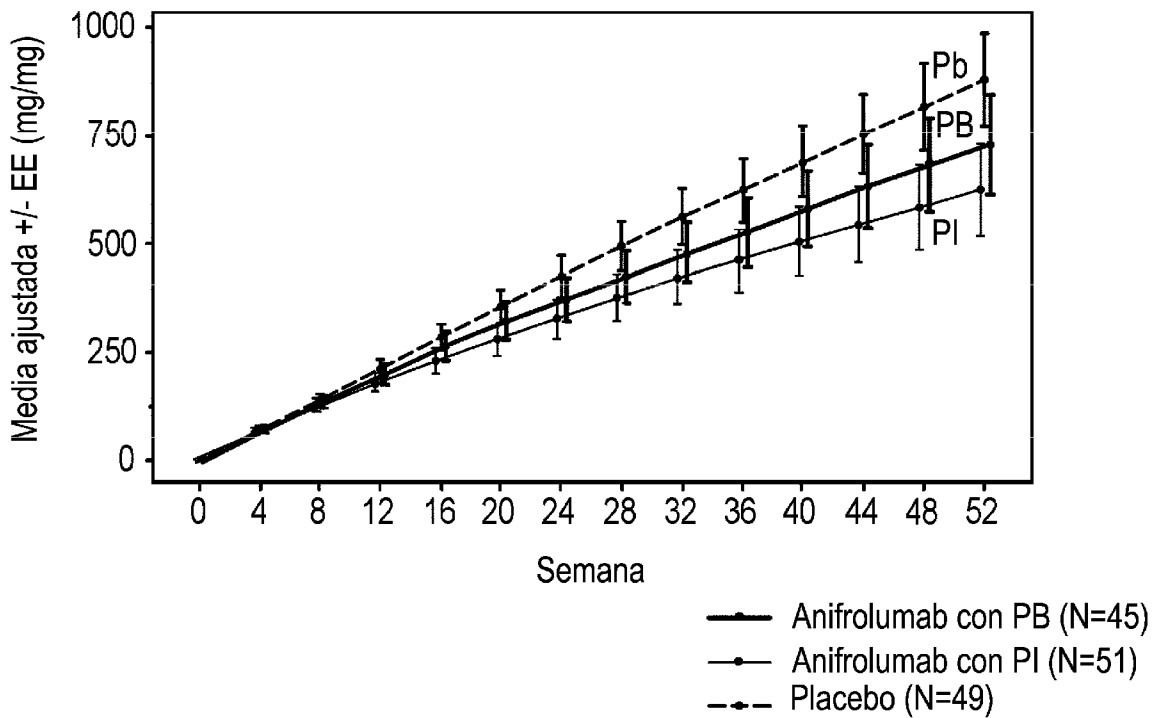
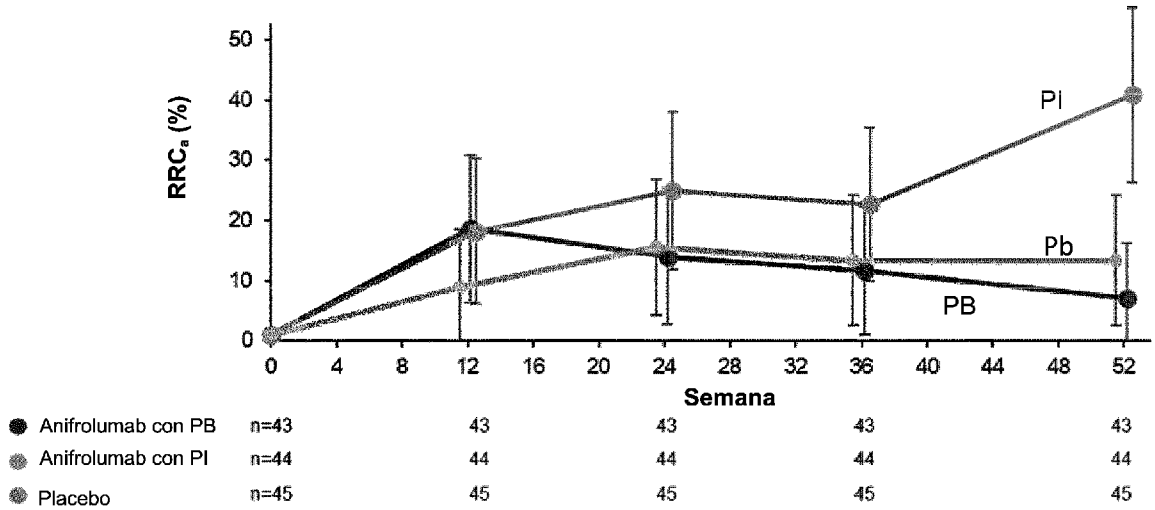


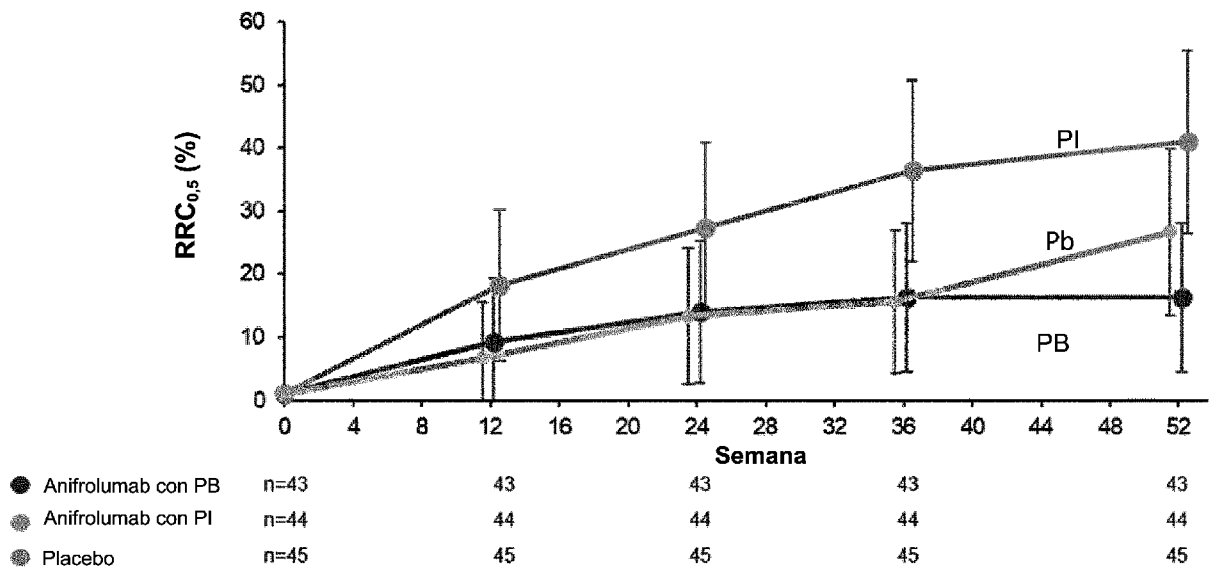
Figura 6



**Figura 7A**

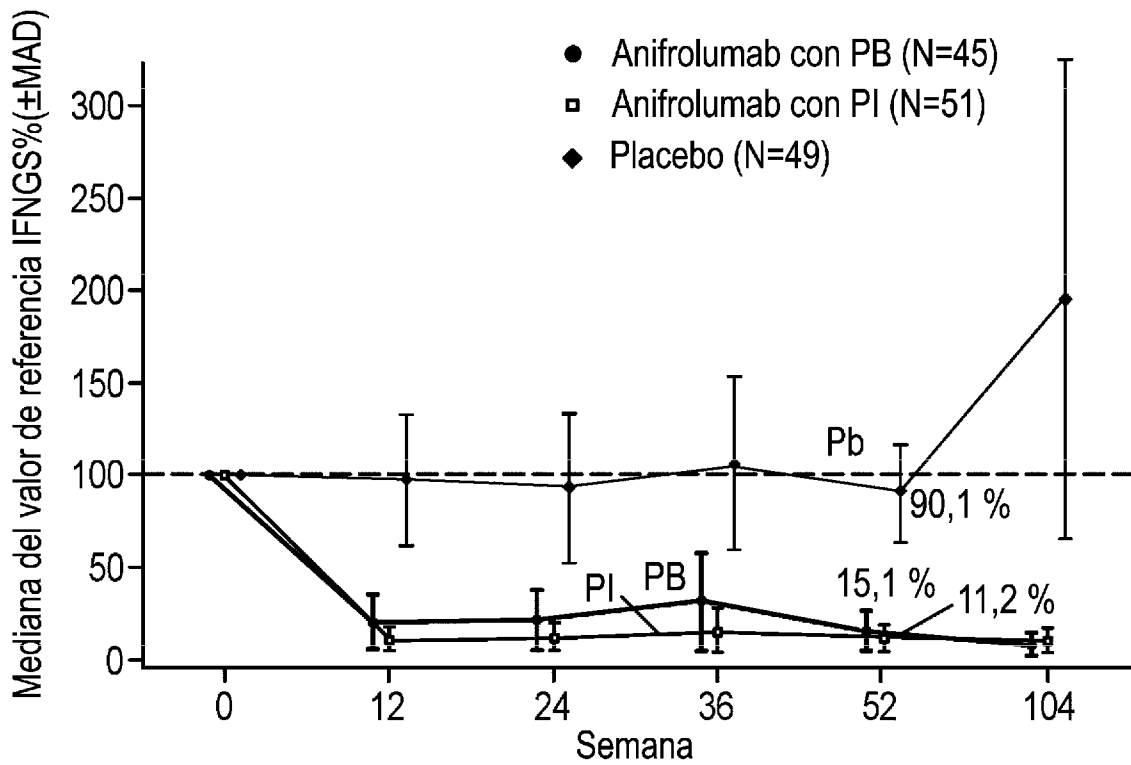


**Figura 7B**



## Figura 8

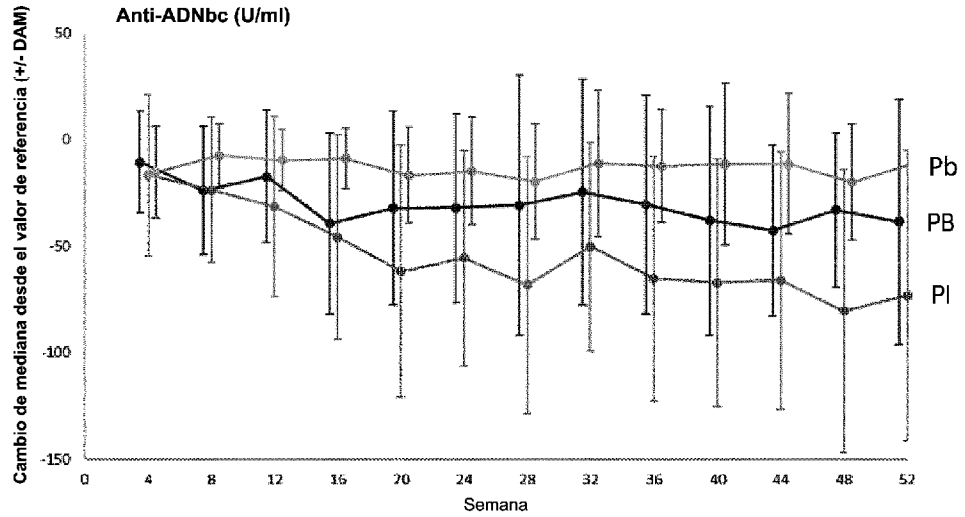
Porcentaje medio de neutralización de FD del IFN de tipo I de 21 genes entre pacientes con niveles altos en la prueba de IFNGS



Número de pacientes

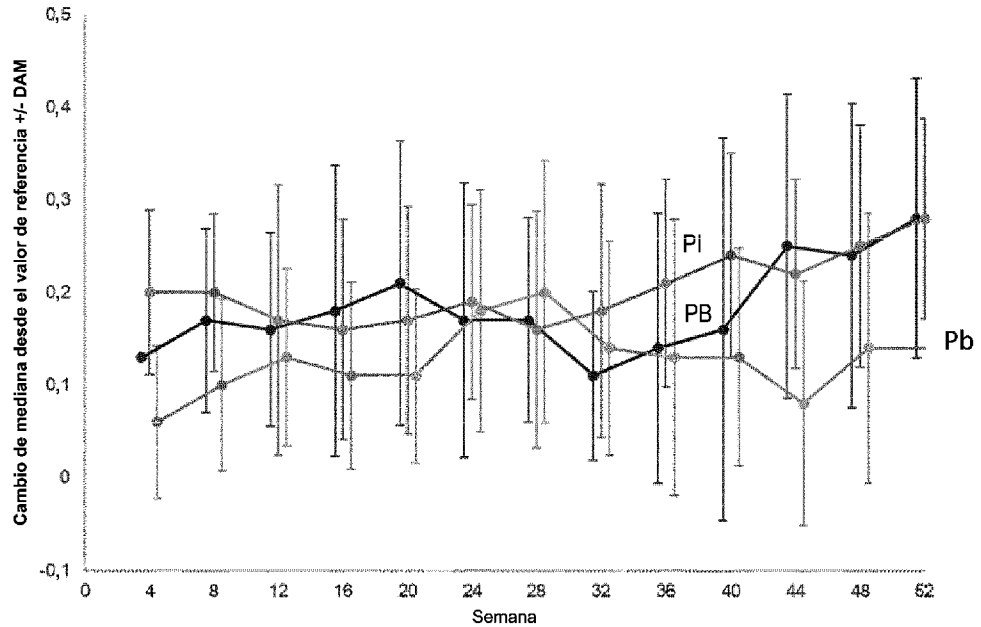
● Anifrolumab con PB	39	35	38	30	13
▣ Anifrolumab con PI	45	43	40	35	21
◆ Placebo	37	35	34	31	10

**Figura 9A**



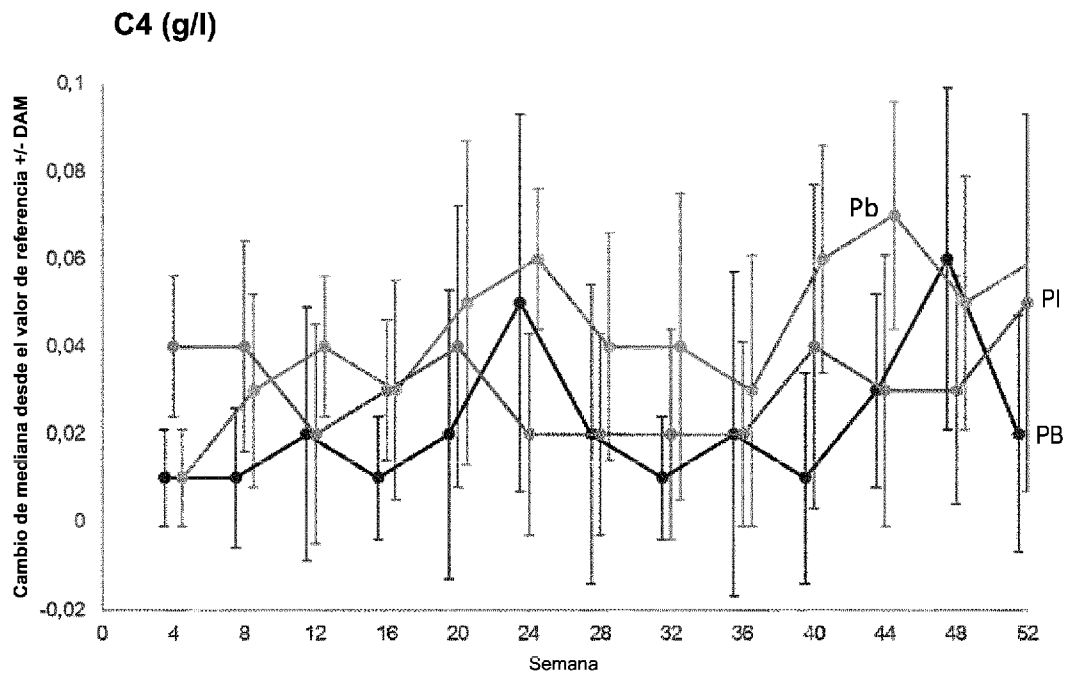
Número de pacientes		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Anifrolumab con PB	37	34	35	36	36	34	33	34	34	34	31	29	31	28
Anifrolumab con PI	39	34	38	36	36	35	35	36	37	37	39	38	37	33
Placebo	39	32	36	34	37	36	33	36	32	33	34	32	31	30

**Figura 9B** C3 (g/l)

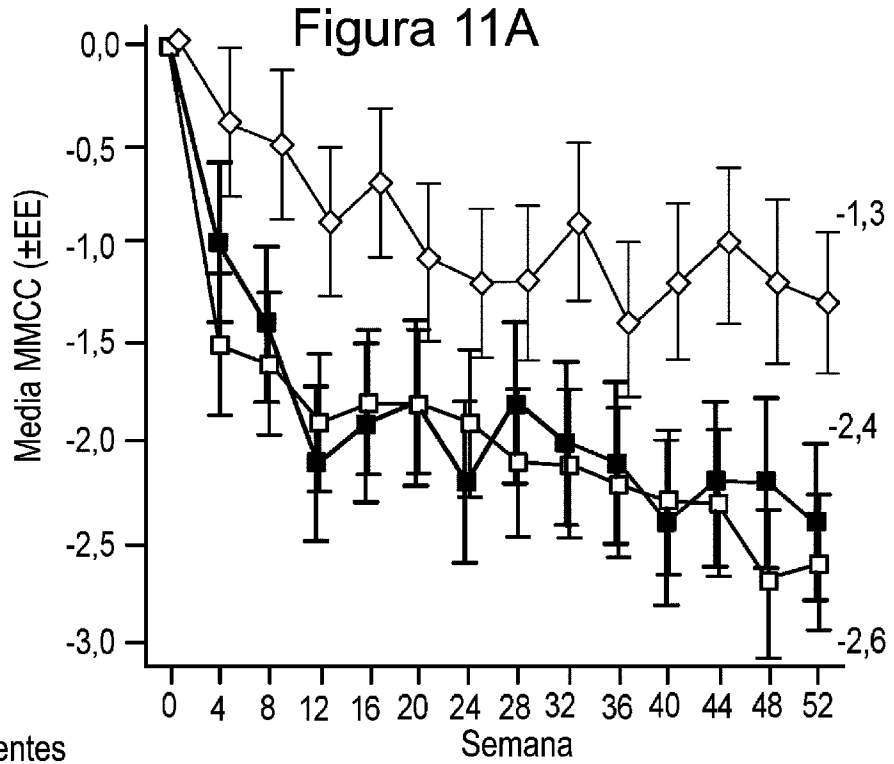


Número de pacientes		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Anifrolumab con PB	30	30	29	28	28	29	23	28	25	27	25	23	25	23
Anifrolumab con PI	27	26	27	27	26	25	26	25	25	26	27	26	26	24
Placebo	42	40	39	37	38	38	36	36	35	34	36	32	32	33

**Figura 10**

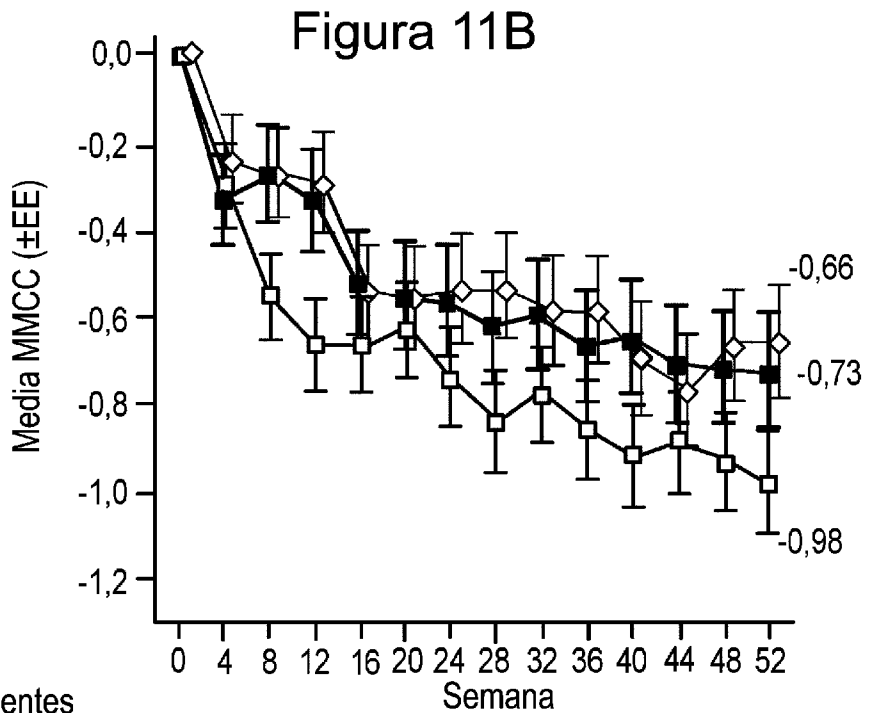


	Número de pacientes													
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Anifrolumab con PB	10	10	10	10	9	10	7	10	8	9	10	9	9	8
Anifrolumab con PI	14	13	13	14	13	13	13	13	14	13	14	13	13	12
Placebo	20	20	18	16	18	17	16	18	16	15	16	14	13	14



Número de pacientes

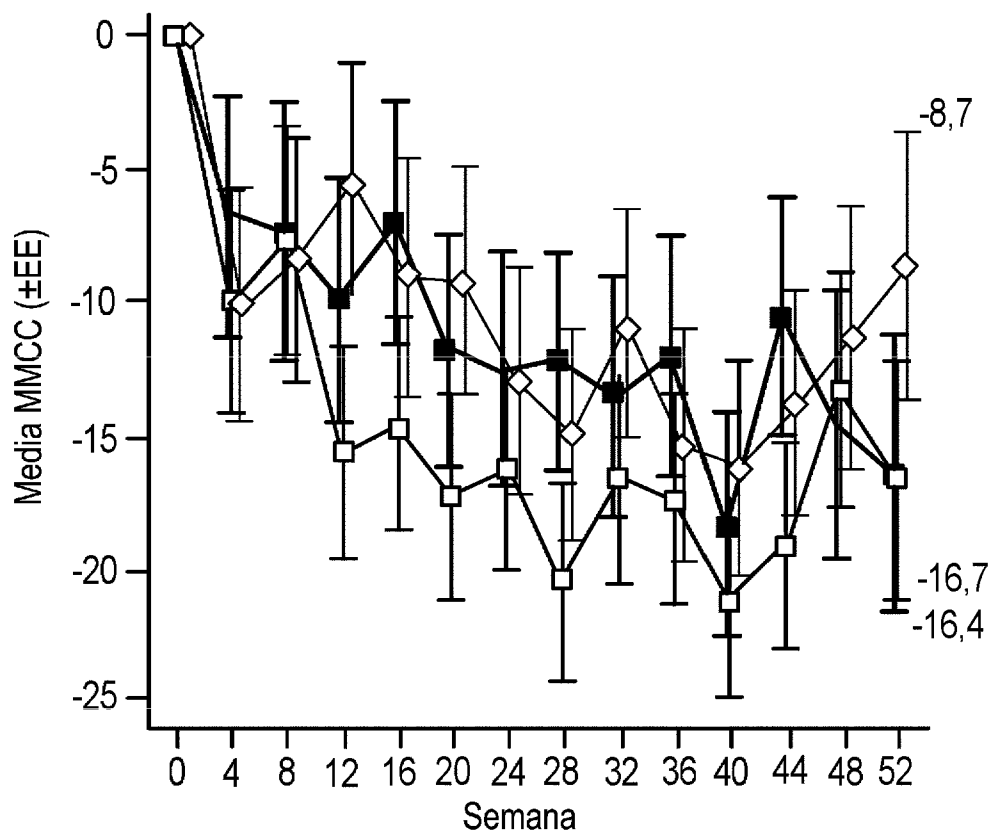
Anifrolumab con PB	■	43	42	42	41	39	37	37	35	33	30	29	30	27
Anifrolumab con PI	□	47	49	38	48	48	44	41	40	41	40	40	39	35
Placebo	◇	44	43	49	37	35	35	32	31	30	28	27	26	27



Número de pacientes

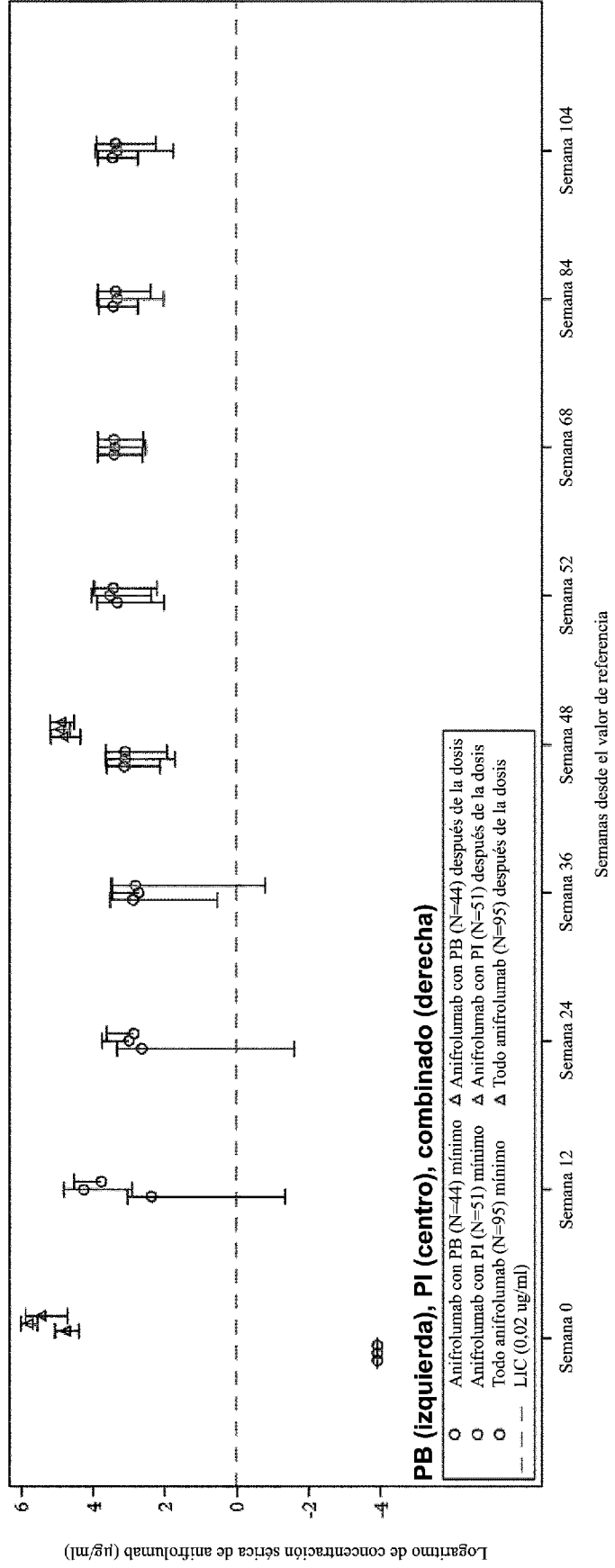
Anifrolumab con PB	■	42	41	40	39	38	37	36	35	33	30	26	26	26
Anifrolumab con PI	□	46	50	48	48	48	48	43	42	38	40	39	39	35
Placebo	◇	44	42	39	35	33	34	31	31	30	28	25	26	26

Figura 11C

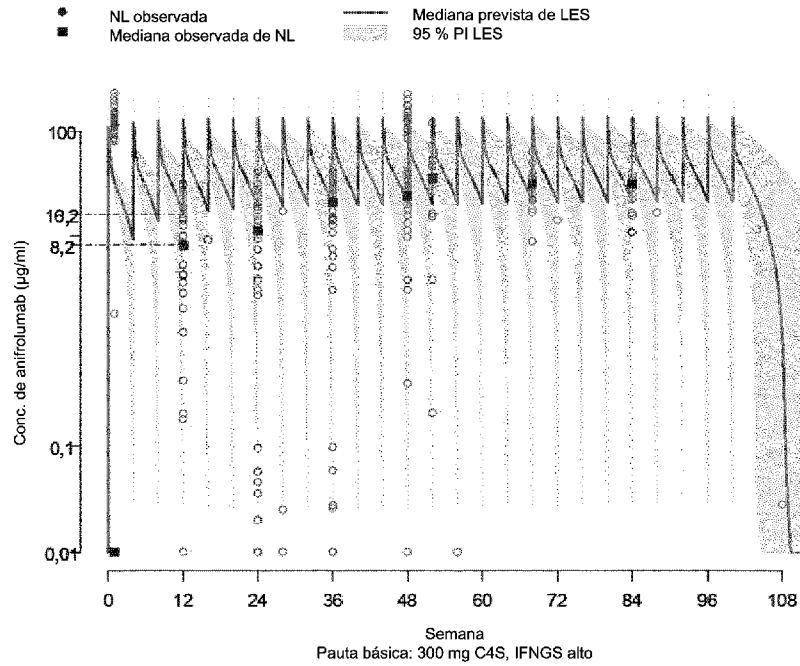


Número de pacientes	
Anifrolumab con PB	41 38 38 39 37 36 36 33 33 29 29 30 25
Anifrolumab con PI	45 48 49 48 46 47 43 41 38 40 40 37 34
Placebo	43 43 36 35 33 33 30 30 30 28 27 26 25

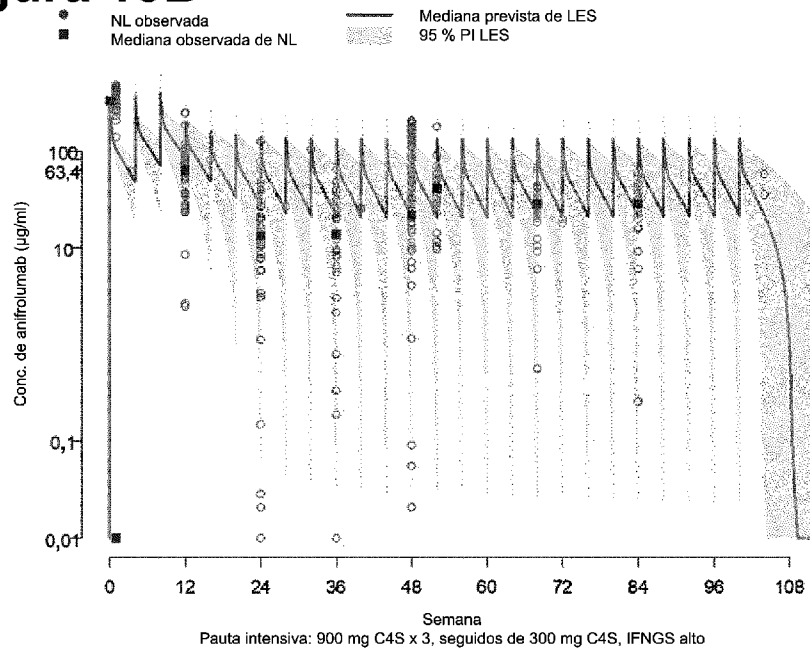
Figura 12



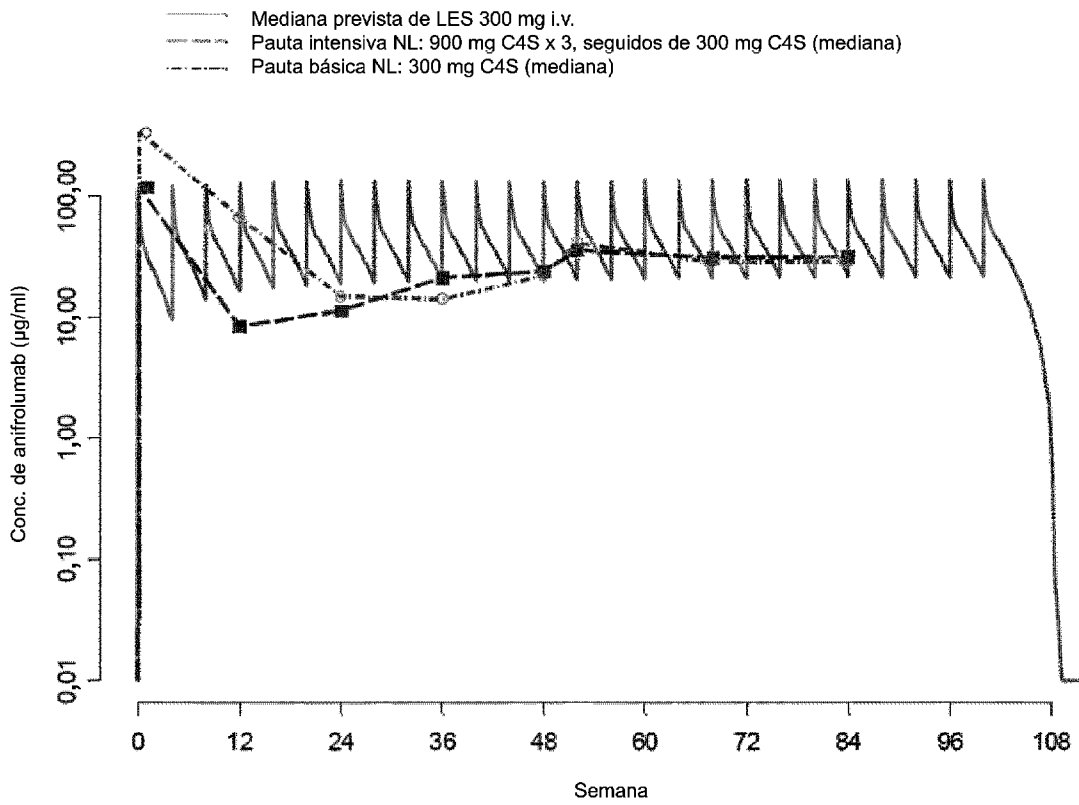
**Figura 13A**



**Figura 13B**



**Figura 14**



**Figura 15**

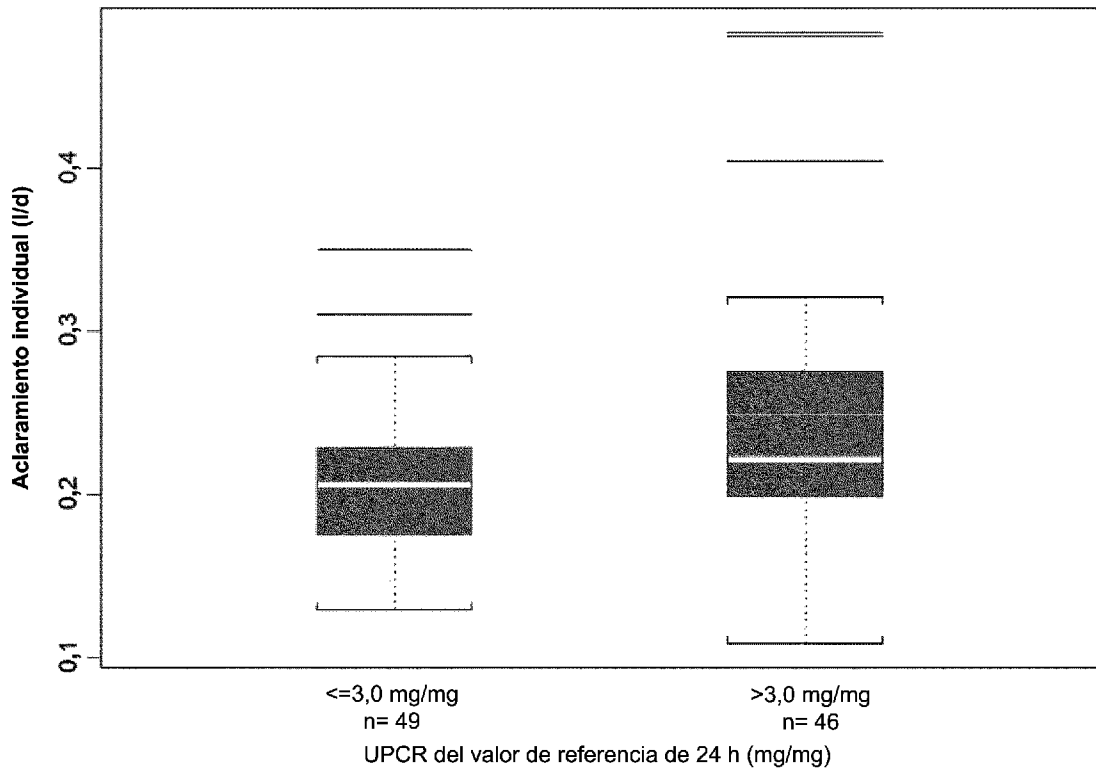


Figura 16A

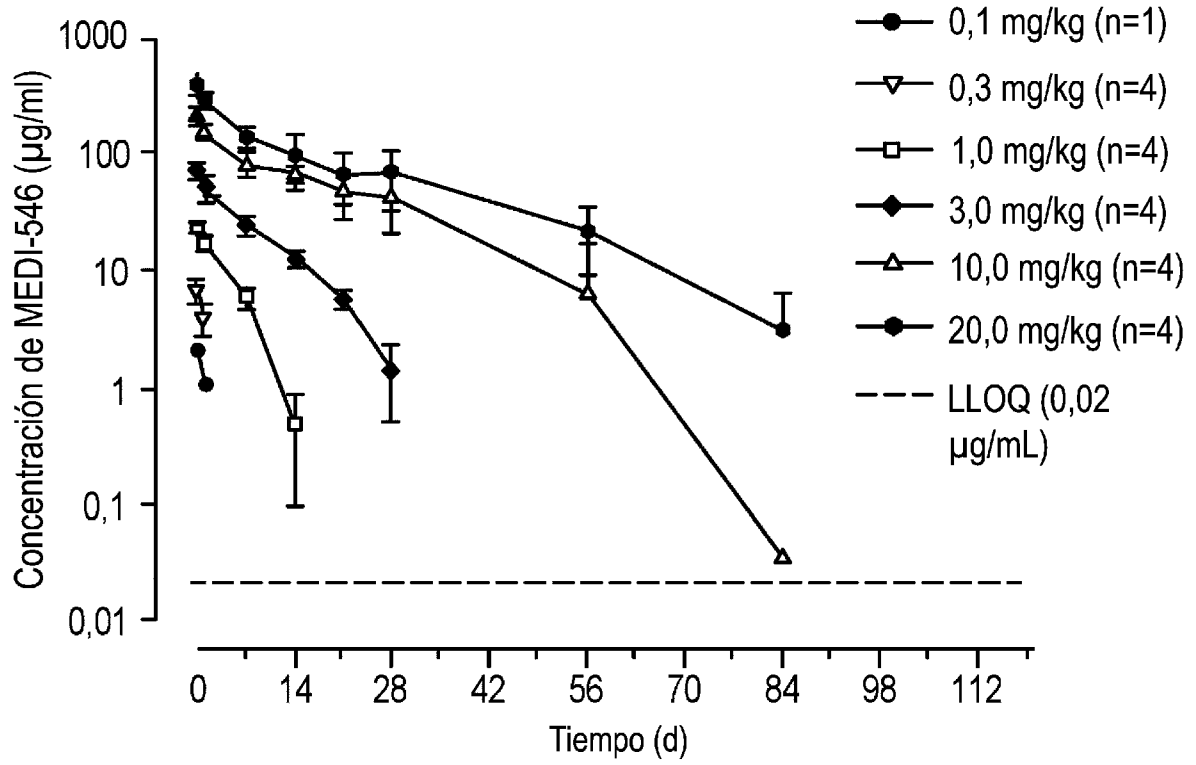


Figura 16B

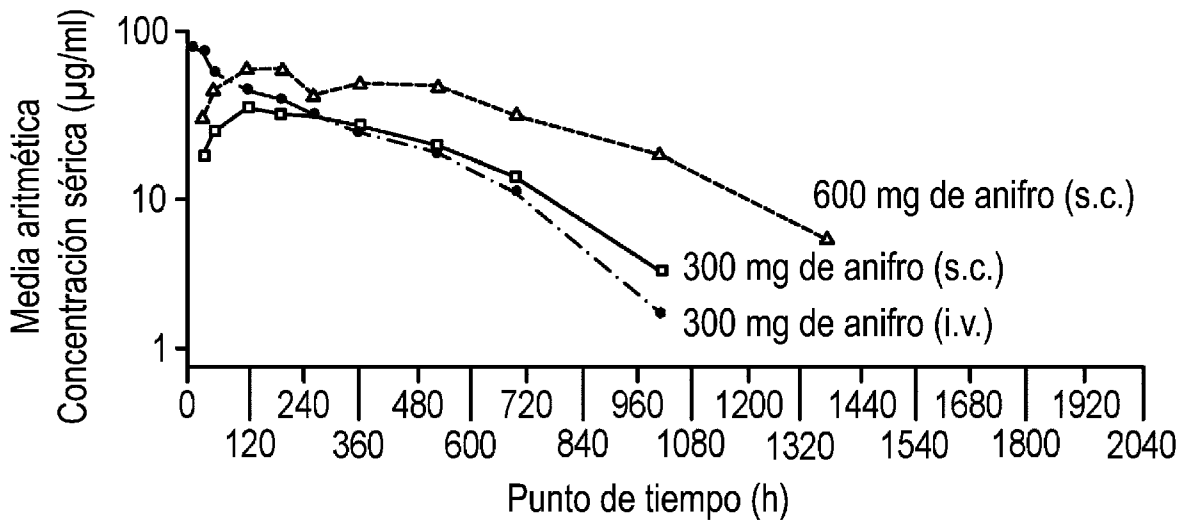
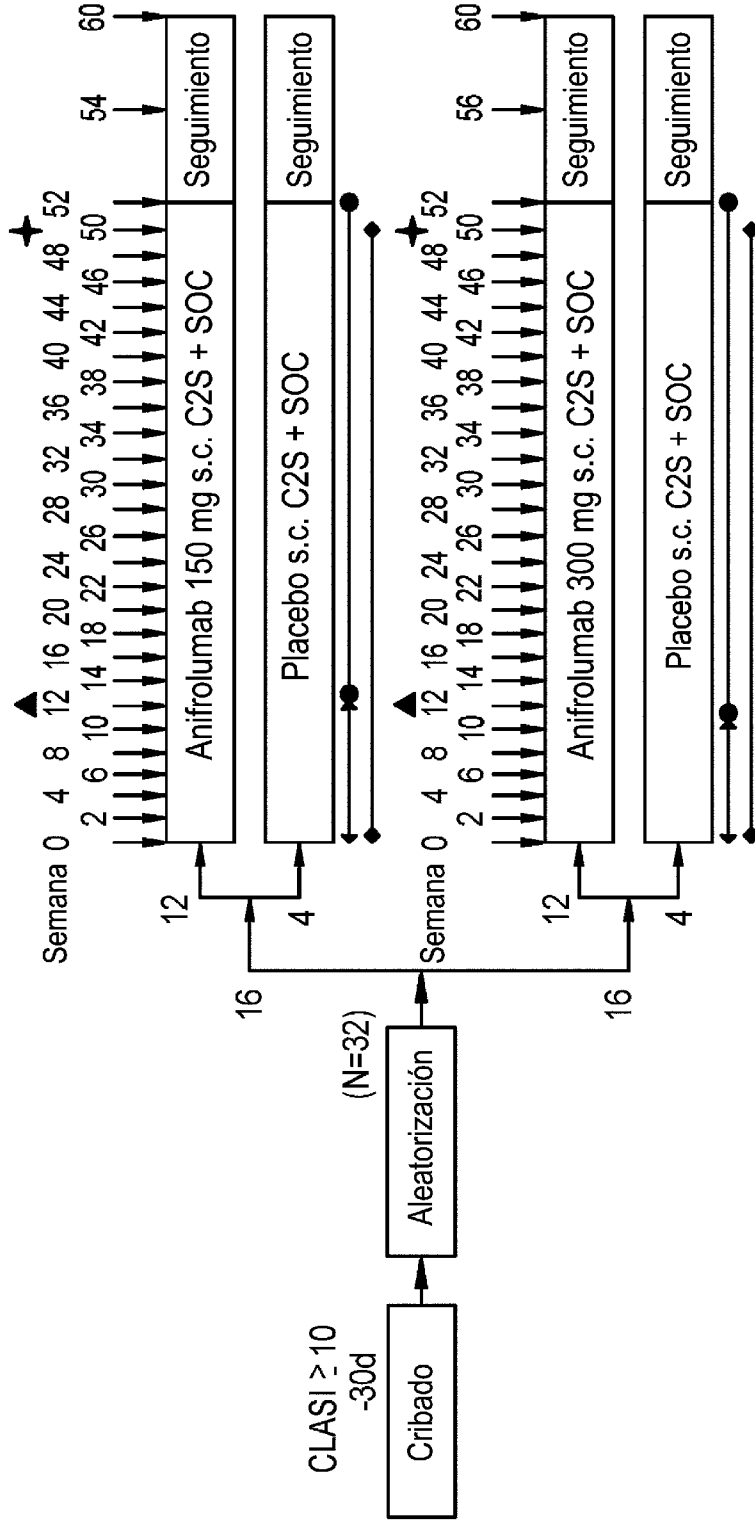
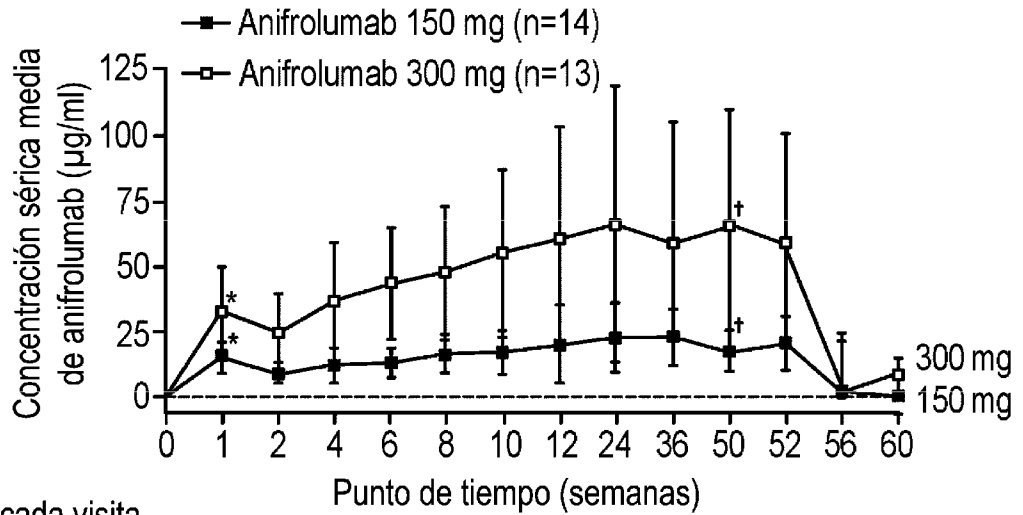


Figura 17A



- ↔ El CEO debe permanecer en dosis estables desde la semana 0 hasta la semana 12
- Intento obligatorio de retirada progresiva de CEO de la semana 12 a la semana 52
- ◆ Producto en fase de investigación administrado desde la semana 0 hasta la semana 50

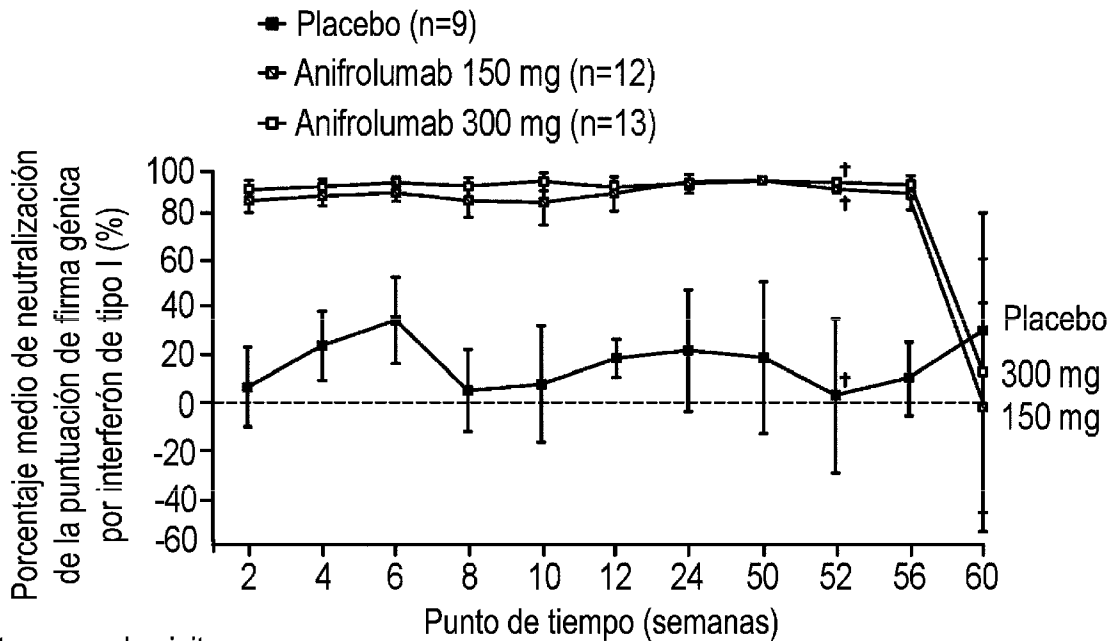
Figura 17B



Pacientes en cada visita

Anifrolumab 150 mg	13	13	12	12	10	10	10	11	12	12	10	9	6	3
Anifrolumab 300 mg	13	12	13	13	12	12	11	11	10	10	10	10	9	6

Figura 17C



Pacientes en cada visita

Placebo	9	8	9	9	9	9	8	9	9	9	9
Anifrolumab 150 mg	11	10	8	9	10	11	10	10	8	8	7
Anifrolumab 300 mg	13	13	12	12	11	11	11	11	10	10	9

Figura 18

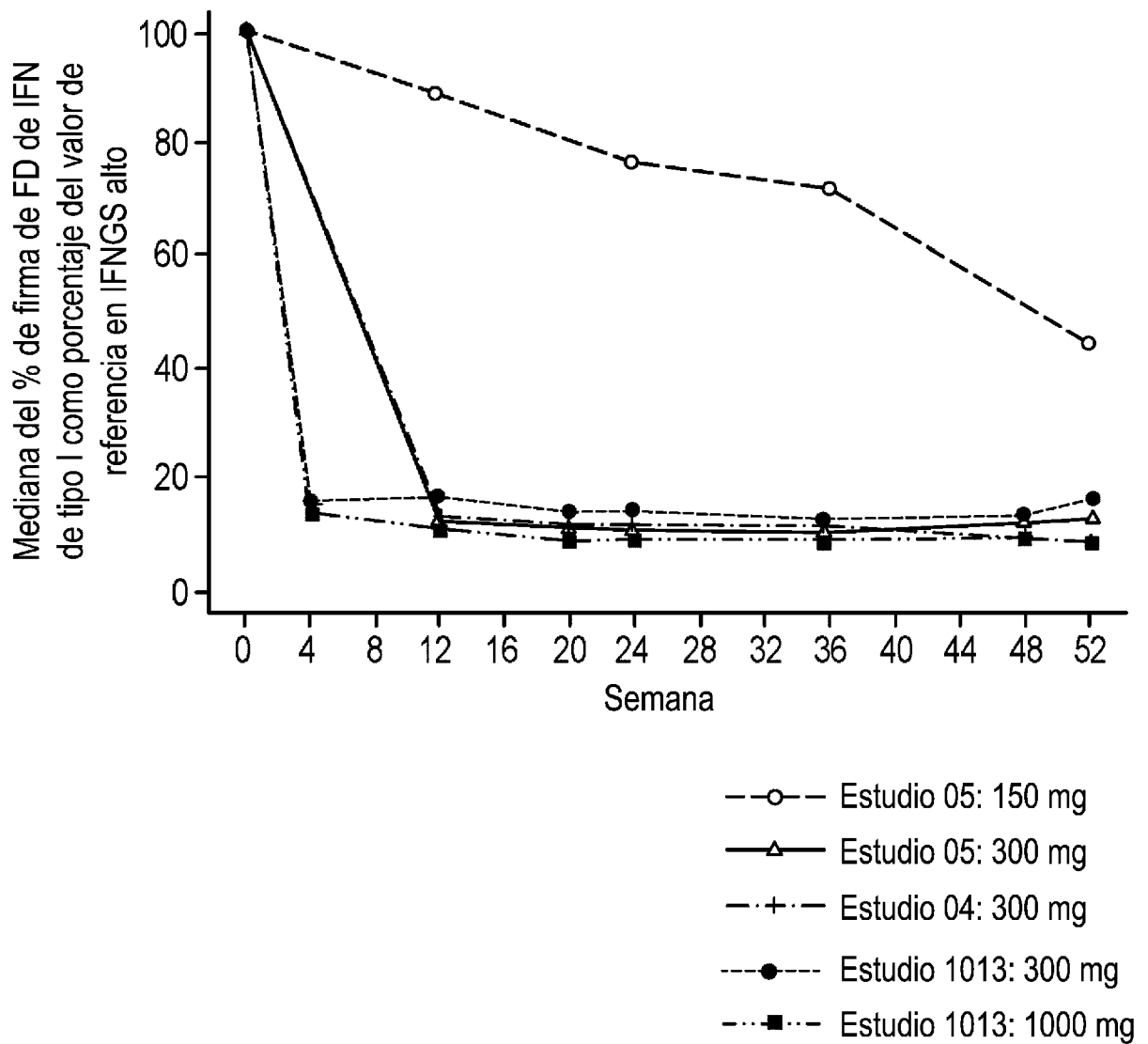


Figura 19A

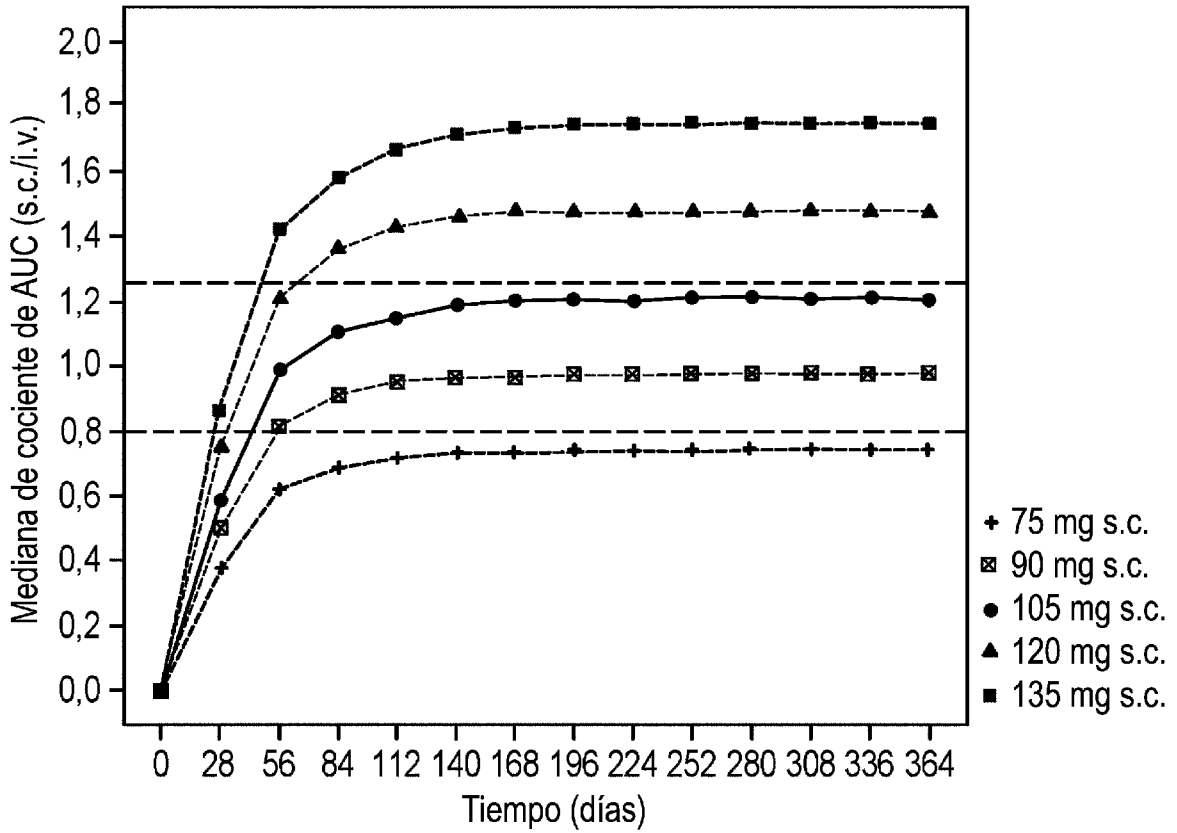
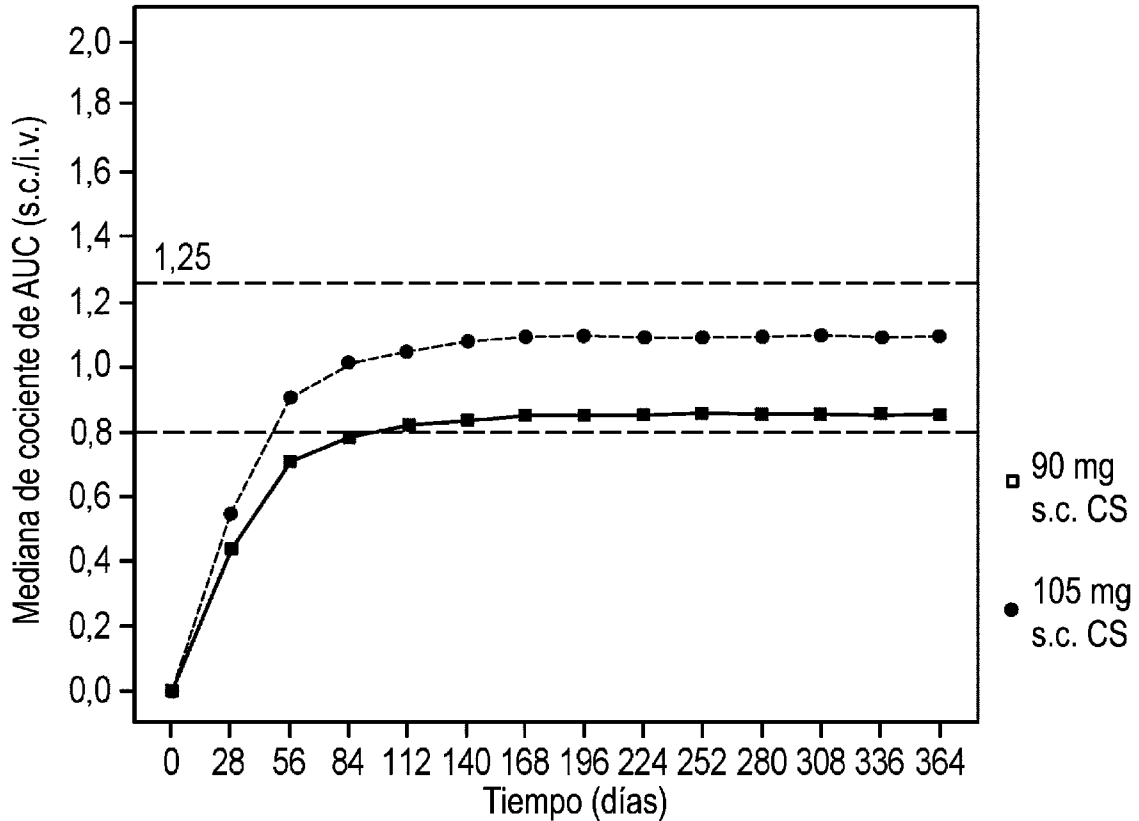
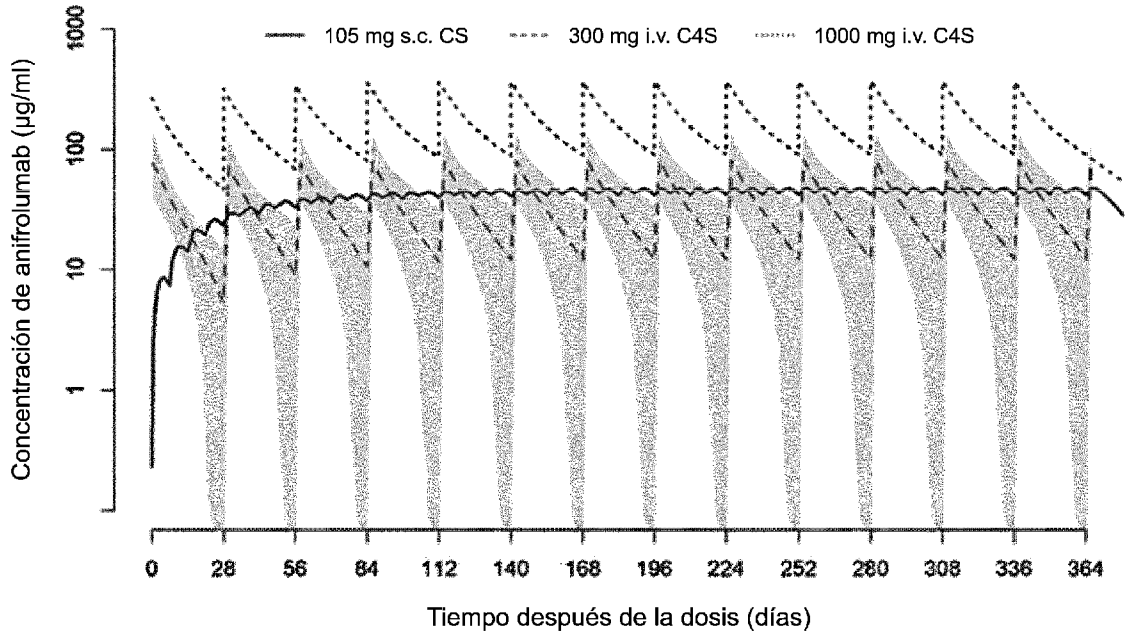


Figura 19B

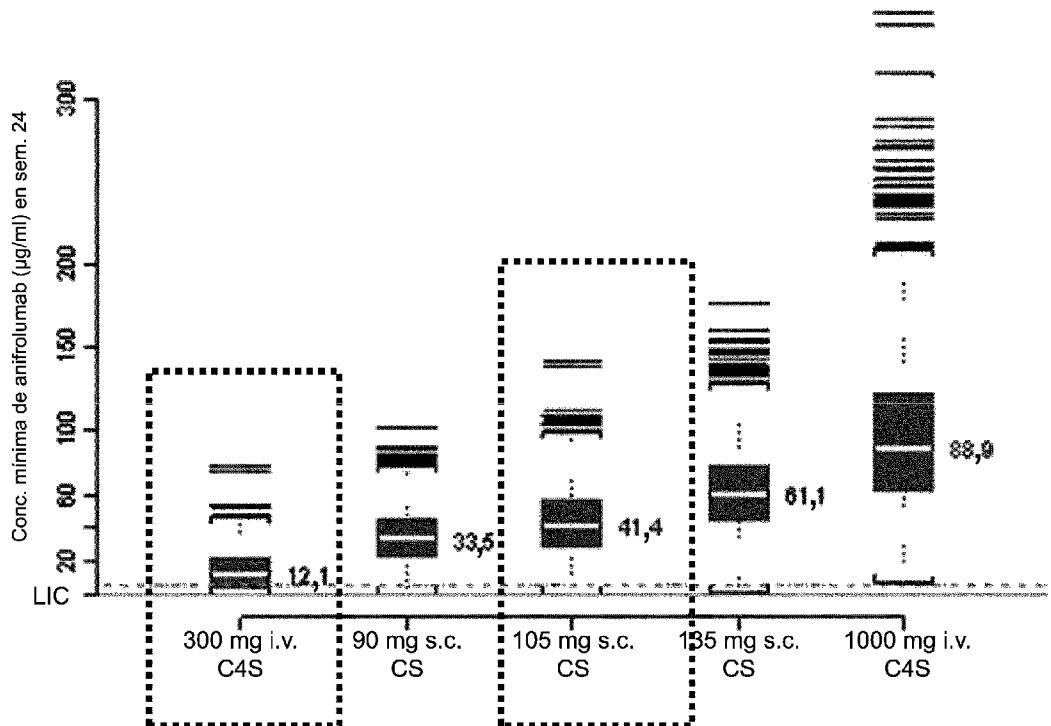


**Figura 20A**

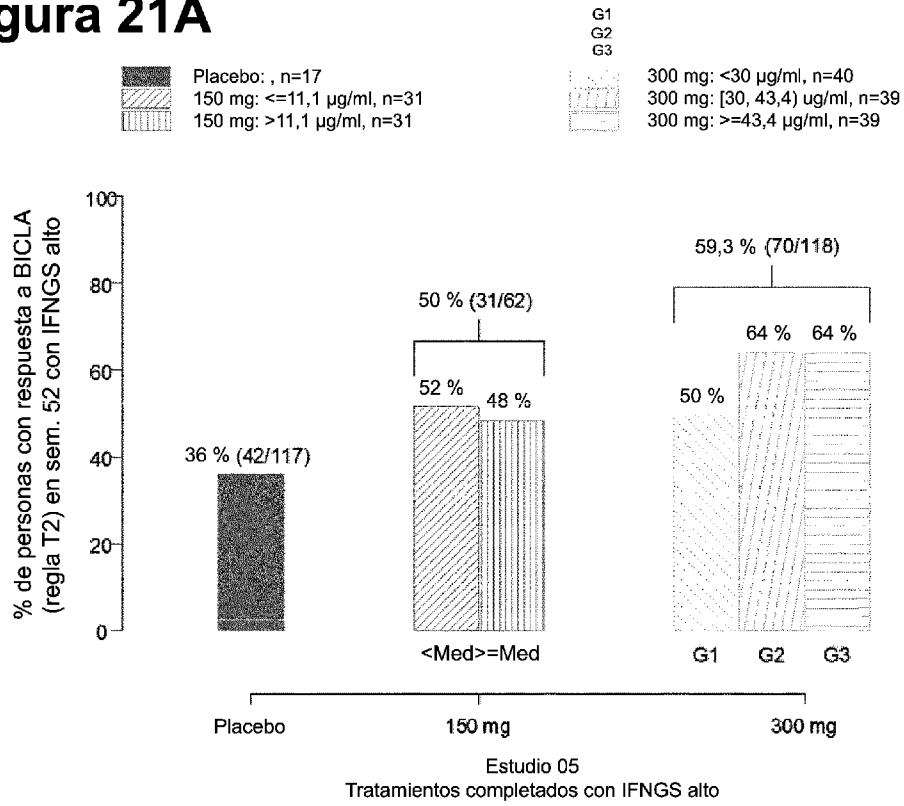


**Figura 20B**

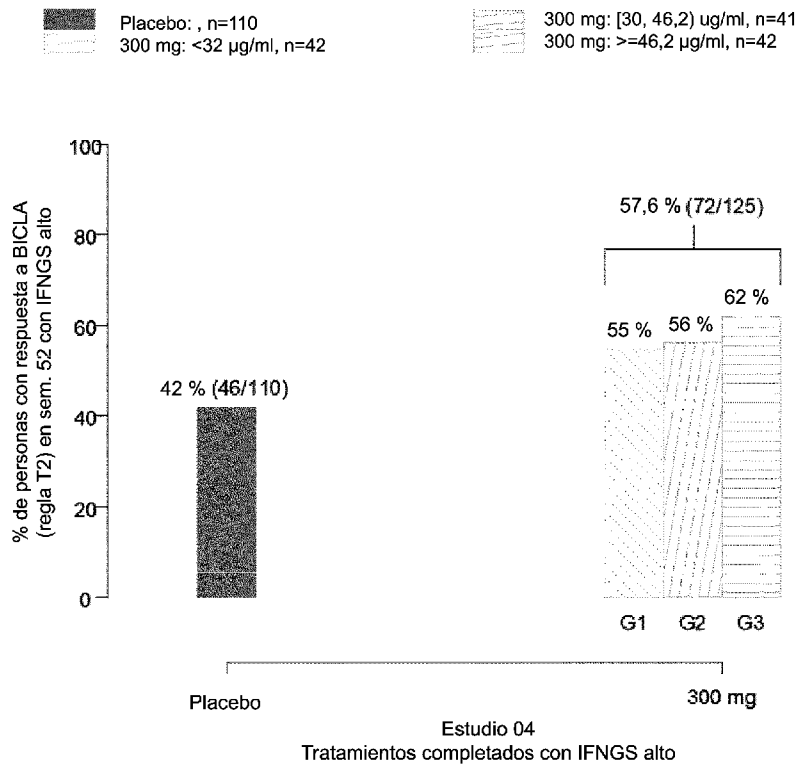
Sujetos con LES con IFNGS alto



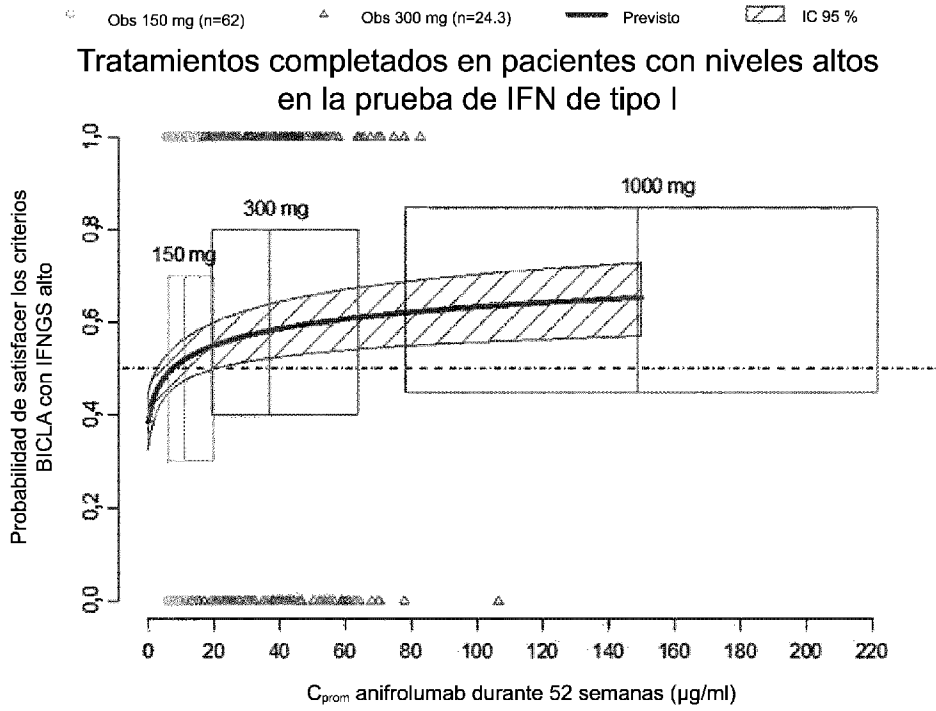
**Figura 21A**



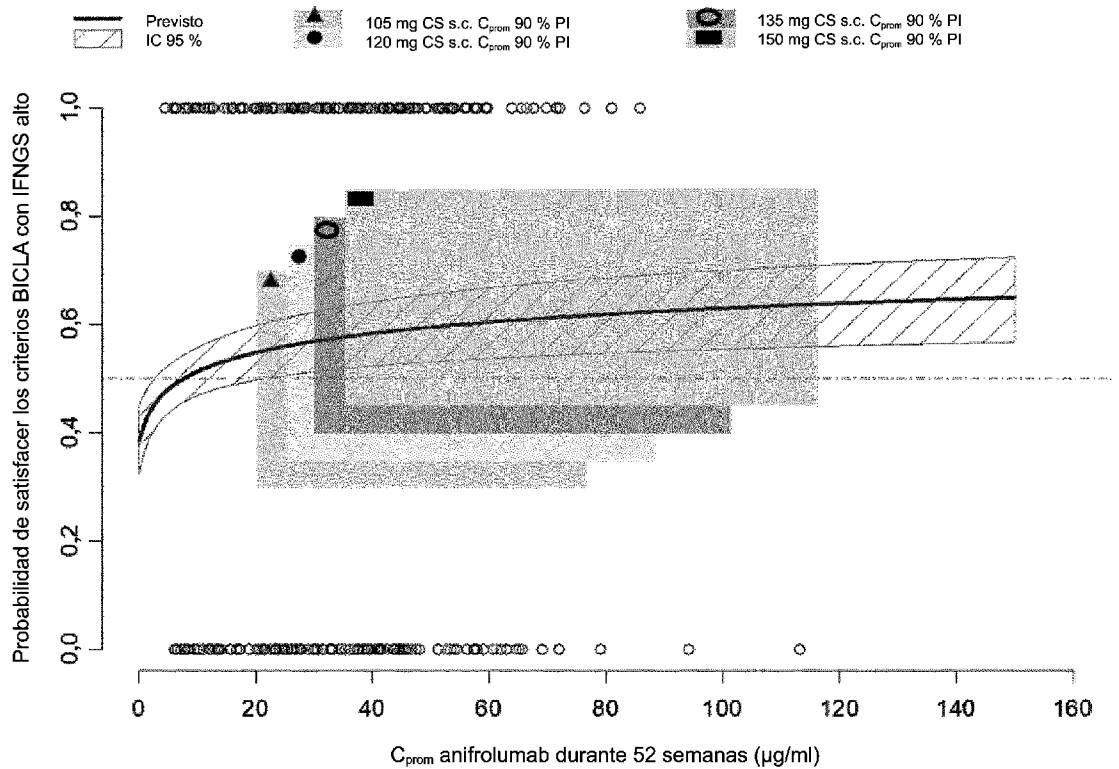
**Figura 21B**



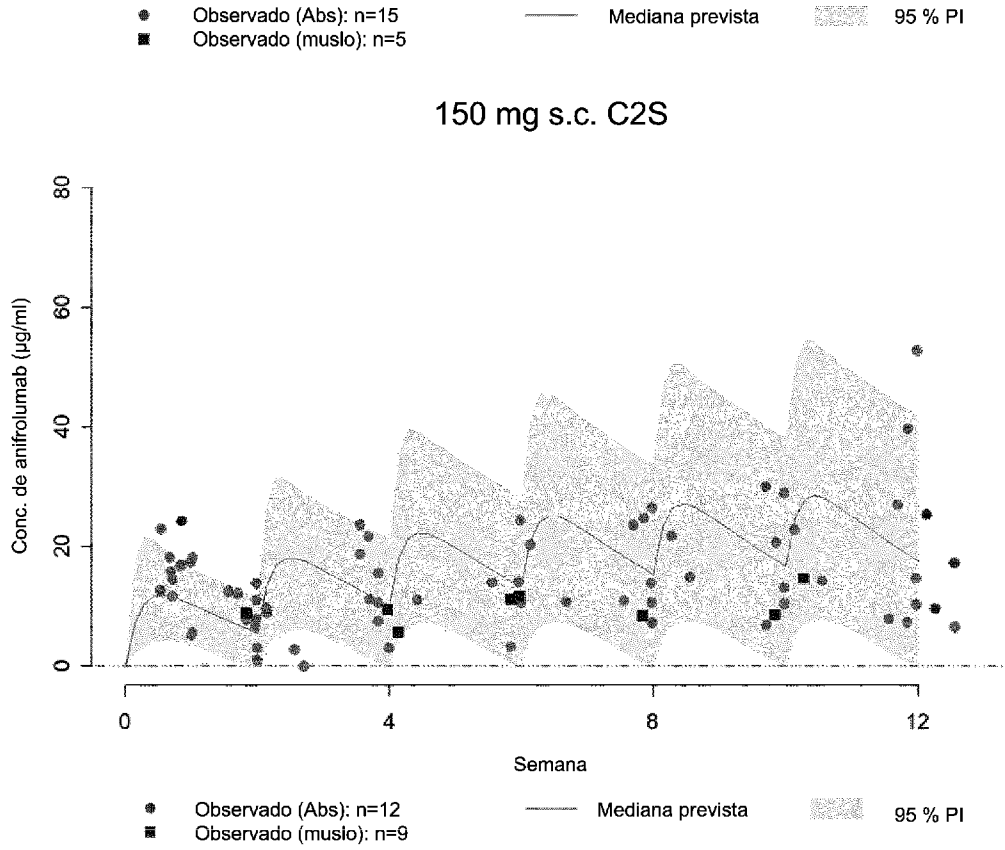
**Figura 22A**



**Figura 22B**



**Figura 23A**



**Figura 23B**

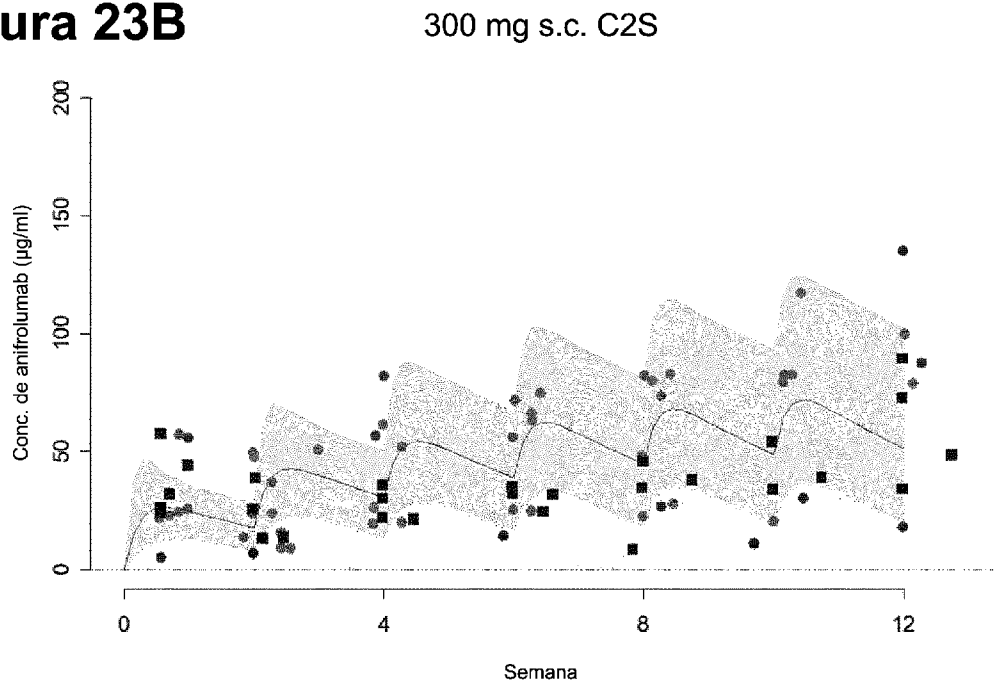


Figura 24

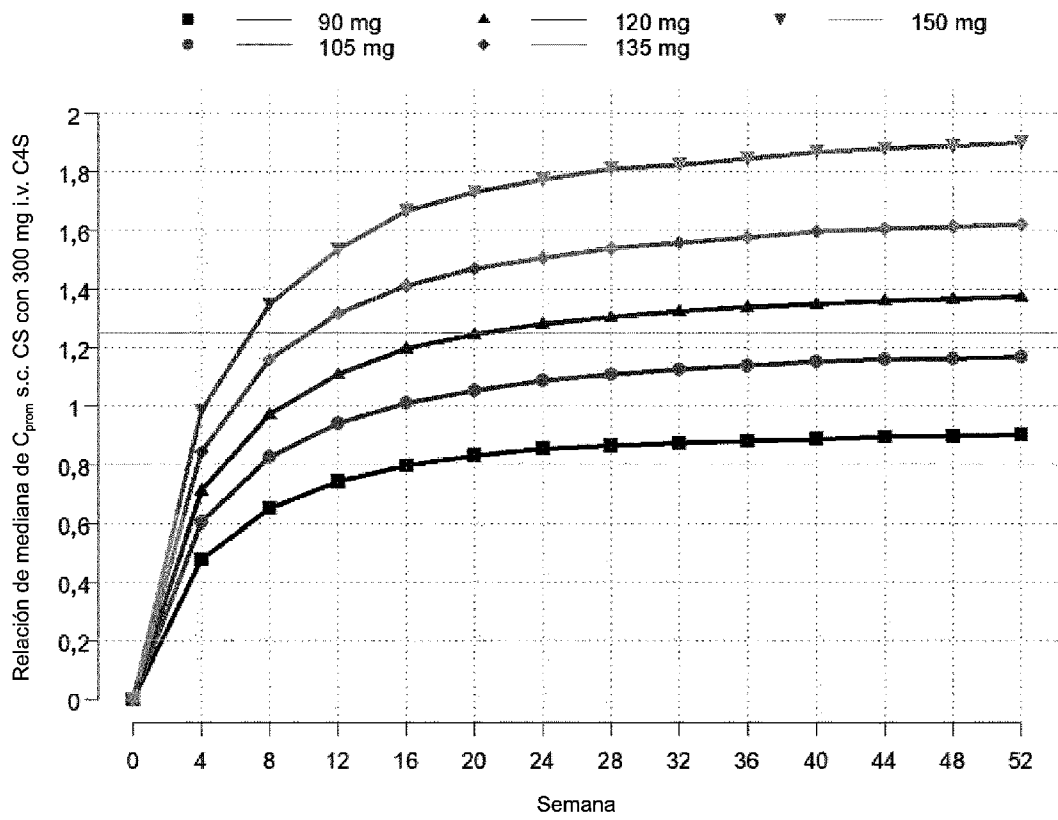


Figura 25A

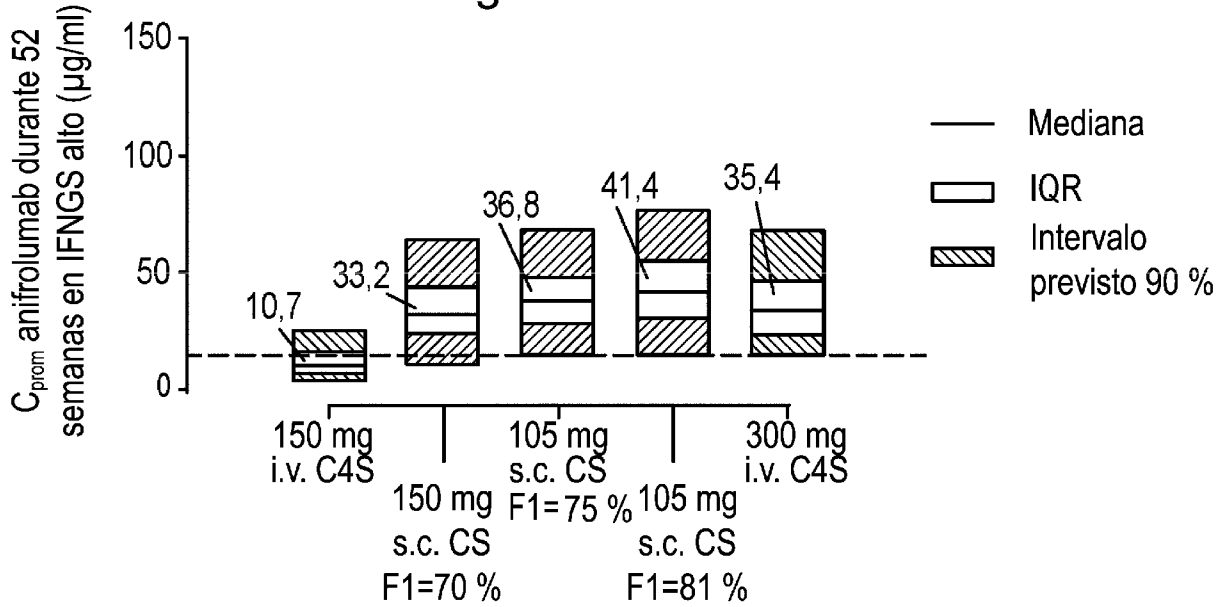


Figura 25B

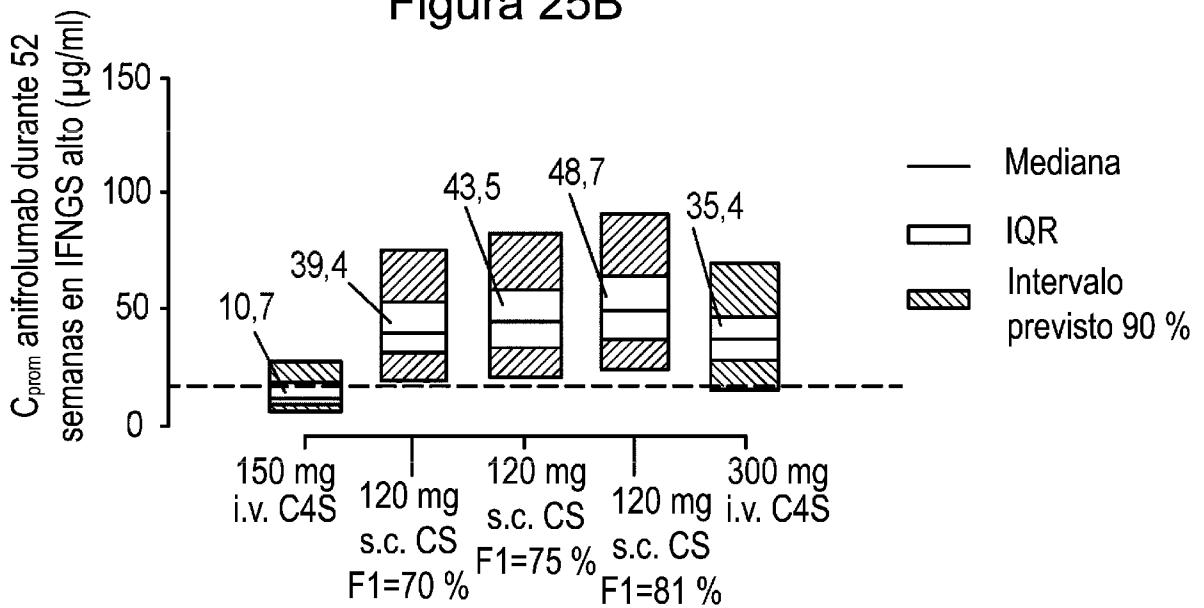
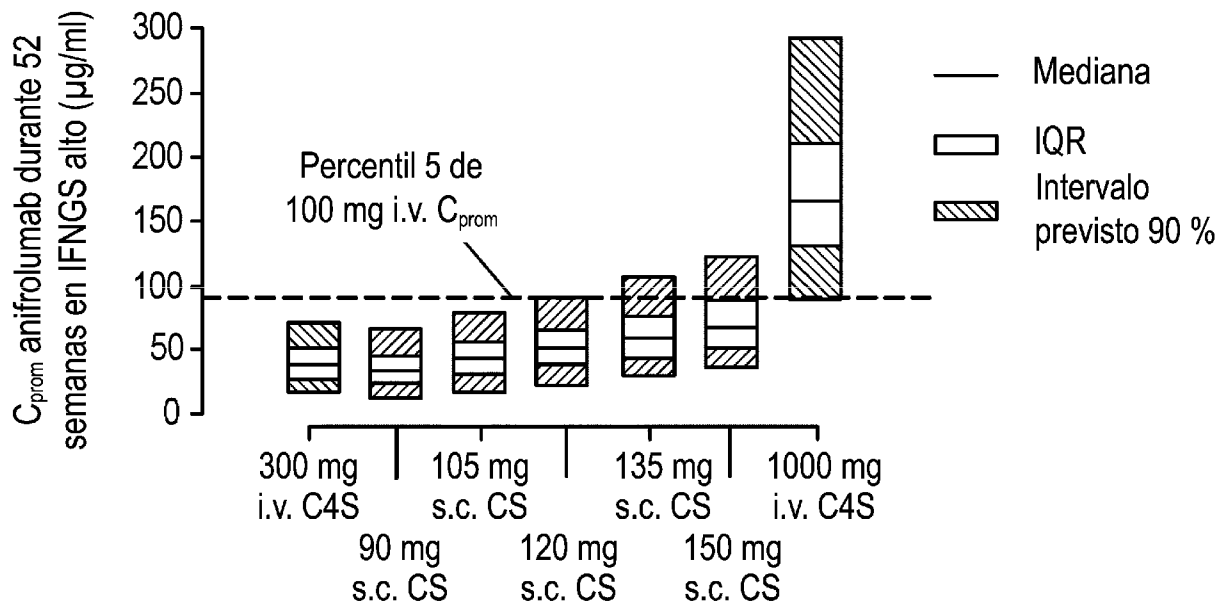
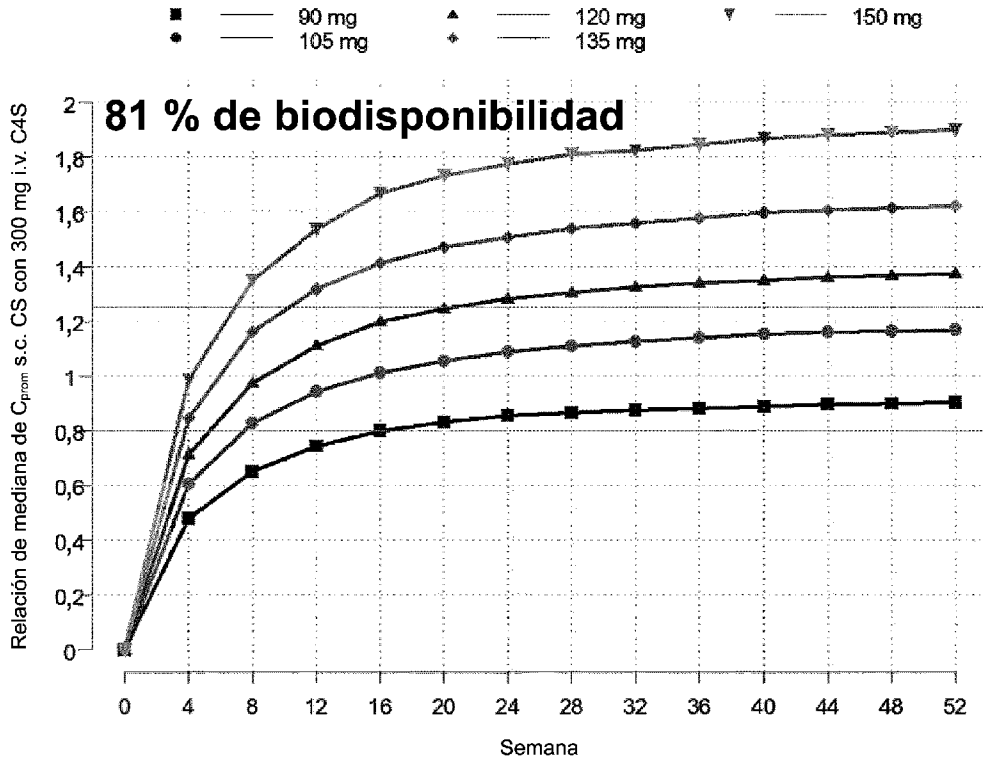


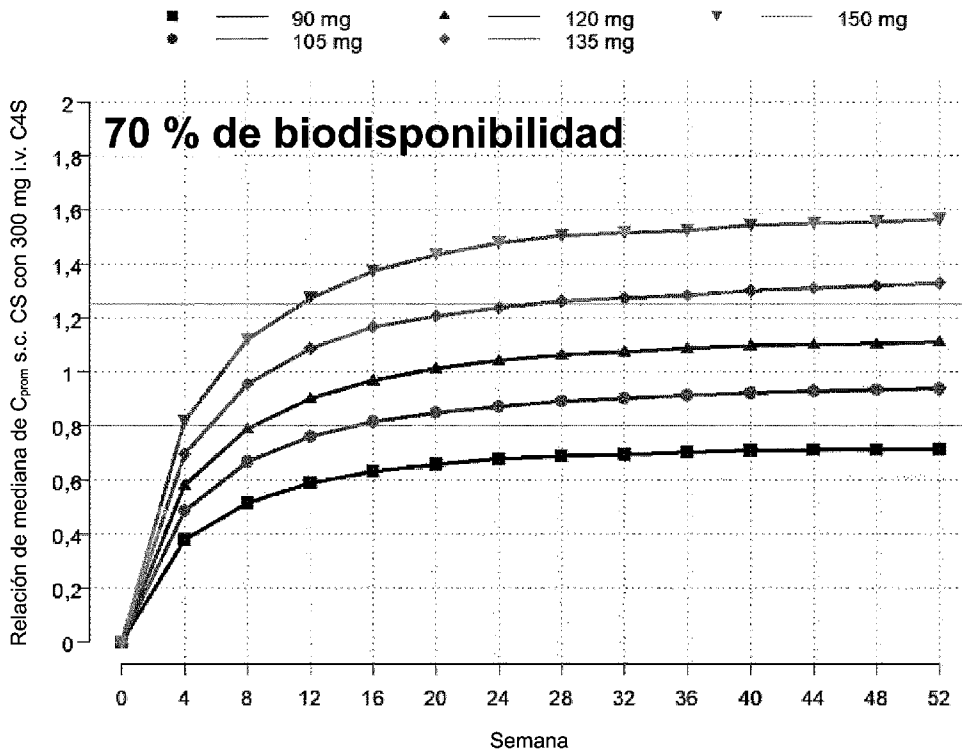
Figura 25C



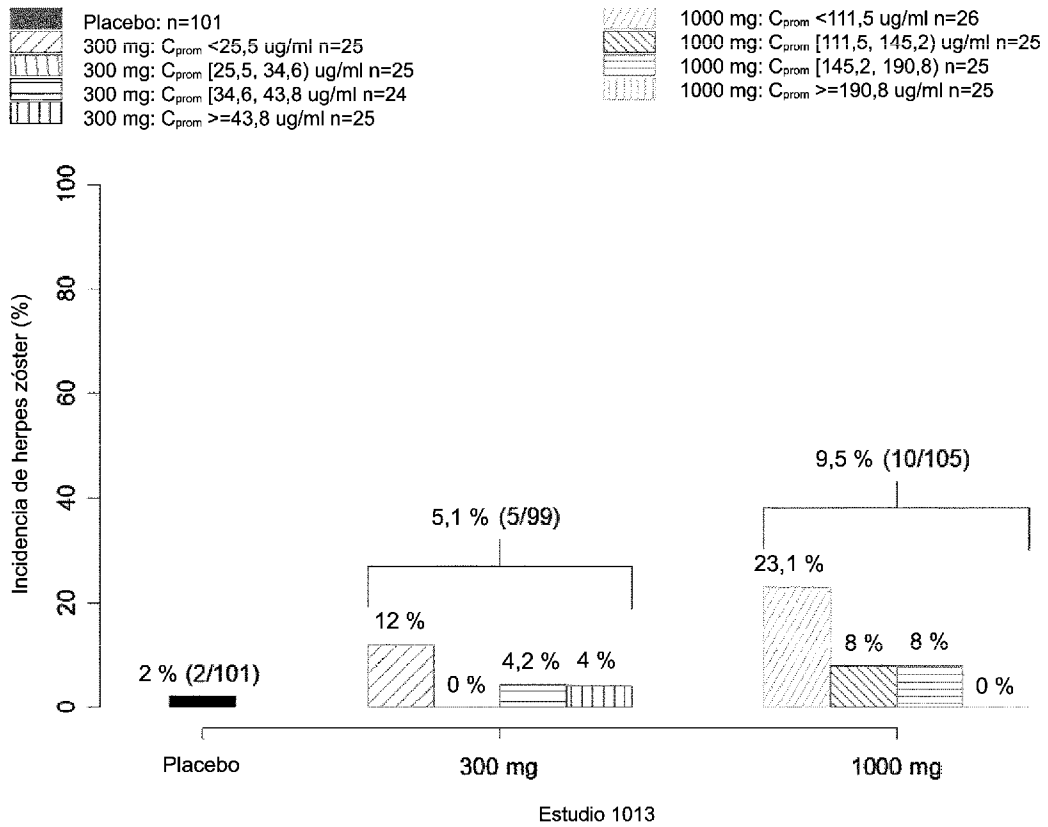
**Figura 26A**



**Figura 26B**

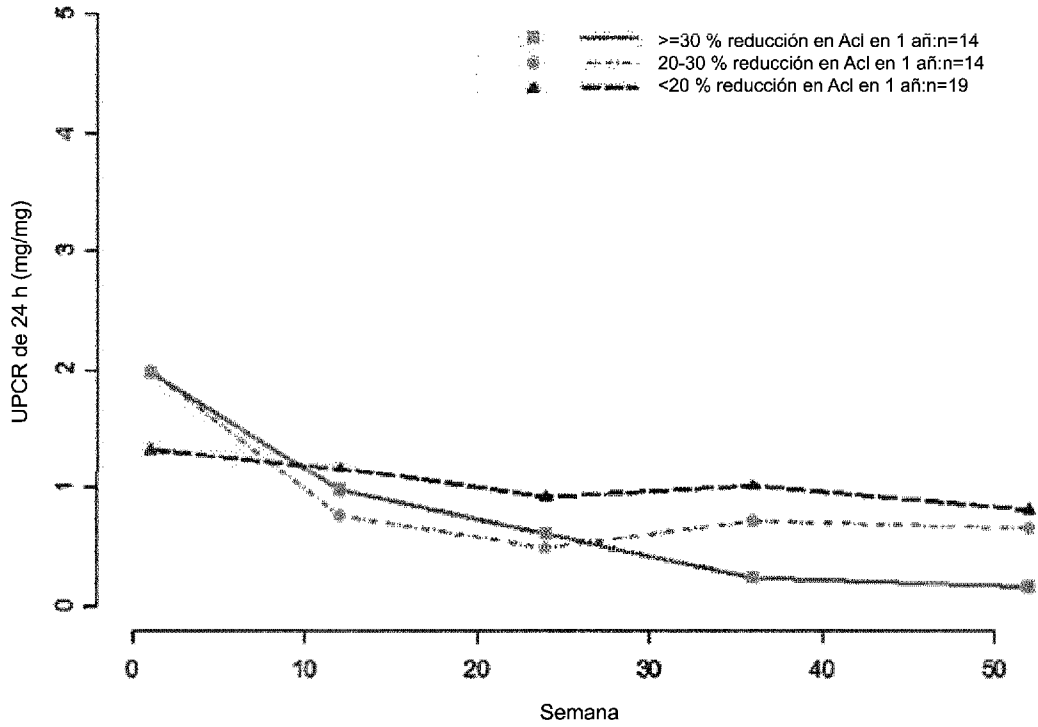


**Figura 27**



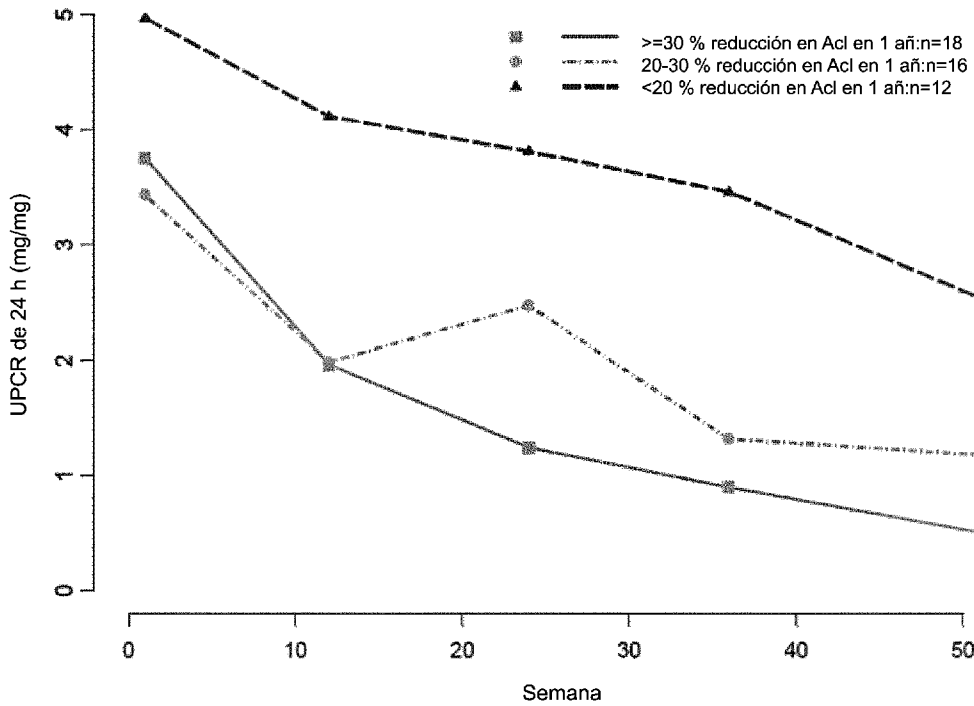
**Figura 28A**

UPCR del valor de referencia de 24 h  $\leq 3$  mg/mg



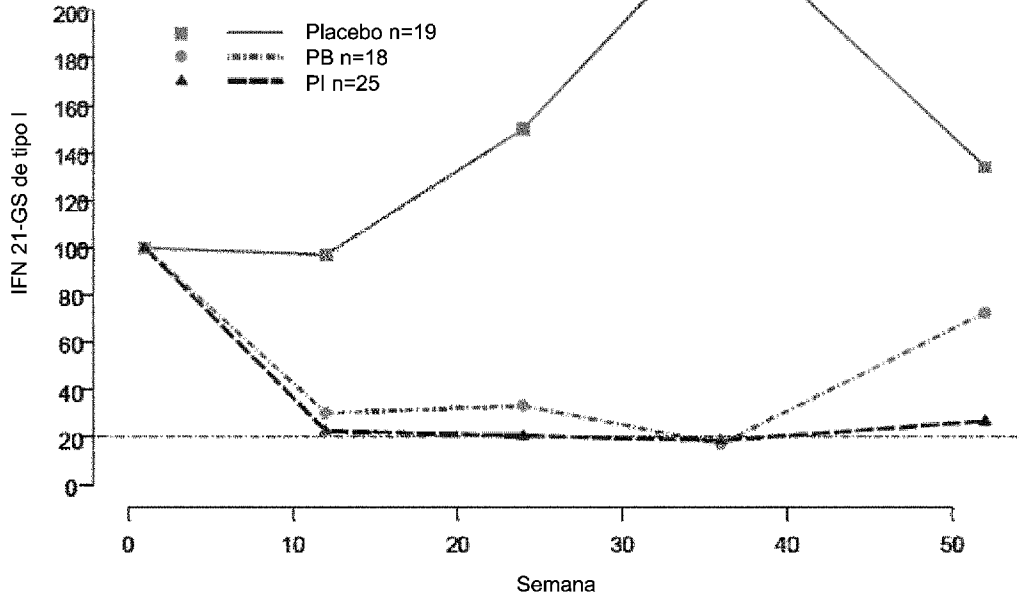
**Figura 28B**

UPCR del valor de referencia de 24 h  $> 3$  mg/mg



**Figura 29A**

UPCR del valor de referencia de 24 h >3 mg/mg



**Figura 29B**

UPCR del valor de referencia de 24 h >3 mg/mg

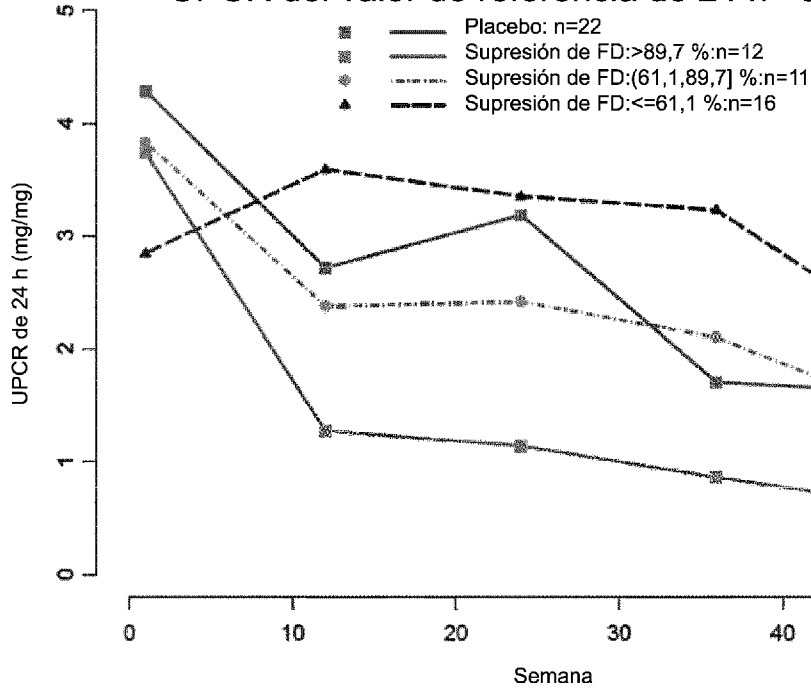


Figura 30

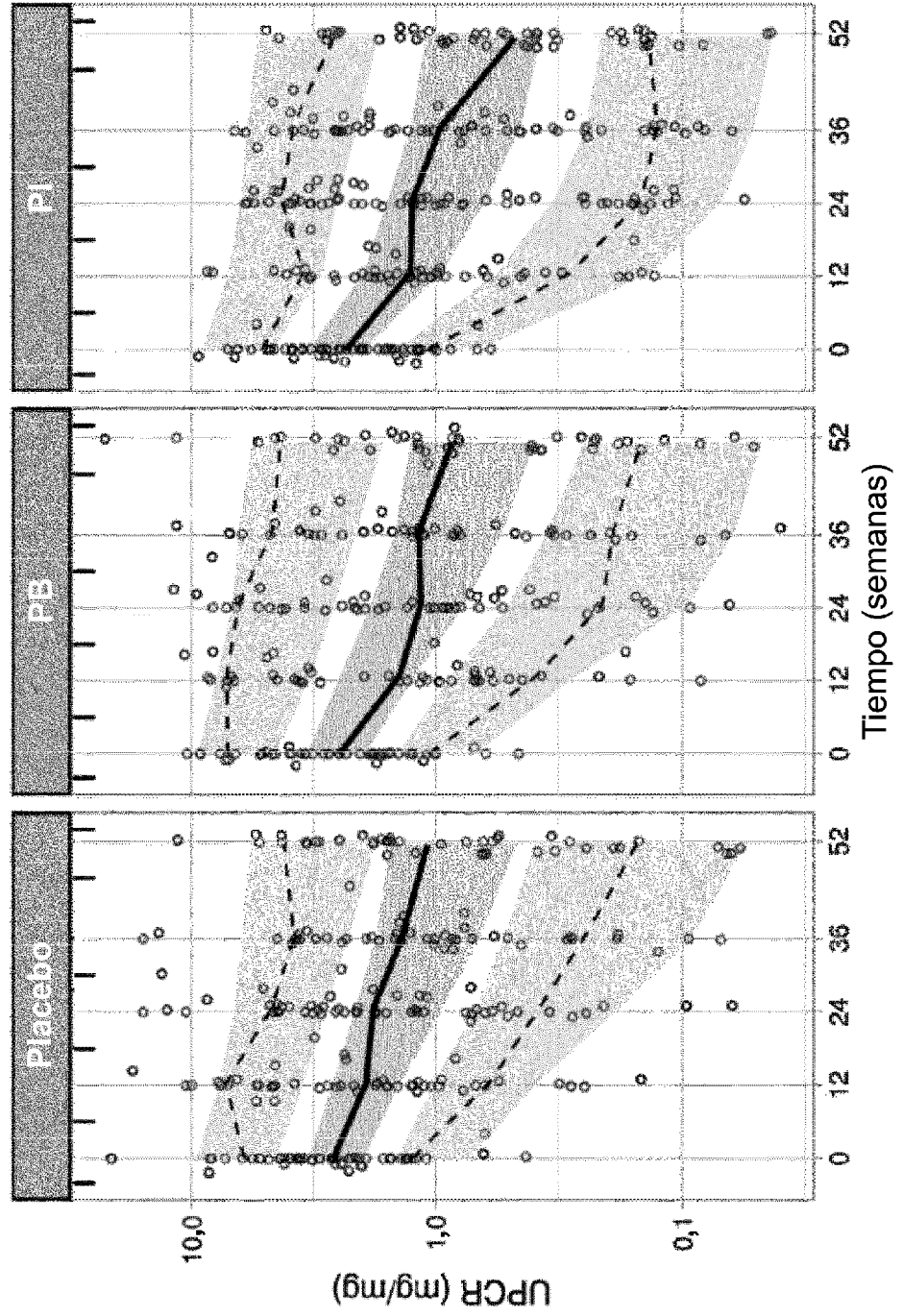


Figura 31

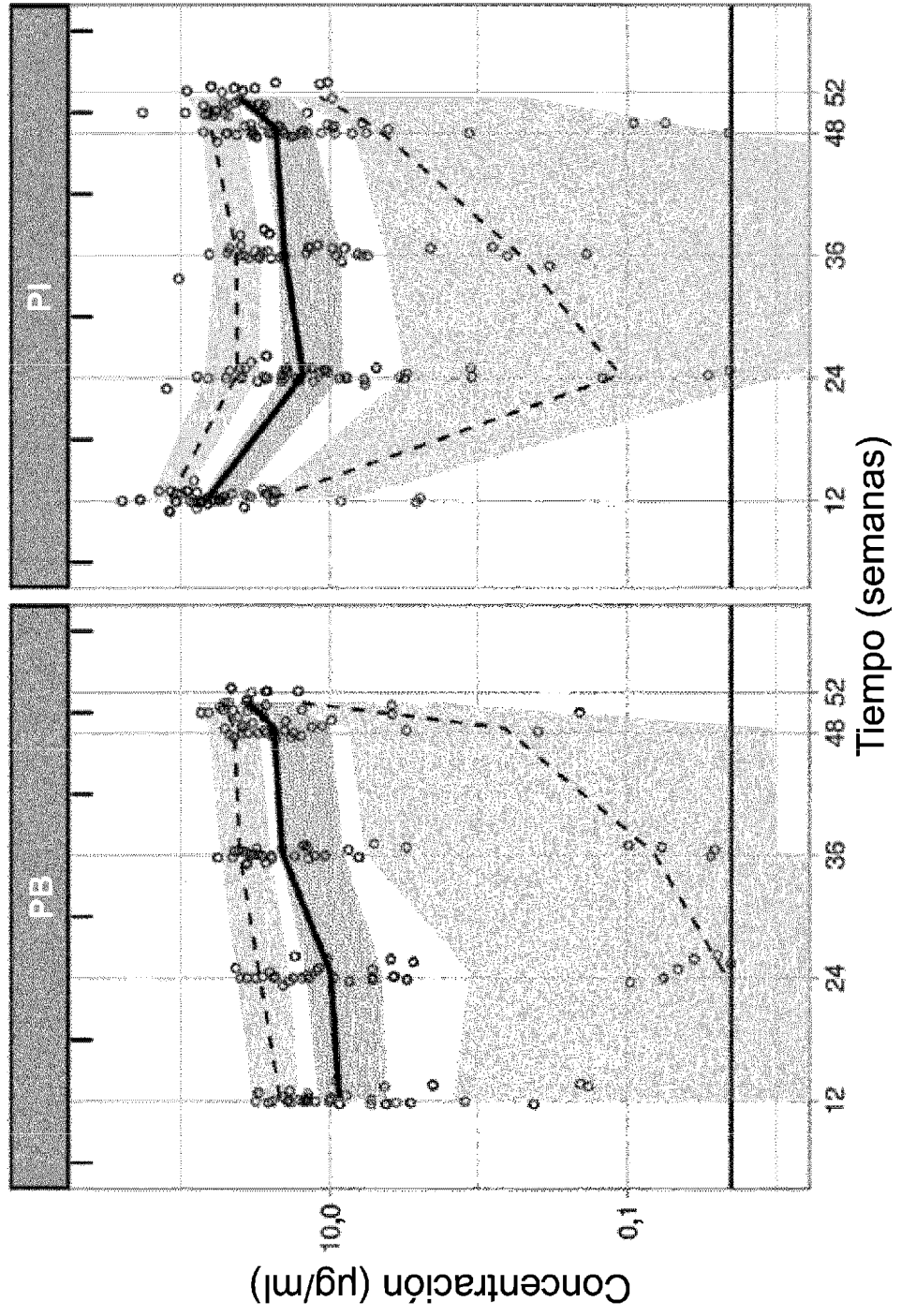


Figura 32

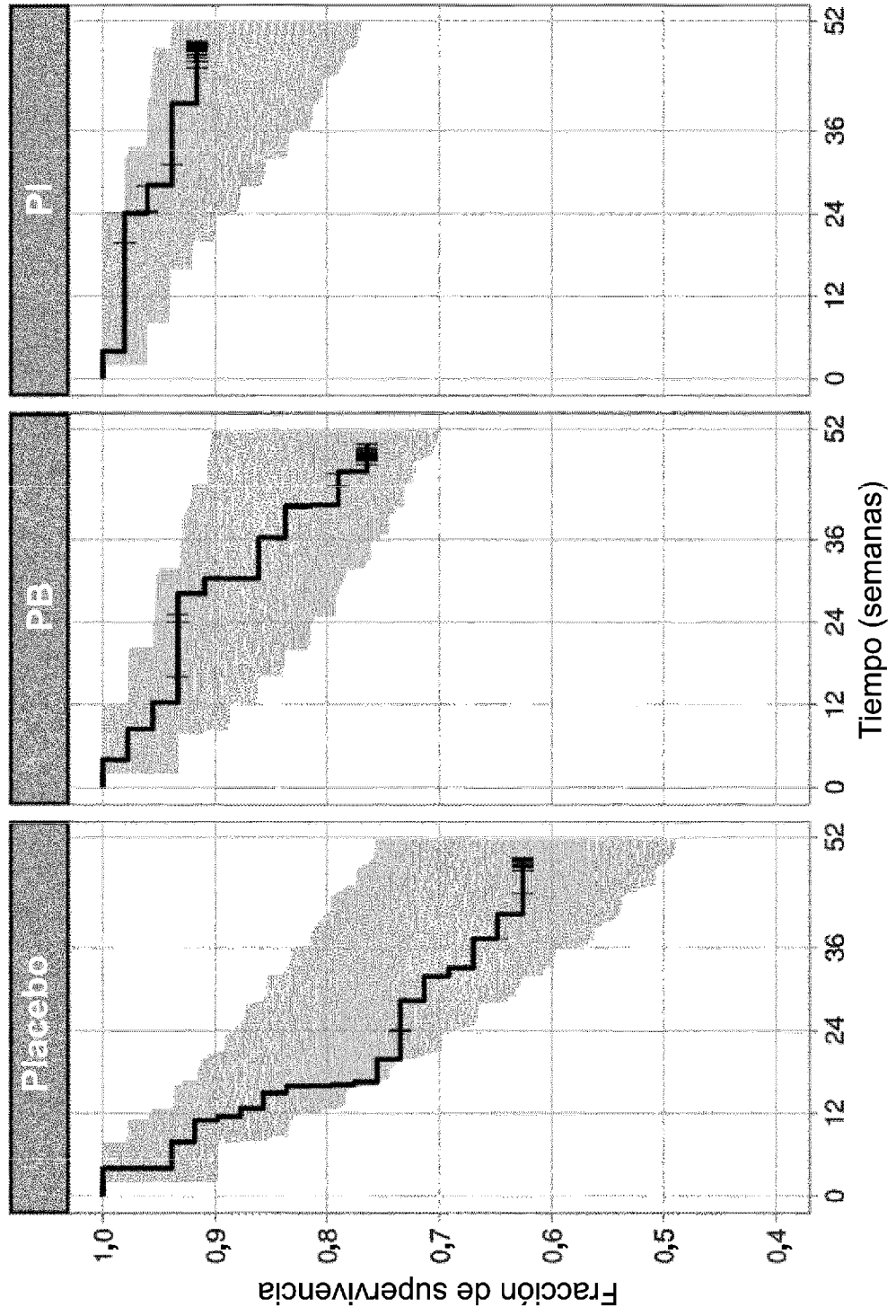


Figura 33

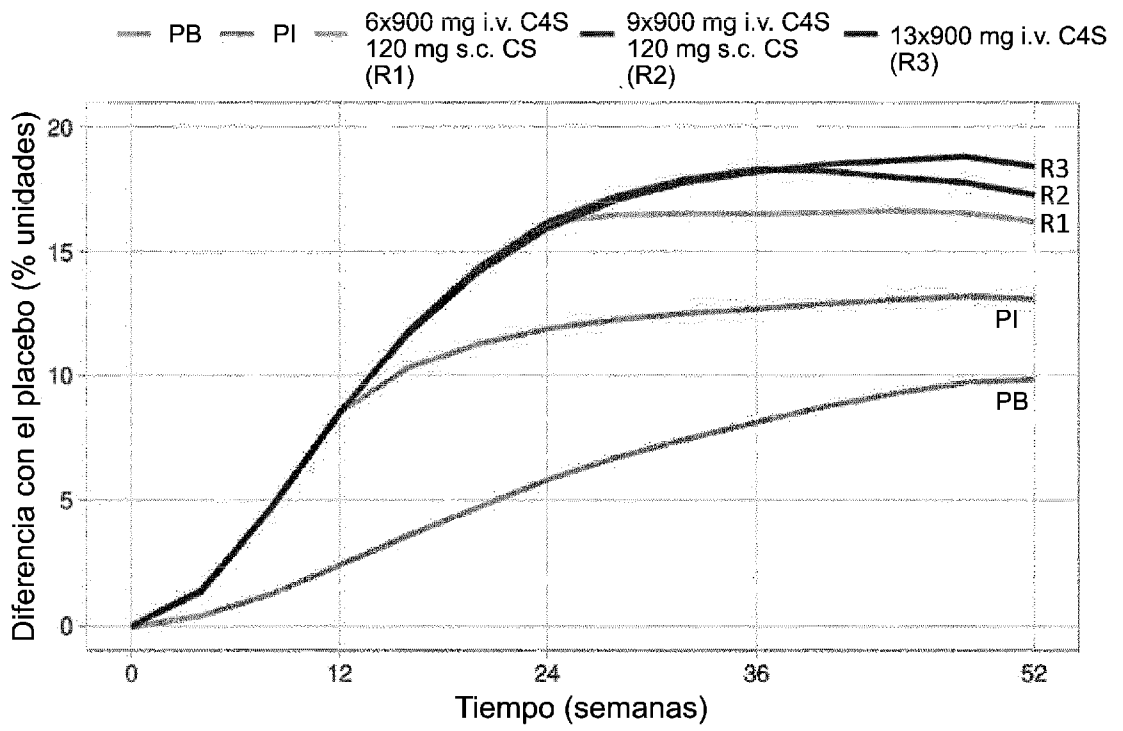
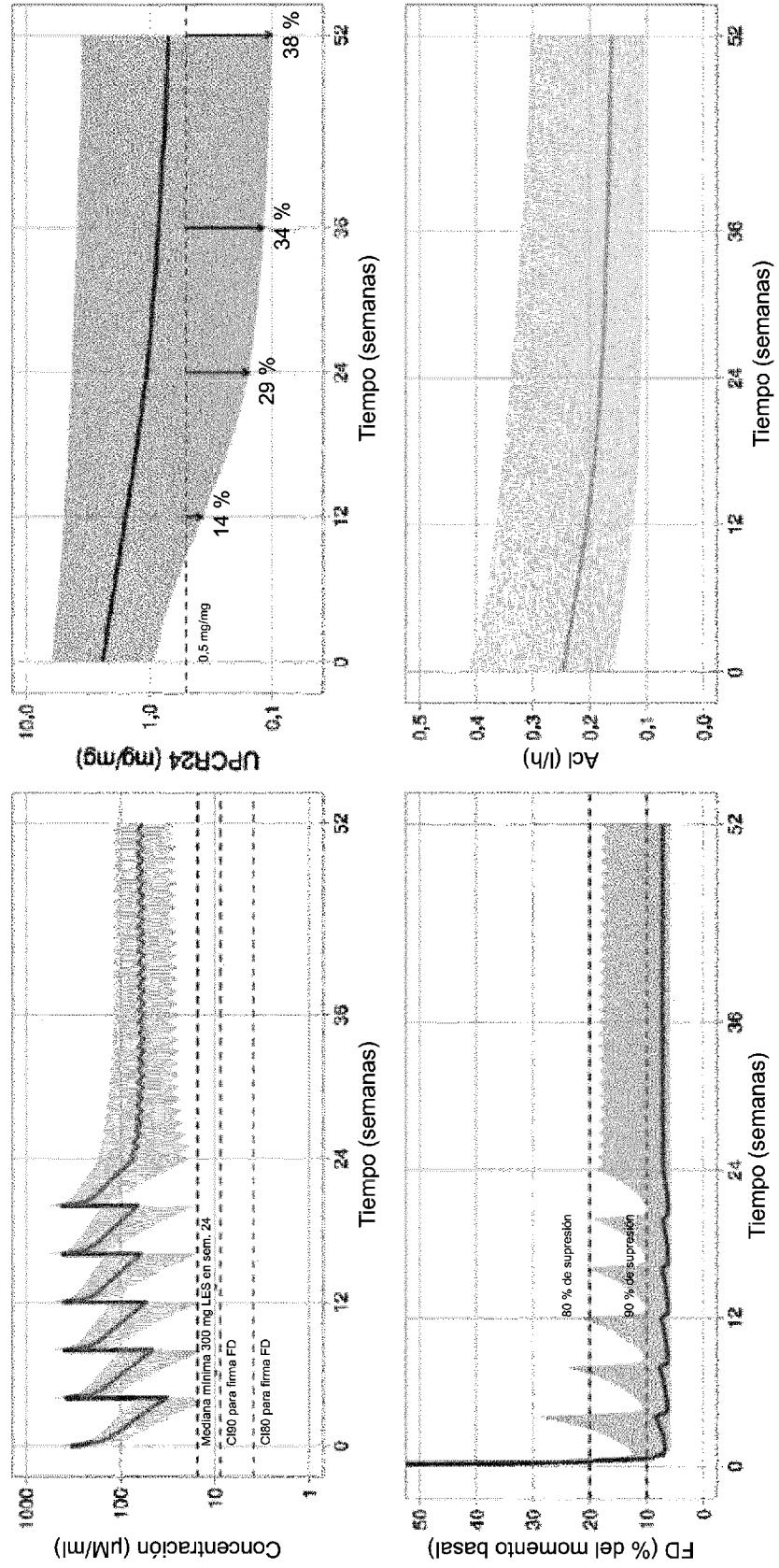
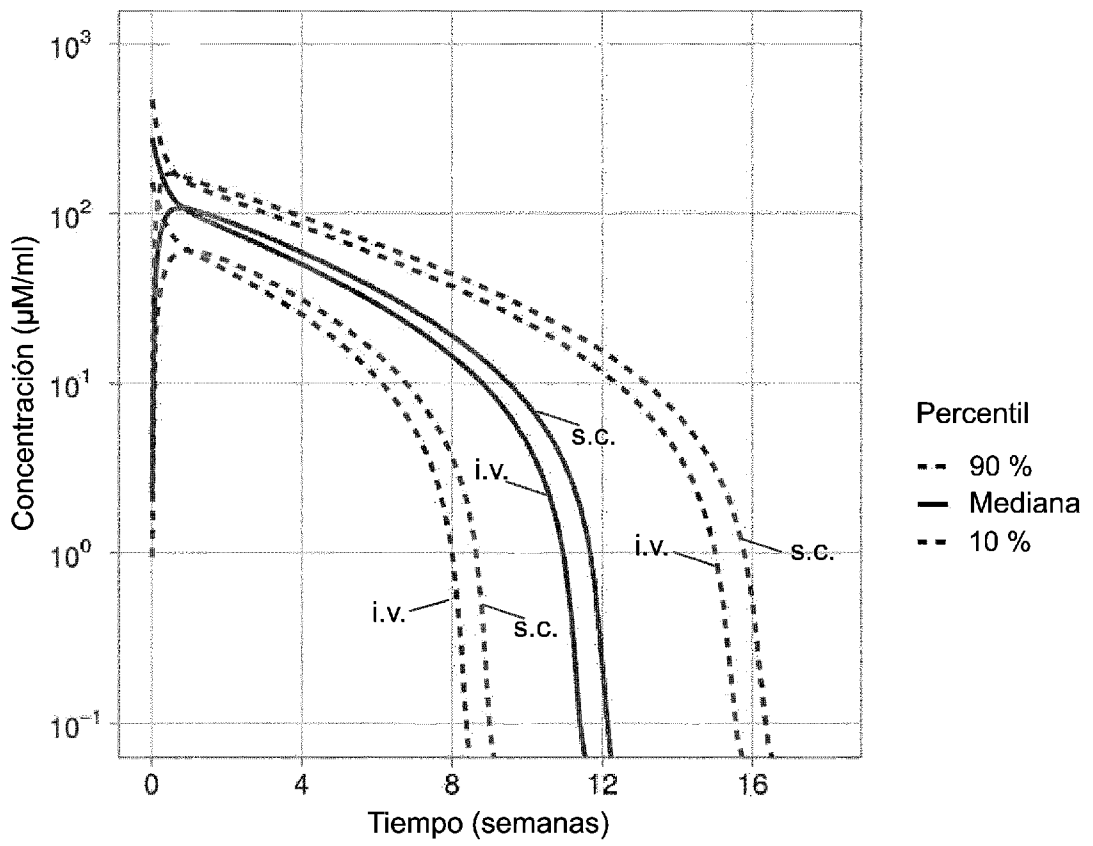


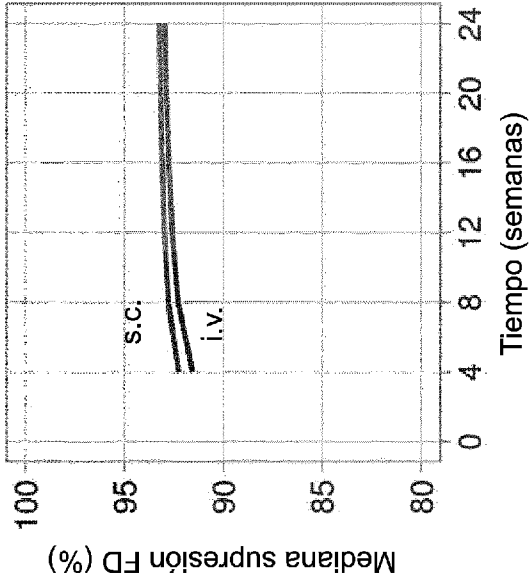
Figura 34



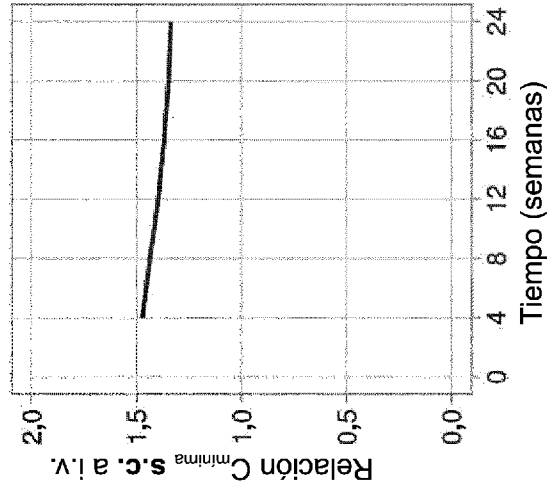
**Figura 35**



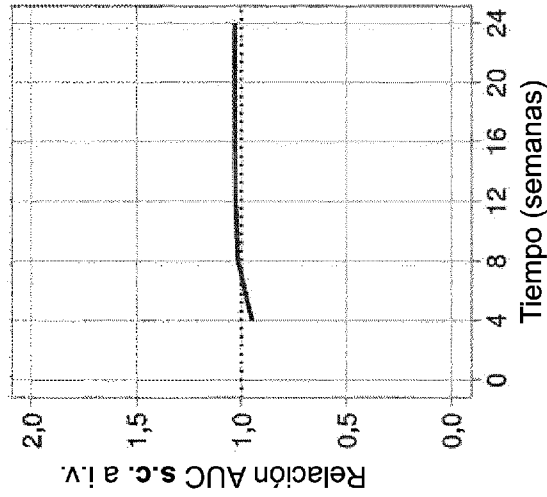
**Figura 36C**



**Figura 36B**



**Figura 36A**



**Figura 37A**

Proteína urinaria	NIH-AI	NIH-CI
Catepsina D	+	+
MCP-1	+	+
OPG	+	+
TIMP-1	+	+
Adiponectina	+	
A2Macro	+	
Apo A-I	+	
Apo B	+	
Apo C-I	+	
Apo C-III	+	
CLU	+	
FRTN	+	
IgM	+	
IL-6R β	+	
LTF	+	
Neuropilina-1	+	
Omentina	+	
SAP	+	
RANTES	+	
vWF	+	
Apo A-II		+
Apo H		+
IGFBP-2		+
KIM-1		+
Vitronectina		+
IL-6 (Simoa)		+

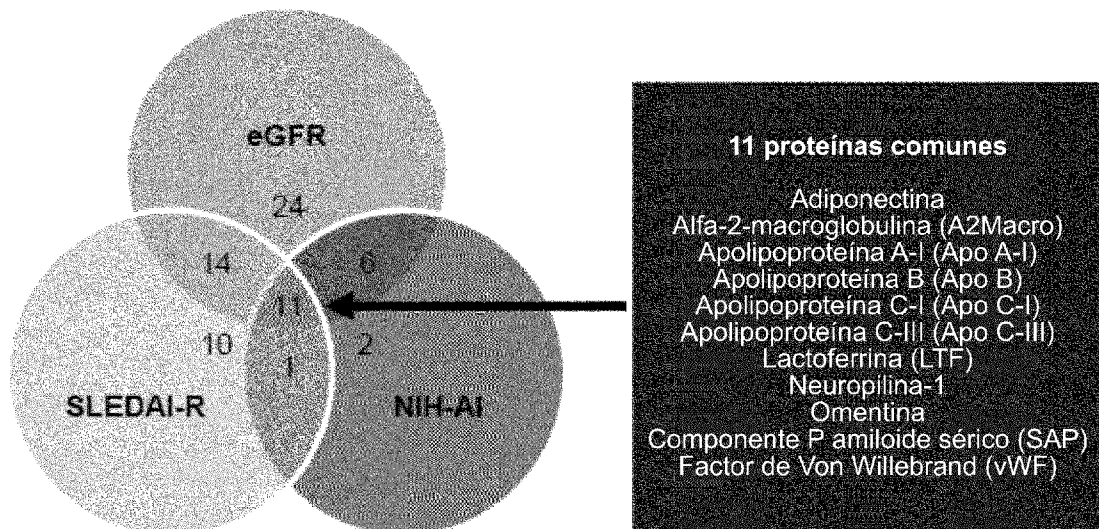
**Figura 37B**

Proteína urinaria	eGFR	SLEDAI	SLEDAI-R	C3	C4	NIH-AI	NIH-CI	IFNGS
Apo A-II	-		+		+		+	
Apo B	-	+	+			+		
Apo C-I	-	+	+			+		
Catepsina D	-	+				+	+	
EN-RAGE		+	+	-	-			+
Fibrinógeno	-	+	+		+			
LTF	-	+	+			+		
MCP-1	-	+				+	+	
RANTES		+	+			+		+
IL-1β (Simoa)		+	+	-	-			

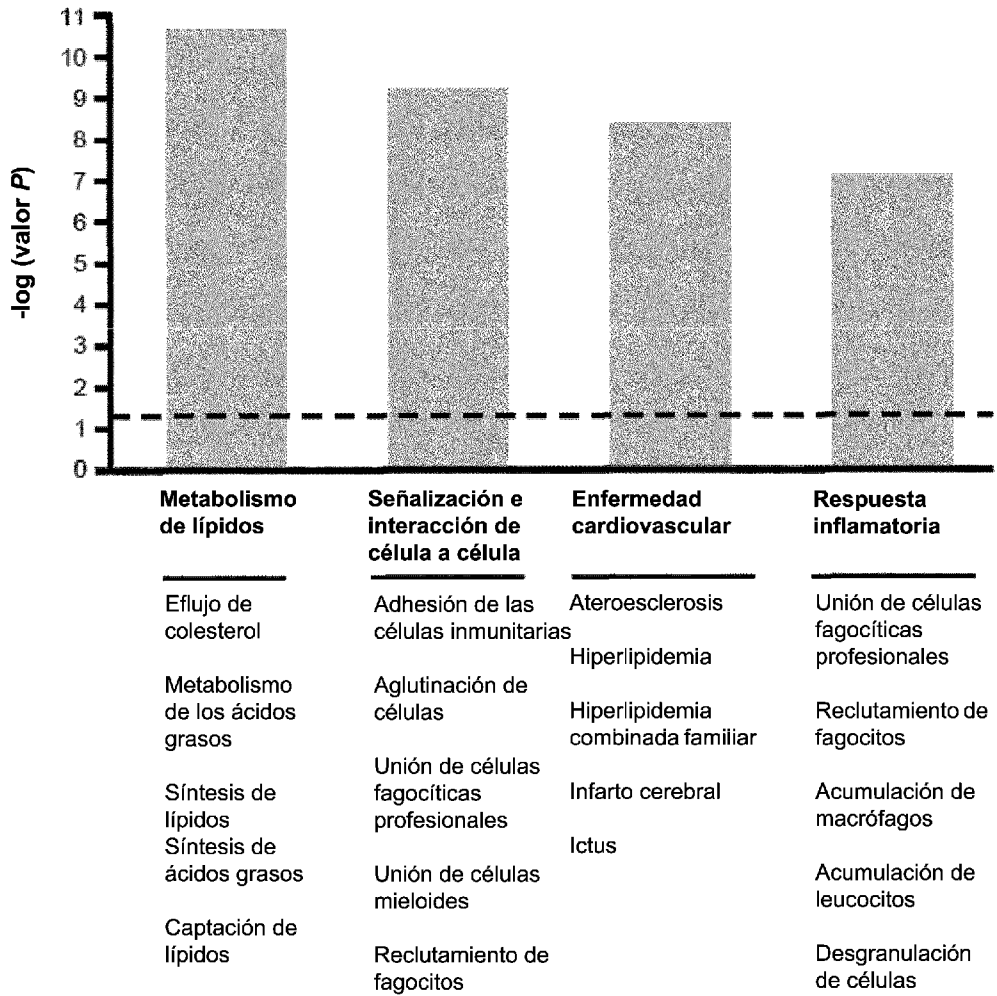
**Figura 38A**

Proteína urinaria	eGFR	SLEDAI	SLEDAI-R	C3	C4	NIH-AI	NIH-CI	IFNGS
EN-RAGE		+	+	-	-			+
RANTES		+	+			+		+
BAFF			+					+
CD163			+					+
VCAM-1	-							+
MMP-3			+					+
B2M								+
GDF-15								+
ICAM-1								+
IL-1RA								+
IL-6R								+
LRG1								+
M-CSF								+
PECAM-1								+
TNF RI								+
TNFR2								+
uPAR								+

**Figura 38B**



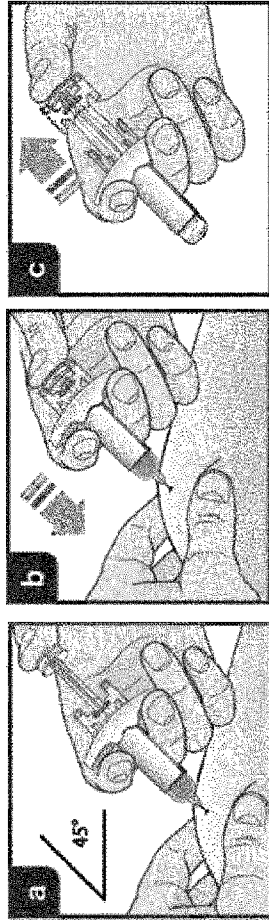
**Figura 39A**



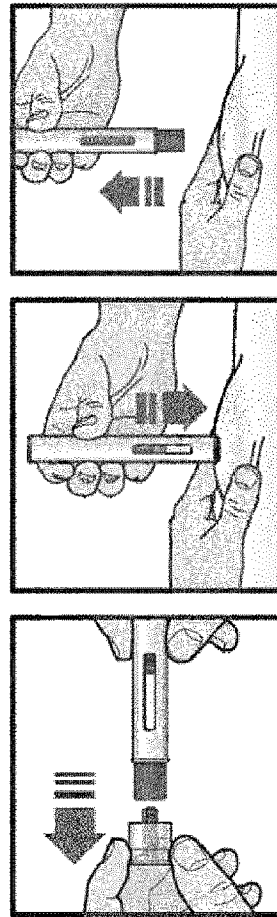
**Figura 39B**

eGFR	SLEDAI-R	NIH-AI	IFNGS
Angiogenina	IgA	FRTN	B2M
ALP	Transferrina	IgM	GDF-15
Calbindina			ICAM-1
CCL15			IL-1ra
HCC-4			IL-6r
FABP adipocito			LRG1
IL-18			M-CSF
MMP-7			PECAM-1
NGAL			TNF RI
PPP			TNFR2
PARC			uPAR
TIMP-2			
YKL-40			

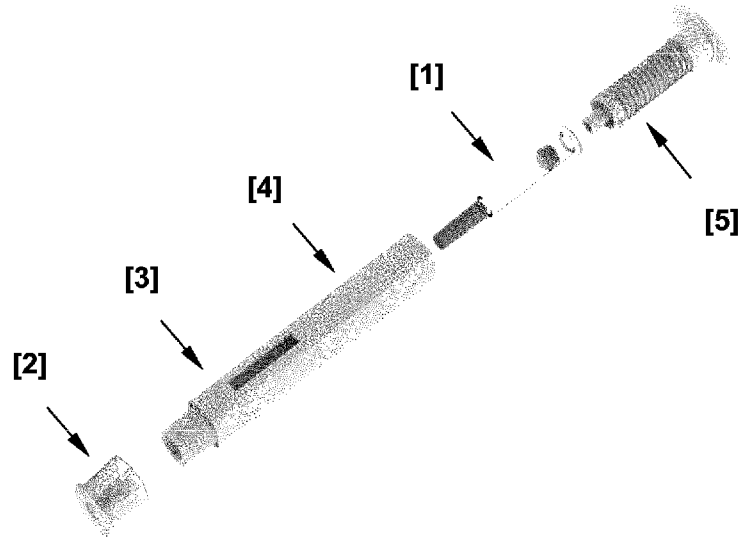
**Figura 40A**



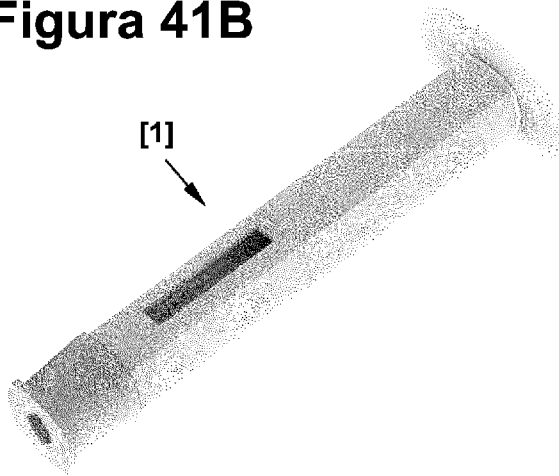
**Figura 40B**



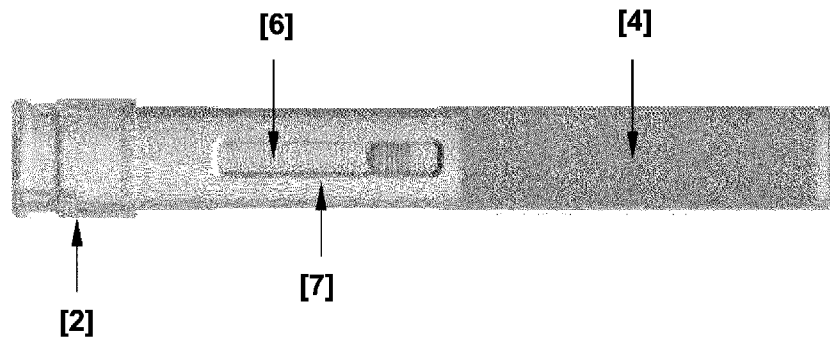
**Figura 41A**



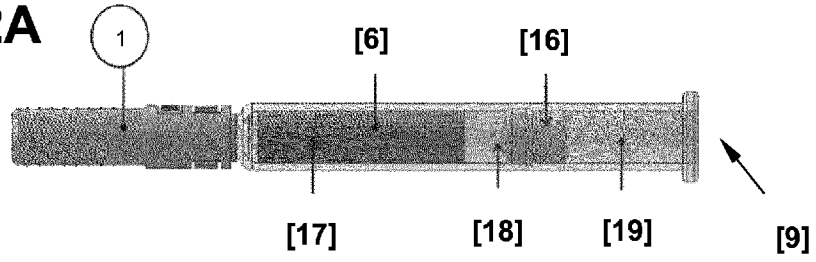
**Figura 41B**



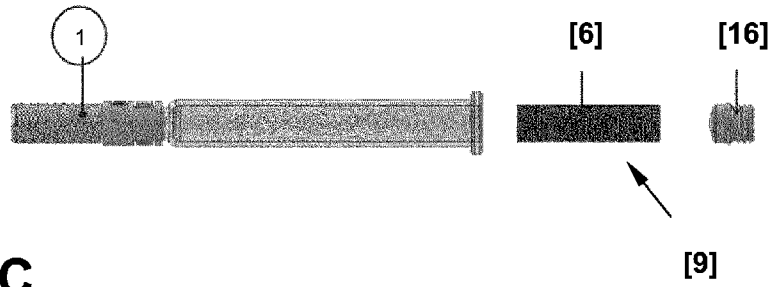
**Figura 41C**



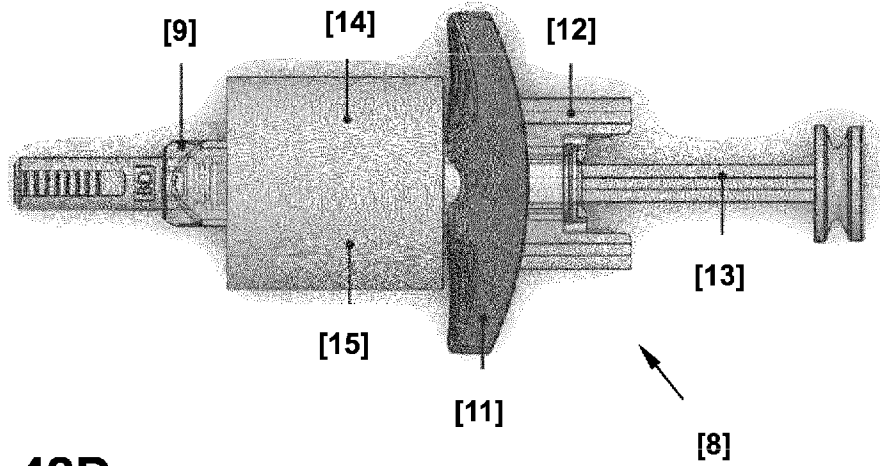
**Figura 42A**



**Figura 42B**



**Figura 42C**



**Figura 42D**

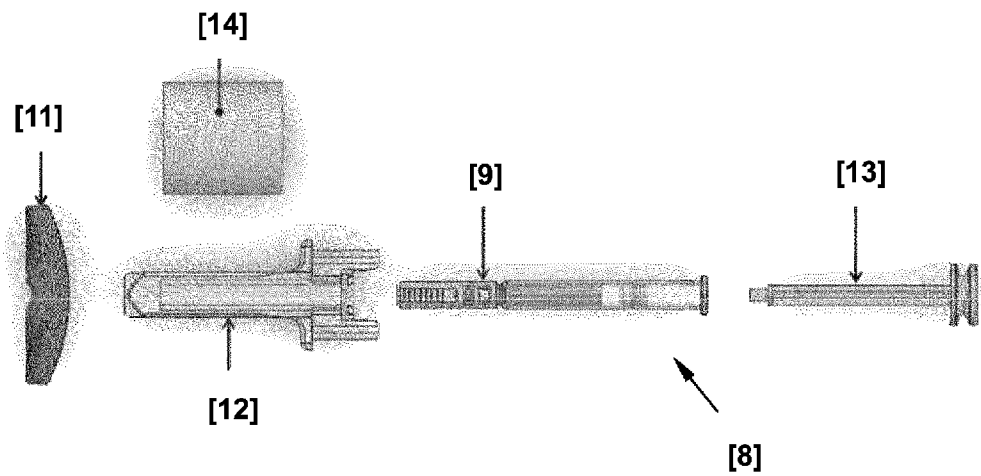
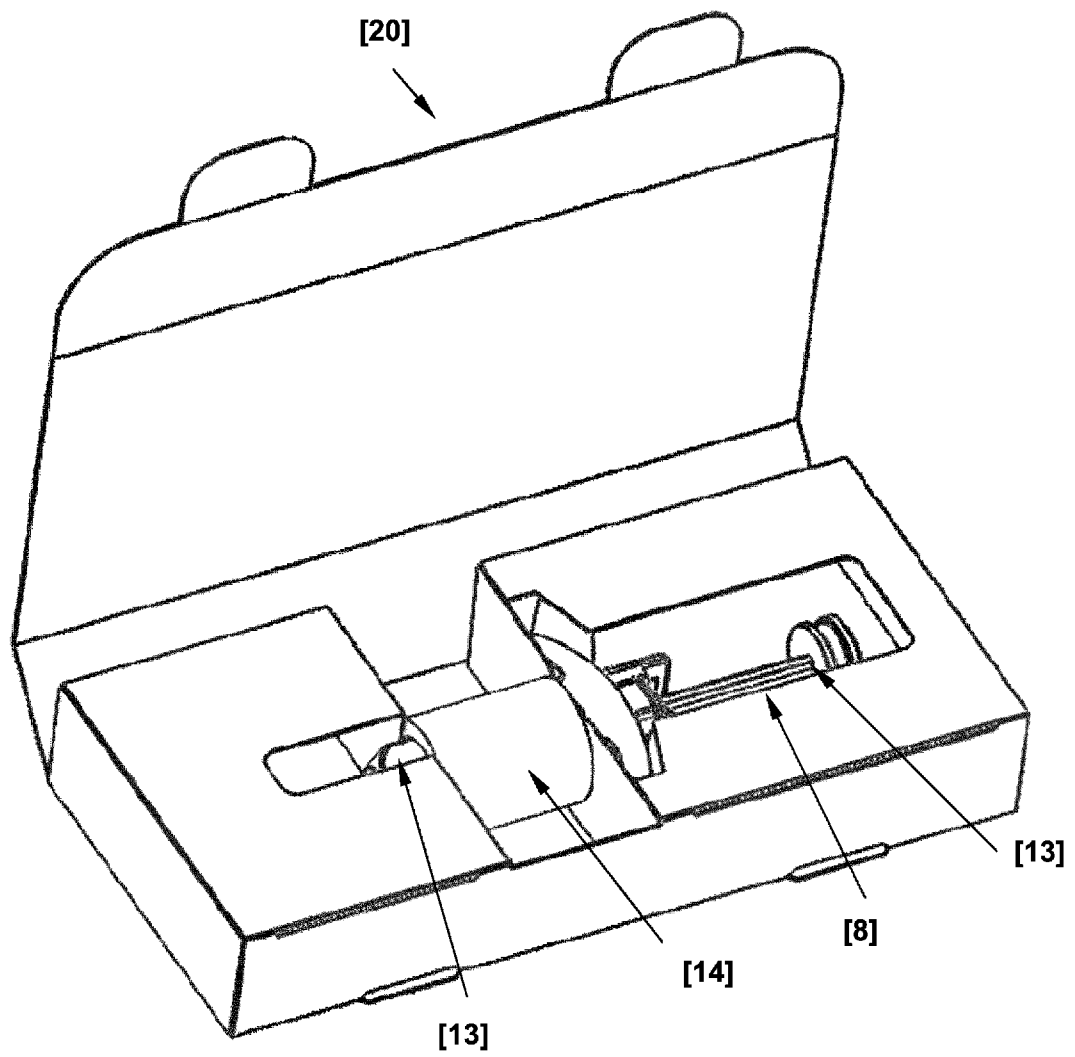


Figura 43



# Figura 44

Consenso	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFITNYNIAWVRQMPGKGLKESMGI IYPGSDIRYSPSFQGGVITISADKSITAY	80
Id. de sec. n. 1_anifro-VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFITNYNIAWVRQMPGKGLKESMGI IYPGSDIRYSPSFQGGVITISADKSITAY	80
Id. de sec. n. 3_anifro-HCDR1	-----NYWIA-----	50
Id. de sec. n. 4_anifro-HCDR2	-----I IYPGSDIRYSPSFQGG-----	31
Id. de sec. n. 5_anifro-HCDR2	-----	
Id. de sec. n. 10_anifro-HFc	-----	
Id. de sec. n. 11_anifro-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFITNYNIAWVRQMPGKGLKESMGI IYPGSDIRYSPSFQGGVITISADKSITAY	80
INN-anifro-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFITNYNIAWVRQMPGKGLKESMGI IYPGSDIRYSPSFQGGVITISADKSITAY	80
Consenso	LQWSSLKASDTAMYYCARHDI EGFDMGRGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVMNS	160
Id. de sec. n. 1_anifro-VH	LQWSSLKASDTAMYYCARHDI EGFDMGRGTLVTVSS-----	160
Id. de sec. n. 3_anifro-HCDR1	-----	130
Id. de sec. n. 4_anifro-HCDR2	-----	111
Id. de sec. n. 5_anifro-HCDR2	-----HDIEGFDM-----	62
Id. de sec. n. 10_anifro-HFc	-----ASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVMNS	43
Id. de sec. n. 11_anifro-HC	LQWSSLKASDTAMYYCARHDI EGFDMGRGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVMNS	160
INN-anifro-HC	LQWSSLKASDTAMYYCARHDI EGFDMGRGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVMNS	160
Consenso	GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV	240
Id. de sec. n. 1_anifro-VH	-----	240
Id. de sec. n. 3_anifro-HCDR1	-----	210
Id. de sec. n. 4_anifro-HCDR2	-----	191
Id. de sec. n. 5_anifro-HCDR2	-----	142
Id. de sec. n. 10_anifro-HFc	GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV	123
Id. de sec. n. 11_anifro-HC	GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV	240
INN-anifro-HC	GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSV	240
Consenso	FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK	320
Id. de sec. n. 1_anifro-VH	-----	320
Id. de sec. n. 3_anifro-HCDR1	-----	290
Id. de sec. n. 4_anifro-HCDR2	-----	271
Id. de sec. n. 5_anifro-HCDR2	-----	222
Id. de sec. n. 10_anifro-HFc	FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK	203
Id. de sec. n. 11_anifro-HC	FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK	320
INN-anifro-HC	FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK	320
Consenso	CKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD	400
Id. de sec. n. 1_anifro-VH	-----	400
Id. de sec. n. 3_anifro-HCDR1	-----	370
Id. de sec. n. 4_anifro-HCDR2	-----	351
Id. de sec. n. 5_anifro-HCDR2	-----	302
Id. de sec. n. 10_anifro-HFc	CKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD	283
Id. de sec. n. 11_anifro-HC	CKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD	400
INN-anifro-HC	CKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD	400
Consenso	DGSFFLYSKLTVDKSRNQQGIVFSCSVMIHEALHNHYTQKSLSLSPGK	447
Id. de sec. n. 1_anifro-VH	-----	117
Id. de sec. n. 3_anifro-HCDR1	-----	5
Id. de sec. n. 4_anifro-HCDR2	-----	17
Id. de sec. n. 5_anifro-HCDR2	-----	8
Id. de sec. n. 10_anifro-HFc	DGSFFLYSKLTVDKSRNQQGIVFSCSVMIHEALHNHYTQKSLSLSPGK	330
Id. de sec. n. 11_anifro-HC	DGSFFLYSKLTVDKSRNQQGIVFSCSVMIHEALHNHYTQKSLSLSPGK	447
INN-anifro-HC	DGSFFLYSKLTVDKSRNQQGIVFSCSVMIHEALHNHYTQKSLSLSPGK	447

# Figura 45

Consenso	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSFFAMVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGGTDFTLITRLE	80
Id. de sec. n. 2_anifro-VK	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSFFAMVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGGTDFTLITRLE	80
Id. de sec. n. 6_anifro-LCDR1	-----RASQSVSSFFA-----	57
Id. de sec. n. 7_anifro-LCDR2	-----GASSRAT-----	30
Id. de sec. n. 8_anifro-LCDR3	-----	
Id. de sec. n. 09_anifro-LFc	-----	
Id. de sec. n. 12_anifro-LC	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSFFAMVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGGTDFTLITRLE	80
Consenso	PEDFAVYCCQYDSSAITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIIPPSDEQLKSGTASVWCLLNNFYPREAKVQMKVDNALQSGNS	160
Id. de sec. n. 2_anifro-VK	PEDFAVYCCQYDSSAITFGQGRLEIK-----	160
Id. de sec. n. 6_anifro-LCDR1	-----	137
Id. de sec. n. 7_anifro-LCDR2	-----	110
Id. de sec. n. 8_anifro-LCDR3	-----QQYDSSAIT-----	71
Id. de sec. n. 09_anifro-LFc	-----RTVAAPSVFIIPPSDEQLKSGTASVWCLLNNFYPREAKVQMKVDNALQSGNS	52
Id. de sec. n. 12_anifro-LC	PEDFAVYCCQYDSSAITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIIPPSDEQLKSGTASVWCLLNNFYPREAKVQMKVDNALQSGNS	160
Consenso	QESVTEQDSKDSYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	215
Id. de sec. n. 2_anifro-VK	-----	108
Id. de sec. n. 6_anifro-LCDR1	-----	12
Id. de sec. n. 7_anifro-LCDR2	-----	7
Id. de sec. n. 8_anifro-LCDR3	-----	9
Id. de sec. n. 09_anifro-LFc	QESVTEQDSKDSYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	107
Id. de sec. n. 12_anifro-LC	QESVTEQDSKDSYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	215