

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO N. 4114465 DAL TITOLO:
"REGIME DI DOSAGGIO ANTI-IFNAR1 PER INIEZIONE
SOTTOCUTANEA"

*** **

DESCRIZIONE

1. STATO DELL'ARTE

Ad oggi, gli studi clinici sull'inibitore del recettore di IFN di tipo I (IFNAR1) anifrolumab si sono concentrati principalmente sul trattamento di malattie mediate dall'interferone di tipo 1 come il lupus eritematoso sistemico (LES) mediante somministrazione endovenosa (IV) dell'anticorpo. Tuttavia, la somministrazione endovenosa richiede che il paziente si rechi in un ospedale o in una clinica affinché la procedura possa essere eseguita da un medico professionista. La somministrazione endovenosa è quindi scomoda per il paziente e costituisce un onere sia per il paziente che per il sistema sanitario.

1.1. Lupus eritematoso sistemico (LES)

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia reumatica autoimmune debilitante, multisistemica, cronica di eziologia sconosciuta. Esiste una sostanziale esigenza medica insoddisfatta nel trattamento del LES, in particolare nei pazienti con malattia moderata o grave. La prognosi a lungo termine rimane inadeguata per molti pazienti. C'è stato un solo nuovo trattamento (belimumab) per il LES che è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti (US) e dall'Agenzia europea per il farmaco (EMA) nei circa 60 anni trascorsi da

quando l'idrossiclorochina è stata approvata per l'uso nel lupus discoide e nel LES. Molti agenti attualmente utilizzati per il trattamento del LES, come l'azatioprina, la ciclofosfamida e il micofenolato mofetile/acido micofenolico, non sono stati approvati per la malattia. Inoltre, questi farmaci presentano tutti problemi di sicurezza ben documentati e non sono efficaci in tutti i pazienti per tutte le manifestazioni del lupus. I glucocorticoidi rimangono il trattamento principale con dosi variabili a seconda della gravità della manifestazione della malattia. Non esiste una dose "sicura" di glucocorticoidi orali in relazione al rischio di sviluppo di danni indotti dai glucocorticoidi come cataratta, osteoporosi e malattia coronarica, e mentre è stato dimostrato che una esposizione ai glucocorticoidi più elevata è associata ad un aumento del danno complessivo, anche dosi da abbastanza basse a moderate possono essere correlate a un aumento del danno.

Le manifestazioni cliniche del LES includono, ma non sono limitate a, sintomi costituzionali come affaticamento e febbre, alopecia, eruzioni cutanee, sierosite, artrite, nefrite, vasculite, linfadenopatia, splenomegalia, anemia emolitica, disfunzione cognitiva e altro coinvolgimento del sistema nervoso. Queste manifestazioni patologiche causano un onere significativo di malattia e possono portare a danni permanenti agli organi, ridotta funzione fisica, perdita di impiego e maggiori compromissioni della qualità della vita correlata alla salute (QoL). L'aumento dei ricoveri ospedalieri e degli effetti collaterali dei farmaci, inclusi i glucocorticoidi cronici ad alte dosi e altri trattamenti

immunosoppressori, aumentano in modo critico il carico di malattia nel LES. Tutte le terapie attualmente utilizzate per il trattamento del LES hanno profili di effetti avversi ben noti ed esiste la necessità medica di identificare nuove terapie mirate, in particolare agenti che possano ridurre la necessità di glucocorticoidi e agenti citotossici.

1.2. Somministrazione sottocutanea

Rispetto alla via di somministrazione endovenosa, la somministrazione sottocutanea presenta il vantaggio di consentire una somministrazione domiciliare e quindi di ridurre la frequenza di visite ospedaliere da parte del paziente. La somministrazione sottocutanea (SC) è quindi particolarmente vantaggiosa durante una pandemia globale come la pandemia di SARS-Cov2 poiché evita la necessità per i pazienti potenzialmente immunologicamente vulnerabili di esporsi al rischio di infezione da SARS-Cov2 visitando l'ospedale.

Nonostante i vantaggi della somministrazione sottocutanea rispetto all'iniezione endovenosa, il passaggio dalla somministrazione endovenosa a quella sottocutanea non è semplice. La conversione al dosaggio sottocutaneo può talvolta richiedere lo sviluppo di una nuova formulazione e la considerazione di fattori quali le differenze nelle proprietà farmacocinetiche di biodisponibilità e l'immunogenicità della somministrazione sottocutanea rispetto a quella endovenosa [1].

I profili farmacocinetici di formulazioni sottocutanee ed endovenose differiscono. L'infusione di un anticorpo monoclonale direttamente nel flusso sanguigno di solito dà come risultato

concentrazioni sieriche massime immediate (C_{max}). Al contrario, il profilo farmacocinetico (PK) di proteine terapeutiche iniettate per via sottocutanea è tipicamente caratterizzato da un tasso di assorbimento ritardato e da livelli di C_{max} al di sotto di quelli raggiunti con un dosaggio endovenoso [2]. Inoltre, la somministrazione sottocutanea dà come risultato una biodisponibilità incompleta della molecola iniettata, che può variare ampiamente dal 50 all'80% per gli mAb [2]. La biodisponibilità incompleta tipicamente dà come risultato la necessità di una dose più elevata per la somministrazione sottocutanea rispetto a quella per le infusioni endovenose. Prevedere la PK di un terapeutico somministrato SC è quindi impegnativo [2].

Prevedere una dose sottocutanea sicura e terapeuticamente efficace sulla base di una dose endovenosa è particolarmente complicato nelle malattie autoimmuni eterogenee come il lupus (ad esempio il LES). La difficoltà di utilizzare i dati derivanti dalla somministrazione endovenosa di un biologico per prevedere una dose sottocutanea sicura ed efficace per il trattamento del LES è dimostrata dai precedenti tentativi falliti in tal senso. In una sperimentazione di fase I sul LES, ad esempio, una singola dose di tabalumab, un anticorpo monoclonale anti-BAFF, è stata somministrata per via endovenosa a un totale di 5 pazienti affetti da LES [3]. Nelle successive sperimentazioni di fase III ILLUMINATE (NCT01205438 e NCT01196091), è stato invece selezionato un dosaggio sottocutaneo al posto della via endovenosa [4,5]. Nella sperimentazione di fase I, i pazienti affetti da LES hanno ricevuto dosi

singole di tabalumab per via endovenosa, 0,125 o 2,0 mg/kg [3]. Nelle sperimentazioni di fase III ILLUMINATE, ai soggetti è stata somministrata una dose di carico iniziale sottocutanea di 240 mg, seguita da 120 mg per via sottocutanea ogni due settimane od ogni mese. L'endpoint primario, la risposta di SRI-5, non è stato raggiunto per nessuno dei due gruppi di dose. I ricercatori hanno commentato che una possibile ragione del fallimento delle sperimentazioni è stata la selezione di una dose SC inappropriata [4] e che, anche dopo la sperimentazione, la dose SC ottimale era sconosciuta [5].

1.3. Anifrolumab

Anifrolumab è un anticorpo monoclonale (mAb) di immunoglobulina umana G1 kappa (IgG1 κ) diretto contro la subunità 1 del recettore dell'interferone di tipo I (IFNAR1). Nonostante i vantaggi della somministrazione sottocutanea rispetto a quella endovenosa, non è stata precedentemente determinata una dose sottocutanea di anifrolumab che sia sicura ed efficace nei pazienti affetti da LES.

La presente invenzione risolve uno o più dei problemi sopra menzionati, fornendo una dose di un inibitore di IFNAR1 (ad esempio anifrolumab) per la somministrazione sottocutanea.

2. SOMMARIO

La presente invenzione riguarda una dose sottocutanea di un inibitore del recettore di IFN di tipo I (IFNAR1, riferito anche come IFNAR). La presente invenzione riguarda anche una dose sottocutanea di inibitore di IFNAR1 da utilizzare in un metodo di trattamento di una malattia

mediata da IFN di tipo I come il lupus (ad esempio LES) in un soggetto. L'invenzione è supportata da dati che mostrano che una firma genica comune di IFN di tipo I (IFNGS) è elevata nei soggetti affetti da malattie mediate da IFN di tipo I, tra cui lupus, miosite, sclerodermia e sindrome di Sjogren, che questa IFNGS è associata alla gravità della malattia e identificazione di una dose sicura ed efficace di un inibitore di IFNAR1 che neutralizza l'IFNGS.

L'invenzione è supportata tra l'altro da dati di efficacia, sicurezza e farmacocinetica relativi a un inibitore di IFNAR1 (anifrolumab) da 2 sperimentazioni cliniche di fase 3, multicentriche, multinazionali, randomizzate, in doppio cieco, controllate con placebo in pazienti affetti da LES (NCT02446899 e NCT02962960), una sperimentazione clinica di fase 2, multinazionale, multicentrica, randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, a gruppi paralleli in pazienti affetti da LES (NCT02962960), una sperimentazione clinica di fase I, randomizzata, controllata con placebo, in doppio cieco in soggetti sani (NCT02601625), una sperimentazione clinica di fase II per caratterizzare la farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza di anifrolumab in soggetti adulti con LES con test dell'interferone di tipo I elevato (NCT02962960), le cui analisi dei dati sono presentate qui per la prima volta. I presenti inventori hanno utilizzato un modello di dati innovativo per identificare la dose sottocutanea ottimale dell'inibitore di IFNAR1 che fornirebbe sicurezza ed efficacia equivalenti alla dose endovenosa. US 2017/051066 A1 (DEPAZ ROBERTO [US] ET AL) divulga una

formulazione di un anticorpo anti-IFNAR1 (Anifrolumab) adatto per l'iniezione sottocutanea, tuttavia con un dosaggio fino a 100 mg per iniezione.

3. BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1: Disegno di studio di TULIP-1 e TULIP-2

ACR: Collegio americano di reumatologia; ANA: anticorpi antinucleari; anti-dsDNA: anti-DNA a doppio filamento; anti-Sm: anticorpi anti-Smith; BICLA: Valutazione del lupus composita basata su BILAG; BILAG: Gruppo di valutazione del lupus delle isole britanniche; IFNGS: firma genica di interferone; IV: endovenoso; OCS: corticosteroide orale; PGA: Valutazione complessiva del medico; Q4W: ogni 4 settimane; LES: lupus eritematoso sistemico; SLEDAI-2K: Indice di attività di malattia di LES 2000; SRI(4): Indice di responder di LES. ^a I pazienti eleggibili hanno soddisfatto la classificazione ACR per il LES; ^b I pazienti sono stati stratificati in base allo stato di IFNGS, al punteggio di SLEDAI-2K e al dosaggio di OCS; ^c Per i pazienti con OCS basale di prednisone ≥ 10 mg/giorno o equivalente.

Figura 2: Risultati di efficacia di TULIP-1 e TULIP-2

Risultati di efficacia complessiva per TULIP-1, TULIP-2 e MUSE. BICLA: Valutazione del lupus composita basata su BILAG; BILAG: Gruppo di valutazione del lupus delle isole britanniche; CI: intervallo di confidenza; CLASI: Indice di area e gravità della malattia del lupus eritematoso cutaneo; IFNGS: firma genica dell'interferone; OCS: corticosteroide orale; ISR(4): Indice di responder di LES. I metodi e le

definizioni analitiche differiscono tra le sperimentazioni. A Dati pubblicati espressi come odds ratio; ^bDati non pubblicati in precedenza.

Figura 3: Studio 05, risposte di BICLA nel tempo e tempo alla prima riacutizzazione

La **Figura 3A** mostra la percentuale di pazienti con una risposta di valutazione di lupus composita (BICLA) basata sul gruppo di valutazione di lupus delle isole britanniche (BILAG); le barre verticali indicano gli intervalli di confidenza (CI) al 95%. La **Figura 3B** mostra il tempo alla prima riacutizzazione, con riacutizzazione definita come almeno un nuovo elemento A sull'indice di BILAG 2004 (BILAG-2004) o almeno due nuovi elementi B di BILAG-2004 rispetto alla visita precedente. BILAG-2004 è una valutazione di 97 variabili cliniche e di laboratorio che coprono nove sistemi di organo, con punteggi che variano da A (grave) a E (mai coinvolto) per ciascun sistema di organo. I cerchi neri aperti in questo pannello indicano dati censurati. Il tempo alla prima riacutizzazione è stato valutato con l'uso di un modello di rischi proporzionali di Cox, ma non è stato aggiustato per confronti multipli e da questo risultato non è possibile trarre alcuna deduzione.

Figura 4: Concentrazione media di anifrolumab rispetto all'incidenza di herpes zoster

L'incidenza di Herpes Zoster (%) nei pazienti dello Studio 1013 che hanno ricevuto placebo, 300 mg di anifrolumab IV o 1.000 mg di anifrolumab IV.

Figura 5: Profili di concentrazione sierica di anifrolumab media-tempo

Figura 5A: Studio MI-CP180 in SSc- profili di concentrazione sierica di anifrolumab media-tempo dopo una singola dose IV. I dati rappresentano +/- SD. I dati medi inferiori a LLOQ non vengono tracciati. IV, endovenoso; LLOQ, limite inferiore di quantificazione; MEDI 546, anifrolumab; n, numero di pazienti in un sottogruppo; SSc, sclerosi sistemica. **Figura 5B:** Studio 06 in volontari sani – Profili di concentrazione sierica di anifrolumab media-tempo dopo una singola dose SC e IV. I campioni con tempo di raccolta effettivo deviante dal tempo di raccolta nominale di >10% sono stati esclusi dalla media. IV, endovenoso; N, numero di soggetti; SC, sottocutaneo.

Figura 6: Studio 08 disegno di studio e risultati

Figura 6A: Disegno dello studio per la fase II di anifrolumab SC in pazienti affetti da LES. Lo studio 08 (NCT02962960) ha valutato l'effetto di due dosi di anifrolumab a settimane alterne. **Figura 6B:** Concentrazione sierica media di anifrolumab nel tempo. **Figura 6C:** Neutralizzazione di anifrolumab della firma genica di IFN di tipo I.

Figura 7: Rapporti AUC mediani calcolati (SC/IV)

Figura 7A: Rapporto AUC mediano calcolato (SC/IV) tra le settimane 0-52 per varie dosi SC. Il rapporto AUC mediano calcolato (SC/IV), basato sulla biodisponibilità stimata dallo Studio 06, tra le settimane 0-52, dove la dose sottocutanea è 75 mg (segno +), 90 mg (quadrati vuoti), 105 mg (cerchi), 120 mg (triangoli) o 135 mg (quadrati

pieni). La dose sottocutanea qui viene somministrata una volta ogni 7 giorni (QW); la dose IV viene somministrata una volta ogni 4 settimane (Q4W) a una dose di 300 mg. Sulla base dell'AUC, sia 90 che 105 mg SC QW appaiono simili a 300 mg IV. **Figura 7B:** Rapporto AUC mediano calcolato (SC/IV) per 90 mg e 105 mg SC QW. Il rapporto AUC mediano calcolato (SC/IV), basato sulla biodisponibilità stimata inferiore di ~7% rispetto alla biodisponibilità calcolata dallo Studio 06, tra le settimane 0-52, dove la dose sottocutanea è 90 mg SC QW o 105 mg SC.

Figura 8: Concentrazione di anifrolumab nel tempo a dosi diverse

Figura 8A: Un grafico che mostra le concentrazioni minime (calcolate) di anifrolumab plasmatico in un paziente a cui sono somministrati (i) 105 mg di anifrolumab per via sottocutanea, una volta ogni 7 giorni (linea retta); (ii) 300 mg di anifrolumab per via endovenosa, una volta ogni 4 settimane (linea tratteggiata inferiore); (iii) 1.000 mg di anifrolumab per via endovenosa, una volta ogni 4 settimane (linea tratteggiata superiore). L'area ombreggiata rappresenta l'area compresa tra il 5° e il 95° percentile della dose da 300 mg IV Q4W. **Figura 8B:** Concentrazione minima di anifrolumab nei soggetti con LES con IFNGS elevato. Concentrazioni minime calcolate di anifrolumab nel plasma di pazienti con IFNGS elevato dopo la somministrazione come segue: (i) 300 mg IV Q4W; (ii) 90 mg SC QW; (iii) 105 mg SC QW; (iv) 135 mg SC QW; (v) 1000 mg IV Q4W. SC = sottocutaneo. Sulla base del minimo, 90

e 105 mg SC QW sono stati proiettati avere soppressioni di PD più elevate rispetto a 300 mg IV.

Figura 9: Relazione positiva esposizione-BICLA osservata in TULIP 1 e TULIP 2 in pazienti con IFNGS elevato

Figura 9A: TULIP I, per placebo, 150 mg e 300 mg di anifrolumab. **Figura 9B:** TULIP II, per placebo e 300 mg.

Figura 10: Risposta a dose di BICLA

Figura 10A: Curva dose-risposta, per la probabilità di soddisfare i criteri di risposta di BICLA (nei pazienti con IFNGS elevato) rispetto a C_{ave} di anifrolumab nell'arco di 52 settimane, che mostra la media prevista (linea grigia) e l'intervallo di confidenza (CI) al 95% (area tratteggiata). I pazienti sono raggruppati in base alla dose (150 mg, n = 62; 300 mg, n = 242; e 1.000 mg). **Figura 10B:** PK ed efficacia previste per differenti dosi SC. La probabilità di soddisfare BICLA (nei pazienti con IFNGS elevato) per dosi sottocutanee settimanali a partire da 105 mg e fino a 150 mg. Le ipotesi per la generazione dei dati non includono ritardi/interruzioni di dose.

Figura 11: $C_{troughs}$ successiva all'iniezione nella coscia rispetto all'iniezione nell'addome

$C_{troughs}$ successiva all'iniezione nella coscia ha avuto una tendenza verso il basso rispetto all'iniezione nell'addome. **Figura 11A:** 150 mg SC Q2W. **Figura 11B:** 300 mg SC Q2W.

Figura 12: Previsione dell'esposizione basata sulla biodisponibilità dell'81-87% e sulla modellazione di PK preliminare

Rapporto medio di C_{ave} di Anifrolumab previsto per 90-150 mg SC QW a 300 mg Q4W, sulla base di modellazione di PK preliminare e ipotesi di biodisponibilità. Se è stata ipotizzata una biodisponibilità (F1) dell'81-87%, inizialmente 105 mg sono stati proiettati fornire una C_{ave} paragonabile a quella di 300 mg IV.

Figura 13: C_{ave} di Anifrolumab per 52 settimane in pazienti con IFNGS elevato per differenti dosi SC e IV

Quando la biodisponibilità stimata è stata ridotta a circa il 70% o meno, la C_{ave} mediana della dose sottocutanea da 105 mg QW è scesa al di sotto di 1. **Figura 13A:** 105 mg SC QW. **Figura 13B:** 120 mg SC QW. **Figura 13C:** Sovrapposizione con 1000 mg IV Q4W.

Figura 14: Rapporto mediano di C_{ave} SC QW a 300 mg IV Q4W

La selezione di una dose più elevata di 105 mg, preferibilmente 120 mg o più elevata, ottimizza a risposta ad esposizione minimizzando l'impatto della variabilità dell'inizio della risposta e della biodisponibilità nei pazienti con lupus (ad esempio LES). **Figura 14A:** 81% di biodisponibilità assunta. **Figura 14B:** 70% di biodisponibilità assunta.

Figura 15: Concentrazione media di anifrolumab rispetto all'incidenza di herpes zoster

L'incidenza di Herpes Zoster (%) nei pazienti dello Studio 1013 che hanno ricevuto placebo, 300 mg di anifrolumab IV o 1.000 mg di anifrolumab IV. Una dose SC inferiore a 150 mg QW è desiderabile anche ridurre il rischio di infezione da herpes zoster.

Figura 16: Schema del modello di PK/IPD

Un modello non lineare a effetti misti. Ab, anifrolumab nel compartimento centrale; Ab_p, anifrolumab nel compartimento di tessuto periferico; Ab.R, complesso anifrolumab-IFNAR1; CL_{RES}, clearance da parte del sistema reticoloendoteliale; GS_{IFN,wb}, firma di PD di IFN di tipo I nel sangue intero; IC₅₀, potenza, concentrazione di anifrolumab corrispondente alla metà dell'inibizione massima della produzione della firma di PD; IFN, interferone; I_{max}, entità frazionaria massima dell'inibizione della produzione della firma di PD da parte di anifrolumab; k_{deg}, costante di velocità di degradazione di IFN-αR1; k_{in,wb}, costante di produzione dei geni IFN nel sangue intero; k_{int}, costante di tasso di internalizzazione; k_{off}, costante di velocità di dissociazione; k_{on} costante di velocità di associazione; k_{out}, costante di velocità di eliminazione dei geni di IFN; PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica; Q, clearance intercompartimentale; wb, sangue intero.

Figura 17: Associazione tra lo stato di FNGS a 4 geni allo screening (alto o basso) e IFNGS a 21 geni basale nei dati riuniti dalle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2

21-IFNGS, firma genica dell'interferone farmacodinamica a 21 geni; IFNGS, firma genica dell'interferone; LES, lupus eritematoso sistemico. I punti di dati vengono visualizzati come cambiamento in volte di 21-IFNGS nei pazienti con LES nelle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2 rispetto a 30 controlli sani raggruppati. I numeri visualizzati indicano i valori mediani per ciascun gruppo. Degli 819 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di anifrolumab 300 mg, anifrolumab 150

mg o placebo nelle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2, 25 pazienti (18 pazienti con IFNGS alto e 6 pazienti con IFNGS basso) sono stati mancanti del punteggio basale di 21-IFNGS, quindi solo 794 pazienti sono stati inclusi in questa analisi.

Figura 18: Stato di IFNGS allo screening e punteggio di 21-IFNGS basale per gruppo di età nei dati riuniti da TULIP-1 e TULIP-2

L'associazione negativa tra età ed espressione di IFNGS è stata osservata sia per il test di IFNGS dicotomico allo screening che per il punteggio mediano di 21-IFNGS basale. 21-IFNGS, firma genica dell'interferone farmacodinamica a 21 geni; IFNGS, firma genica di interferone.

Figura 19: Punteggio di 21-IFNGS (cambiamento di volte rispetto ai controlli sani) nei pazienti con IFNGS alto rispetto a pazienti con IFNGS basso in TULIP-1 e TULIP-2

21-IFNGS, firma genica dell'interferone farmacodinamica a 21 geni; IFNGS, firma genica dell'interferone; LES, lupus eritematoso sistemico. Gli assi y rappresentano il cambiamento di volte mediano di 21-IFNGS nei pazienti con LES rispetto a 30 controlli sani raggruppati. Le barre di errore rappresentano la deviazione assoluta mediana. Questa analisi ha incluso 439 pazienti in TULIP-1 e 355 pazienti in TULIP-2 con almeno una misurazione di 21-IFNGS basale o post-basale.

Figura 20: Neutralizzazione mediana di IFNGS a 21 geni mediante quartili di 21-IFNGS basale tra i dati aggregati provenienti

da pazienti con IFNGS elevato trattati con anifrolumab 300 mg in TULIP-1 e TULIP-2

I pazienti nel quartile di 21-IFNGS basale più basso (che hanno avuto un 21-IFNGS basale che è stato più vicino a quello osservato nei pazienti con IFNGS basso), hanno avuto una neutralizzazione di PD inferiore con una variabilità maggiore rispetto ai pazienti nei quartili di 21-IFNGS basale più alti. 21-IFNGS, firma genica dell'interferone farmacodinamica a 21 geni; IFNGS, firma genica dell'interferone; MAD, deviazione assoluta mediana; PD, farmacodinamica; Q, quartile. Questa analisi ha incluso i 291 pazienti con IFNGS elevato trattati con anifrolumab 300 mg da TULIP-1 e TULIP-2 che hanno avuto la misurazione basale di 21-IFNGS. I quartili di 21-IFNGS basale sono stati calcolati sulla base di 794 pazienti (IFNGS alto o IFNGS basso) che hanno ricevuto almeno una dose di anifrolumab 300 mg, anifrolumab 150 mg o placebo nelle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2, che hanno avuto la misurazione di 21-IFNGS basale; poiché questo grafico include solo i pazienti con elevato IFNGS, i numeri in ciascun quartile non sono uguali.

Figura 21: Neutralizzazione di PD osservata di IFNGS di tipo I a 21 geni secondo il sottogruppo di C_{ave} durante la durata del trattamento di 52 settimane in TULIP-2 e TULIP-1

Figura 21A: TULIP-2. **Figura 21A:** TULIP-1. C_{ave} , concentrazione media di anifrolumab nel periodo di trattamento; IFNGS, firma genica dell'interferone; MAD, deviazione assoluta mediana; PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica. La figura include pazienti con

elevato IFNGS con ≥ 1 osservazione quantificabile di PK sierica e ≥ 1 misurazione di PD prima dell'interruzione; misurazioni di PD raccolte dopo la sospensione non sono state incluse.

Figura 22: Neutralizzazione farmacodinamica di 21-IFNGS in pazienti con IFNGS elevato trattati con Anifrolumab 300 mg secondo le caratteristiche della malattia basali

Una neutralizzazione sostanziale e prolungata di PD con anifrolumab 300 mg è stata osservata in modo coerente nei sottogruppi con attività di malattia basale, inclusi i sottogruppi basati sul punteggio di SLEDAI-2K (< 10 rispetto a ≥ 10), dosaggio di glucocorticoidi orali (< 10 rispetto a ≥ 10 mg al giorno⁻¹) e sierologia del lupus (anticorpi anti-dsDNA, C3 e C4). 21-IFNGS, firma genica dell'interferone farmacodinamica a 21 geni; anti-dsDNA, anti-DNA a doppio filamento; C3, complemento 3; C4, complemento 4; GC, glucocorticoide; IFNGS, firma genica dell'interferone; MAD, deviazione assoluta mediana; SLEDAI-2K, Indice di attività della malattia del lupus eritematoso sistemico 2000.

Figura 23: Controllo predittivo visivo del modello di PK/PD per Anifrolumab 150 mg e 300 mg

L'analisi di modellazione di PK/PD ha incluso 646 pazienti con IFNGS elevato dalle sperimentazioni riunite TULIP-1 e TULIP-2 che hanno ricevuto placebo (n=289), anifrolumab 150 mg (n=70) o anifrolumab 300 mg (n=287). Il modello di risposta indiretta PK/PD ha catturato adeguatamente i dati osservati entro l'intervallo di previsione del 95%, come dimostrato dai controlli predittivi visivi. 21-IFNGS, firma

genica dell'interferone farmacodinamica a 21 geni; Obs, osservato; Obs-Med, mediana osservata; PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica; PI, intervallo di previsione. La linea scura mostra la percentuale mediana di neutralizzazione prevista dell'espressione di 21-IFNGS. L'analisi è stata basata su 646 pazienti con elevato IFNGS nel gruppo di analisi di PK/PD (289 nel gruppo placebo, 70 nel gruppo 150 mg e 287 nel gruppo 300 mg).

Figura 24: Valori minimi di concentrazione di anifrolumab alla Settimana 24 previsti dal modello di PK/PD per Anifrolumab 150 mg e 300 mg

La C_{trough} mediana stimata alla Settimana 24 è stata più alta con anifrolumab 300 mg rispetto a anifrolumab 150 mg (15,6 rispetto a 0,2 $\mu\text{g mL}^{-1}$), a causa della non linearità. 21-IFNGS, firma genica dell'interferone di tipo I a 21 geni; PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica. IC_{80} è la concentrazione approssimativa di anifrolumab richiesta per produrre l'80% dell'inibizione massima dell'espressione di 21-IFNGS. Valori previsti basati su 5000 simulazioni del modello di PK/PD a effetti misti non lineare implementato nel software NONMEM (versione 7.3 o successiva).

Figura 25: Grafici diagnostici per il modello di PK/PD

CWRES, residui ponderati condizionali; IFN, interferone; PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica. La linea verde rappresenta la linea di identità nella **Figura 25A** e nella **Figura 25B** e la linea LOESS (smussamento ponderato localmente) nella **Figura 25C** e nella **Figura 25D**.

Figura 26: Tassi di risposta di BICLA e SRI(4) alla settimana 52 mediante quartili di neutralizzazione di PD di 21-IFNGS di tipo I mediani in pazienti con elevato IFNGS di tipo I

Figura 26A: BICLA; Figura 26B: SRI(4). BICLA, valutazione di lupus composita basata sul gruppo di valutazione di lupus delle isole britanniche (BILAG); IFNGS, firma genica di interferone; PD, farmacodinamica; SRI(4), indice di responder di lupus eritematoso sistemico ≥ 4 . L'analisi ha incluso pazienti con elevato IFNGS con valutazione di PD al e almeno una post-basale prima dell'interruzione, che hanno ricevuto anifrolumab 150 mg o 300 mg (n=341) o placebo (n=280) nelle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2. Sono state escluse le misurazioni di PD raccolte dopo l'interruzione.

Figura 27: Tasso di risposta di BICLA in tutti i pazienti secondo i quartili di 21-IFNGS basali in TULIP-1 e TULIP-2

Le risposte di BICLA sono state più elevate con anifrolumab 300 mg rispetto al placebo in tutti i quartili del punteggio di 21-IFNGS basale in TULIP-1 e TULIP-2. 21-IFNGS, firma genica di interferone farmacodinamica a 21 geni; BICLA, valutazione composita del lupus basata sul gruppo di valutazione di lupus delle isole britanniche (BILAG). Degli 819 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di anifrolumab 300 mg, anifrolumab 150 mg o placebo nelle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2, 25 pazienti (18 pazienti con IFNGS alto e 7 pazienti con IFNGS basso) sono stati mancanti del punteggio basale di 21-IFNGS, quindi solo

794 pazienti sono stati inclusi in questa analisi. I quartili di 21-IFNGS basali sono stati calcolati sulla base della stessa popolazione.

Figura 28: 21 Geni inducibili dall'interferone- $\alpha\beta$ che costituiscono la firma genica farmacodinamica di interferone a 21 geni

Figura 29: Firma genica di interferone (IFNGS)

Esiste un confine chiaro tra i pazienti affetti da LES positivi e negativi ai test diagnostici. **Figura 29A:** Firma di cambiamento di volte (RQ). **Figura 29B:** Distribuzione dei punteggi di trascritto per ciascun paziente con LES. Il risultato del test è un punteggio che viene confrontato con un taglio prestabilito che classifica i pazienti in 2 gruppi con livelli bassi o alti di espressione genica inducibile da IFN. **Figura 29C:** Un'elevata firma genica di IFN di tipo I è associata ad un'attività aumentata di malattia e all'uso di steroidi nel LES.

Figura 30: Neutralizzazione di IFNGS

Figura 30A: Studio CP152 del trattamento di sifalimumab in pazienti con SLE. **Figura 30B:** Cambiamento in IFNGS di tipo I in pazienti con IFNGS basale elevato. IFNGS: firma genica di interferone; MAD, deviazione assoluta mediana.

Figura 31: Distribuzione di IFNGS nella malattia mediata da IFN di tipo I

Figura 31A: Distribuzione di IFNGS in pazienti affetti da LES, LN e sindrome di Sjogren. LN: nefrite lupica; LES: Lupus eritematoso sistemico; HD: donatore sano. **Figura 31B:** Analisi di microarray del

sangue intero e della pelle da pazienti nello studio MI-CP180. Il punteggio di IFN è definito come il cambiamento di volte mediano (FC) di 5 geni inducibili da IFN di tipo I, che sono stati tra i geni regolati in modo differenzialmente più elevato nei pazienti con sclerodermia rispetto al controllo sano. Il punteggio basale (giorno 0) è stato utilizzato per determinare se un paziente è stato positivo o negativo alla firma di IFN. I 5 geni sono un sottoinsieme dell'insieme di 21 geni utilizzato per misurare la PD nel LES.

Figura 32: Firme geniche basali utilizzando IFNGS a 5 geni

Figura 32A: Punteggi di firma di gene inducibile da IFN di tipo I nel sangue intero (WB). **Figura 32B:** Punteggi di firma genica inducibile da IFN di tipo I nella pelle. Punteggio a 5 geni: (IFI27, RSAD2, IFI44L, IFI44, IFI6).

Figura 33: Anifrolumab in SSc: Di segno di studio di fase I

Studio multicentrico, in aperto, con incremento della dose; 34 pazienti provenienti da 7 siti statunitensi (NCT00930683).

Figura 34: Il punteggio di IFN di tipo I basale è correlato all'attività della malattia nei pazienti con sclerodermia

Figura 34A: Confronto della distribuzione di firme a 5 geni in SSc e LES al livello basale. **Figura 34B:** L'IFNGS nella periferia correla con IFNGS nel tessuto malato. L'RNA è stato isolato dal WB e dalla pelle al livello basale e il punteggio di IFN è stato determinato calcolando il cambiamento di volte mediano (FC) di 5 geni inducibili da IFN (IFI27, IFI6, IFI44, IFI44L e RSAD2). È stata valutata la correlazione tra la

periferia e il tessuto malato. **Figura 34C:** L'IFNGS basale correla con il punteggio di attività della malattia (punteggio di mRTSS). L'RNA è stato isolato dal WB e dalla pelle al livello basale ed è stato misurato il punteggio di IFN. Il punteggio totale cutaneo di Rodnan modificato (mRTSS), una valutazione dell'attività di malattia in SSc, è stato determinato da un medico. (A) Viene mostrata la correlazione tra il punteggio di IFN e mRTSS in tutti i pazienti. (B) I punteggi di mRTSS nei pazienti IFN (+) rispetto a quelli IFN (-) rivelano un aumento significativo dell'attività della malattia tra i pazienti con firma di IFN (+). I pazienti sono stati determinati essere firma (+) sulla base di un cutoff del punteggio di IFN ≥ 3 nel WB e del punteggio di IFN ≥ 2 nella pelle.

Figura 35: Neutralizzazione dose-dipendente del punteggio di IFN (5 geni) nel WB e nella pelle di pazienti con sclerodermia con firma positiva.

Ai pazienti è stata data una singola somministrazione di anifrolumab a più livelli di dose. La % di neutralizzazione è stata calcolata rispetto al punteggio di IFN basale.

Figura 36: Effetti del trattamento di anifrolumab nei pazienti con SSc.

Ai pazienti è stata data una singola somministrazione di anifrolumab a più livelli di dose.

Figura 37: Sperimentazione di fase Ib di sifalimumab, un anticorpo monoclonale anti-IFN- α in pazienti con DM e PM

Sommario di protocollo per lo studio MI-CP151. DM, dermatomiosite; IFN, interferone; IFNGS, firma genica di interferone; IV, endovenoso; PM, polimiosite; Q2W, ogni 2 settimane; R, randomizzazione. ^aValutato con i criteri di Bohan e Peter 1975². ^bRappresenta quando è stata eseguita la misurazione farmacodinamica di IFNGS.

Figura 38: IFNGS in pazienti con miosite (Studio MI-CP151)

Sono stati determinati i valori basali della firma genica di IFN di tipo I (punteggio di 13 geni) per i pazienti con DM e PM nei muscoli e nel sangue, rivelando un punteggio di IFNGS elevato nel sangue intero e nei muscoli sia dei pazienti con DM che con PM.

Figura 39: Neutralizzazione di IFNGS in pazienti con miosite (Studio MI-CP151)

Modulazione di bersaglio da parte di sifalimumab della firma genica di IFN di tipo I nel sangue e nei muscoli di pazienti con DM (**Figura 39A**) o PM (**Figura 39A**) nello studio MI-CP151.

Figura 40: La modulazione di bersaglio della firma genica di IFN di tipo I nel sangue mostra una tendenza correlata con l'attività della malattia nei pazienti con DM e PM (Studio MI-CP151)

Figura 40A: Curve di neutralizzazione di bersaglio stratificate che rappresentano la proporzione di pazienti con DM o PM trattati con sifalimumab che dimostrano la soppressione della firma genica di IFN di tipo I al giorno 98 al valore soglia fornito sull'asse x. I pazienti che hanno presentato un miglioramento di almeno il 15% nel punteggio di MMT8 al

giorno 98 (rispetto al giorno 0) sono rappresentati dalle linee arancioni, mentre i pazienti che non lo hanno fatto sono rappresentati dalle linee blu. Tutti i pazienti positivi alla firma di IFN di tipo I (27) sono trattati con pre-dosaggio di sifalimumab. **Figura 40B:** La soppressione di bersaglio della firma genica di IFN di tipo I è correlata alla soppressione di importanti eventi di segnalazione nel tessuto muscolare.

Figura 41: L'inibizione di IFN α riduce l'infiltrazione di cellule immunitarie nel muscolo di miosite (DM e PM) (Studio

Sifalimumab riduce l'infiltrazione di cellule immunitarie nel tessuto muscolare di miosite dei pazienti con DM e PM.

Figura 42: Sifalimumab migliora la forza muscolare a dosi farmacologicamente attive

Le dosi includono 1 mg/kg, 3 mg/kg e 10 mg/kg. Gruppi di sifalimumab: 6 mesi con 14 dosi (Q2W). Gruppo placebo: dosato per 3 mesi, poi passato a sifalimumab per 3 mesi.

Figura 43: Confronto dell'effetto di neutralizzazione di FNGS di anifrolumab e sifalimumab

Sifalimumab e anifrolumab sono stati entrambi testati in una sperimentazione clinica di fase II in LES (NCT01283139 e Studio 1013, rispettivamente, **Tabella 6-1: Studi clinici**). Entrambe le terapie hanno avuto risultati positivi e hanno neutralizzato l'IFNGS di tipo I, con la dimensione di effetto essendo maggiore per anifrolumab.

Figura 44: Dispositivo di erogazione

Protocollo di studio di Fase III (**Figura 44A**). Anifrolumab viene somministrato tramite un dispositivo di iniezione [1] [9] come una siringa preriempita (PFS) (**Figura 44B**) o un autoiniettore (**Figura 44C**).

Figura 45: Autoiniettore

L'autoiniettore per la somministrazione di anifrolumab della sua variante funzionale in vista esplosa (**Figura 45A**), assemblato (**Figura 45B**) e riempito con la sostanza farmaceutica (**Figura 45C**).

Figura 46: Siringa preriempita accessoriata

La siringa preriempita accessoriata (APFS) per anifrolumab o la sua variante funzionale. Il tubo primario è mostrato in forma assemblata (**Figura 46A**) e in vista esplosa (**Figura 46B**). L'APFS con i suoi componenti aggiuntivi è mostrato in forma assemblata (**Figura 46C**) e in vista esplosa (**Figura 46D**).

Figura 47: Confezionamento per il dispositivo di erogazione

Figura 48. Allineamento di catena pesante di anifrolumab

Figura 49. Allineamento di catena leggera di anifrolumab

4. DESCRIZIONE DETTAGLIATA

4.1. Dose unitaria sottocutanea

La presente invenzione riguarda una dose unitaria (dose unitaria farmaceutica, forma di dose unitaria o forma di dose unitaria farmaceutica) per la somministrazione sottocutanea comprendente >105 mg (cioè più di 105 mg) e <150 mg (cioè meno di 150 mg) di anifrolumab o un sua variante funzionale. La dose unitaria può essere confezionata o

formulata come dose unitaria, vale a dire per la somministrazione in un unico passaggio di somministrazione a un soggetto.

La presente invenzione riguarda una dose unitaria (dose unitaria farmaceutica, forma di dose unitaria o forma di dose unitaria farmaceutica) per la somministrazione sottocutanea comprendente >105 mg (cioè più di 105 mg) e <150 mg (cioè meno di 150 mg) di un inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può essere confezionata o formulata come dose unitaria, vale a dire per la somministrazione in un unico passaggio di somministrazione a un soggetto.

La dose unitaria può comprendere ≤ 135 mg (cioè 135 mg o meno) dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può comprendere circa 120 mg dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può comprendere 120 mg dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può consistere essenzialmente in >105 mg e <150 mg dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può consistere essenzialmente in ≤ 135 mg dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può consistere essenzialmente in circa 120 mg dell'inibitore di IFNAR1. La concentrazione dell'inibitore di IFNAR1 nella dose unitaria può essere di circa 150 mg/ml. Il volume della dose unitaria può essere inferiore a 1 ml. La dose o dose unitaria può avere un volume compreso tra 0,5 e 1 ml. La concentrazione della dose unitaria può essere di circa 0,8 ml. Il volume della dose unitaria può essere 0,8 ml. La dose unitaria può comprendere una formulazione da 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La dose unitaria può comprendere

una formulazione da 150 a 200 mg/ml dell'inibitore di IFNAR1, da 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La dose unitaria comprende una formulazione di istidina-HCl 25 mM, trealosio 130 mM e polisorbato 80 allo 0,05% in p/v. La formulazione può avere un pH di circa 5,9.

La dose unitaria può comprendere ≤ 135 mg (cioè 135 mg o meno) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria può comprendere circa 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria può comprendere 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria può consistere essenzialmente in >105 mg e <150 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria può consistere essenzialmente in ≤ 135 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria può consistere essenzialmente in circa 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La concentrazione di anifrolumab o della sua variante funzionale nella dose unitaria può essere di circa 150 mg/ml. Il volume della dose unitaria può essere inferiore a 1 ml. La dose o dose unitaria può avere un volume compreso tra 0,5 e 1 ml. La concentrazione della dose unitaria può essere di circa 0,8 ml. Il volume della dose unitaria può essere 0,8 ml. La dose unitaria può comprendere una formulazione da 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La dose unitaria può comprendere una formulazione da 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da 25 a 150 mM di un sale di lisina e un

eccipiente non carico. La dose unitaria comprende una formulazione di istidina-HCl 25 mM, trealosio 130 mM e polisorbato 80 allo 0,05% in p/v. La formulazione può avere un pH di circa 5,9.

4.2. Metodo per il trattamento di una malattia mediata da IFN di tipo I

Qualsiasi riferimento nella descrizione a metodi di trattamento si riferisce ai composti, alle composizioni farmaceutiche e ai medicinali della presente invenzione per l'uso in un metodo per il trattamento del corpo umano mediante terapia.

L'invenzione riguarda anche un metodo per il trattamento di una malattia mediata da interferone (IFN) di tipo I in un soggetto, il metodo di trattamento comprendendo la somministrazione per via sottocutanea della dose unitaria dell'invenzione a un soggetto avente una malattia mediata da interferone (IFN) di tipo I. L'invenzione riguarda anche un metodo per il trattamento di una malattia mediata da IFN di tipo I in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di un inibitore di IFNAR1, in cui la dose è >105 mg e <150 mg. L'invenzione riguarda anche un metodo per il trattamento di una malattia mediata da IFN di tipo I in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di anifrolumab o di una sua variante funzionale, in cui la dose è >105 mg e <150 mg.

L'invenzione riguarda anche un metodo per il trattamento di una malattia mediata da IFN di tipo I in un soggetto, il metodo comprendendo

la somministrazione per via sottocutanea di una dose di un inibitore di IFNAR1, in cui la somministrazione della dose ogni settimana fornisce una concentrazione plasmatica nel soggetto che è almeno equivalente alla concentrazione plasmatica fornita da una somministrazione endovenosa di 300 mg dell'inibitore di IFNAR1 ogni 4 settimane. La somministrazione della dose ogni settimana può fornire una concentrazione plasmatica nel soggetto che è superiore alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 300 mg dell'inibitore di IFNAR1 ogni 4 settimane. La somministrazione della dose ogni settimana può fornire una concentrazione plasmatica nel soggetto che è almeno equivalente alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 400 mg dell'inibitore di IFNAR1 ogni 4 settimane. La dose può essere somministrata in un singolo passaggio di somministrazione. La dose somministrata al soggetto può essere <150 mg (cioè inferiore a 150 mg) dell'inibitore di IFNAR1. La dose somministrata al soggetto può essere > 105 mg (cioè superiore a 105 mg) dell'inibitore di IFNAR1. La dose somministrata al soggetto può essere ≤ 135 mg (cioè 135 mg o meno) dell'inibitore di IFNAR1. La dose somministrata al soggetto può essere circa 120 mg dell'inibitore di IFNAR1.

L'invenzione riguarda anche un metodo per il trattamento di una malattia mediata da IFN di tipo I in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di anifrolumab o di una sua variante funzionale, in cui la somministrazione della dose ogni

settimana fornisce una concentrazione plasmatica nel soggetto che è almeno equivalente alla concentrazione plasmatica fornita da una somministrazione endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. La somministrazione della dose ogni settimana può fornire una concentrazione plasmatica nel soggetto che è superiore alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. La somministrazione della dose ogni settimana può fornire una concentrazione plasmatica nel soggetto che è almeno equivalente alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 400 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. La dose può essere somministrata in un singolo passaggio di somministrazione. La dose somministrata al soggetto può essere <150 mg (cioè inferiore a 150 mg) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose somministrata al soggetto può essere > 105 mg (cioè superiore a 105 mg) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose somministrata al soggetto può essere ≤135 mg (cioè 135 mg o meno) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose somministrata al soggetto può essere circa 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale.

La malattia mediata da IFN di tipo I può essere lupus. La malattia mediata da IFN di tipo I può essere lupus eritematoso sistemico (LES). La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire un miglioramento del tasso di risposta della valutazione del lupus composita

basata su BILAG (BICLA) del paziente rispetto al livello basale. La somministrazione della dose o della dose unitaria può far sì che il soggetto abbia una risposta di BICLA, dove una risposta di BICLA è definita come (1) almeno un grado di miglioramento nei punteggi di BILAG basali in tutti i sistemi del corpo con attività della malattia moderata o grave all'ingresso (ad esempio, tutti i punteggi A (malattia grave) che ricadono su B (moderata), C (lieve) o D (nessuna attività) e tutti i punteggi B che ricadono su C o D); (2) nessun nuovo punteggio di BILAG A o più di un nuovo punteggio di BILAG B; (3) nessun peggioramento del punteggio di SLEDAI totale rispetto al livello basale; (4) nessun peggioramento significativo ($\leq 10\%$) nella valutazione globale dei medici; e (5) nessun fallimento terapeutico (inizio di un trattamento non previsto dal protocollo). La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire un miglioramento del punteggio dell'indice di Responder di lupus eritematoso sistemico (SRI)⁴ del paziente rispetto al livello basale. Un soggetto raggiunge l'SRI(4) se vengono soddisfatti tutti i seguenti criteri: 1. riduzione rispetto al livello basale di ≥ 4 punti nello SLEDAI-2K; 2. nessun nuovo sistema d'organo affetto come definito da 1 o più BILAG-2004 A o 2 o più; 3. Voci di BILAG-2004 B rispetto al livello basale utilizzando BILAG-2004; 4. nessun peggioramento rispetto al livello basale dell'attività della malattia lupica del soggetto definito da un aumento $\geq 0,30$ punti su una PGA VAS a 3 punti. Il lupus comprende LES, nefrite lupica e lupus eritematoso cutaneo (LEC).

Il metodo di trattamento può ridurre l'attività della malattia di LES nel soggetto. La riduzione dell'attività della malattia di LES nel soggetto può comprendere a) una risposta di valutazione di lupus composita basata su BILAG (BICLA) nel soggetto, b) una risposta di SRI(4) nel soggetto e/o la riduzione del punteggio di area e indice di gravità della malattia di lupus eritematoso cutaneo del soggetto (CLASI) rispetto al punteggio di CLASI del soggetto prima del trattamento.

La malattia mediata da IFN di tipo I può essere una malattia autoimmune. La malattia mediata da IFN di tipo I può essere miosite. La malattia mediata da IFN di tipo I può essere sindrome di Sjogren. La malattia mediata da IFN di tipo I può essere sclerodermia.

Una malattia mediata da IFN di tipo I può essere definita come una malattia in cui il paziente ha un IFNGS elevato rispetto a un donatore sano. L'IFNGS elevato possono essere nel sangue intero del paziente e/o nel tessuto malato (ad esempio muscolo e/o pelle). L'IFNGS elevato può essere misurato come punteggio a 4 geni, 5 geni o 21 geni.

4.3. Dosi

Una dose unitaria (riferita anche come forma di dose unitaria, dose unitaria farmaceutica o forma di dose unitaria farmaceutica) è una dose formata da una singola unità. Una dose unitaria (forma di dose unitaria) è adatta per la somministrazione a un soggetto in un singolo passaggio di somministrazione. Una dose unitaria (forma di dose unitaria) può essere confezionata in un contenitore singolo, ad esempio una siringa preriempita monouso o un autoiniettore. Le dosi unitarie offrono il

vantaggio di poter essere ordinate, confezionate, maneggiate e somministrate come singole unità di dose contenenti una quantità predeterminata di un farmaco. Le dosi unitarie diminuiscono gli errori di somministrazione e riducono gli sprechi.

In un altro aspetto la presente invenzione riguarda una dose unitaria (dose unitaria farmaceutica, forma di dose unitaria o forma di dose unitaria farmaceutica) per la somministrazione sottocutanea comprendente >105 mg (cioè più di 105 mg) e <150 mg (cioè meno di 150 mg) di un inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può comprendere da 105 a 149 mg di un inibitore di IFNAR.

In un altro aspetto la presente invenzione riguarda una dose unitaria (dose unitaria farmaceutica, forma di dose unitaria o forma di dose unitaria farmaceutica) per la somministrazione sottocutanea comprendente >105 mg (cioè più di 105 mg) e <150 mg (cioè meno di 150 mg) di anifrolumab o un sua variante funzionale.

La dose unitaria può comprendere ≤ 135 mg (cioè 135 mg o meno) dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può comprendere da 105 mg a 135 mg dell'inibitore di IFNAR. La dose unitaria può comprendere circa 120 mg dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può comprendere 120 mg dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può consistere essenzialmente in >105 mg e <150 mg dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può consistere essenzialmente in ≤ 135 mg dell'inibitore di IFNAR1. La dose unitaria può consistere essenzialmente in circa 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La concentrazione

dell'inibitore di IFNAR1 nella dose unitaria può essere di circa 150 mg/ml. Il volume della dose unitaria può essere 1 ml o meno. La dose o dose unitaria può avere un volume compreso tra 0,5 e 1 ml. La concentrazione della dose unitaria può essere di circa 0,8 ml. Il volume della dose unitaria può essere 0,8 ml. La dose unitaria può comprendere una formulazione da 150 a 200 mg/ml dell'inibitore di IFNAR1, da 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La dose unitaria può comprendere una formulazione da 150 a 200 mg/ml dell'inibitore di IFNAR1, da 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La dose unitaria comprende una formulazione di istidina-HCl 25 mM, trealosio 130 mM e polisorbato 80 allo 0,05% in p/v. La formulazione può avere un pH di circa 5,9.

In un altro aspetto l'invenzione riguarda un metodo per trattare il lupus (ad esempio LES) in un soggetto, il metodo di trattamento comprendendo la somministrazione per via sottocutanea della dose unitaria dell'invenzione a un soggetto affetto da lupus (ad esempio LES). In un altro aspetto l'invenzione riguarda un metodo per trattare un lupus (ad esempio LES) in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di anifrolumab o di una sua variante funzionale, in cui la dose è >105 mg e <150 mg. In un altro aspetto l'invenzione riguarda un metodo per trattare un lupus (ad esempio LES) in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di anifrolumab o di

una sua variante funzionale, in cui la dose è compresa tra 105 mg e 149 mg.

In un altro aspetto l'invenzione riguarda un metodo per trattare il lupus (ad esempio LES) in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di un inibitore di IFNAR1, in cui la somministrazione della dose ogni settimana fornisce una concentrazione plasmatica nel soggetto che è almeno equivalente alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 300 mg dell'inibitore di IFNAR1 ogni 4 settimane. La somministrazione della dose ogni settimana può fornire una concentrazione plasmatica nel soggetto che è superiore alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. La somministrazione della dose ogni settimana può fornire una concentrazione plasmatica nel soggetto che è almeno equivalente alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 400 mg dell'inibitore di IFNAR1 ogni 4 settimane. La dose può essere somministrata in un singolo passaggio di somministrazione. La dose somministrata al soggetto può essere <150 mg (cioè inferiore a 150 mg) dell'inibitore di IFNAR1. La dose somministrata al soggetto può essere > 105 mg (cioè superiore a 105 mg) dell'inibitore di IFNAR1. La dose somministrata al soggetto può essere ≤ 135 mg (cioè 135 mg o meno) dell'inibitore di IFNAR1. La dose somministrata al soggetto può essere

da 105 mg a 135 mg dell'inibitore di IFNAR1. La dose somministrata al soggetto può essere circa 120 mg dell'inibitore di IFNAR1.

In un altro aspetto l'invenzione riguarda un metodo per trattare il lupus (ad esempio LES) in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di anifrolumab o di una sua variante funzionale, in cui la somministrazione della dose ogni settimana fornisce una concentrazione plasmatica nel soggetto che è almeno equivalente alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. La somministrazione della dose ogni settimana può fornire una concentrazione plasmatica nel soggetto che è superiore alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. La somministrazione della dose ogni settimana può fornire una concentrazione plasmatica nel soggetto che è almeno equivalente alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 400 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. La dose può essere somministrata in un singolo passaggio di somministrazione. La dose somministrata al soggetto può essere <150 mg (cioè inferiore a 150 mg) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose somministrata al soggetto può essere > 105 mg (cioè superiore a 105 mg) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose somministrata al soggetto può essere da 105 mg a 149 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose

somministrata al soggetto può essere da 105 mg a 135 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose somministrata al soggetto può essere circa 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale.

I metodi dell'invenzione possono comprendere la somministrazione della dose o della dose unitaria ad intervalli di 6-8 giorni. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana (QW). La dose o dose unitaria può essere 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale, in cui il metodo comprende la somministrazione della dose in un singolo passaggio di somministrazione una volta alla settimana (QW). In altre parole, il metodo comprende la somministrazione di 120 mg QW di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno circa 4 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno circa 8 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno circa 12 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno circa 16 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno circa 20 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno circa 24 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno circa 28 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno circa 32 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata

una volta alla settimana per circa 8 settimane. La dose o la dose unitaria può avere un volume che ne consenta un'erogazione adeguata in un singolo passaggio di somministrazione sottocutanea. La dose o dose unitaria può avere un volume compreso tra 0,5 e 1 ml. La dose o dose unitaria può avere un volume inferiore a 1 ml. La dose o dose unitaria può avere un volume di circa 0,8 ml.

La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire nel paziente una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale $\geq 10 \mu\text{g}$ (cioè $10 \mu\text{g}$ o più) di anifrolumab o della sua variante funzionale per ml di plasma (cioè una concentrazione plasmatica $\geq 10 \mu\text{g/ml}$). La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di circa 10-100 $\mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di 20-80 $\mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di 30-70 $\mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ (cioè $20 \mu\text{g/ml}$ o più). La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto $\geq 30 \mu\text{g/ml}$ (cioè $30 \mu\text{g/ml}$ o più). La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire una concentrazione minima di

anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto $\geq 40 \mu\text{g/ml}$ (cioè $40 \mu\text{g/ml}$ o più). La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $20\text{-}100 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di circa $30\text{-}80 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $40\text{-}70 \mu\text{g/ml}$.

La dose o dose unitaria può fornire un effetto terapeutico nel soggetto che è almeno equivalente a un effetto terapeutico fornito dalla somministrazione di una dose endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale somministrata una volta ogni (Q4W). La dose o la dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto che è maggiore di una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale fornita dalla somministrazione di una dose endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale una volta ogni 4 settimane (Q4W).

I metodi dell'invenzione possono comprendere la somministrazione della dose o della dose unitaria ad intervalli di 6-8 giorni. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana (QW). La dose o dose unitaria può essere 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale, in cui il metodo comprende

la somministrazione della dose in un singolo passaggio di somministrazione una volta alla settimana (QW). In altre parole, il metodo comprende la somministrazione di 120 mg QW di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno 4 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno 8 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno 12 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno 16 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno 20 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno 24 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno 28 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per almeno 32 settimane. La dose o dose unitaria può essere somministrata una volta alla settimana per circa 8 settimane. La dose o la dose unitaria può avere un volume che ne consenta un'erogazione adeguata in un singolo passaggio di somministrazione sottocutanea. La dose o dose unitaria può avere un volume compreso tra 0,5 e 1 ml. La dose o dose unitaria può avere un volume inferiore a 1 ml. La dose o dose unitaria può avere un volume di circa 0,8 ml.

La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire nel paziente una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua

variante funzionale $\geq 10 \mu\text{g}$ (cioè $10 \mu\text{g}$ o più) di anifrolumab o della sua variante funzionale per ml di plasma (cioè una concentrazione plasmatica $\geq 10 \mu\text{g/ml}$). La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $10\text{-}100 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $20\text{-}80 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $30\text{-}70 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ (cioè $20 \mu\text{g/ml}$ o più). La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto $\geq 30 \mu\text{g/ml}$ (cioè $30 \mu\text{g/ml}$ o più). La somministrazione della dose o della dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto $\geq 40 \mu\text{g/ml}$ (cioè $40 \mu\text{g/ml}$ o più). La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $20\text{-}100 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di circa $30\text{-}80 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della dose o dose unitaria può fornire una

concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di 40-70 µg/ml.

La dose o dose unitaria può fornire un effetto terapeutico nel soggetto che è almeno equivalente a un effetto terapeutico fornito dalla somministrazione di una dose endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale somministrata una volta ogni (Q4W). La dose o la dose unitaria può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto che è maggiore di una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale fornita dalla somministrazione di una dose endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale una volta ogni 4 settimane (Q4W).

La dose o dose unitaria può essere 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.

4.4. Il soggetto

Il soggetto può essere un soggetto umano. Il soggetto può essere un adulto. Il soggetto può avere il lupus. Il soggetto può avere il LES. Il soggetto può avere il LES attivo. Il soggetto può avere il LES da moderato a grave. Il soggetto può avere nefrite da lupus (LN). Il soggetto

può avere il LEC. Il soggetto può avere la miosite. Il soggetto può avere la sclerodermia. Il soggetto può avere la sindrome di Sjogren.

Il soggetto può essere un paziente con una firma genica IFN di tipo I elevata. Il soggetto può essere un paziente con un test elevato della firma genica stimolata dall'interferone di tipo I (IFNGS) prima della somministrazione con la dose o la dose unitaria. L'IFNGS può essere una firma a 21 geni. L'IFNGS può essere una firma a 4 geni. L'IFNGS può essere una firma a 5 geni. Il soggetto può avere livelli elevati di espressione dei geni IF127, IFI44, IFI44L e RSAD2 nel sangue intero. Il soggetto può avere livelli elevati di espressione dei geni IF127, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6 nel sangue intero. Il metodo può comprendere l'identificazione del soggetto come paziente con test di IFNGS elevato prima del trattamento con la dose o la dose unitaria. Il metodo può comprendere la misurazione dell'espressione dei geni IF127, IFI44, IFI44L e RSAD2 nel sangue intero del soggetto. Il metodo può comprendere la misurazione dell'espressione dei geni IF127, IFI44, IFI44L e RSAD2 nel sangue intero del soggetto. Il metodo può comprendere la misurazione dell'espressione dei geni IF127, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6 nel sangue intero del soggetto mediante RT-PCR. L'espressione genica può essere misurata in un campione isolato dal soggetto. La misurazione può comprendere un passaggio di misurazione fisica.

Il soggetto può avere un punteggio di 21-IFNGS pari a circa 13 al livello basale (ovvero prima del trattamento con la dose). Il soggetto

può avere un punteggio di 21-IFNGS di circa 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 al livello basale (ovvero prima del trattamento con la dose). Il soggetto può avere un punteggio di 21-IFNGS pari a circa 13,1 al livello basale (ovvero prima del trattamento con la dose).

4.5. Composizione farmaceutica

In un altro aspetto l'invenzione riguarda una composizione farmaceutica per l'uso nel trattamento del LES in un suo soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea della composizione farmaceutica a un soggetto, in cui la composizione farmaceutica comprende la dose unitaria dell'invenzione.

In un altro aspetto l'invenzione riguarda una composizione farmaceutica per l'uso in un metodo per trattare una malattia mediata da IFN di tipo I in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea della composizione farmaceutica a un soggetto, in cui la composizione farmaceutica comprende la dose unitaria dell'invenzione.

In un altro aspetto l'invenzione riguarda una composizione farmaceutica per l'uso in un metodo per trattare una malattia mediata da IFN di tipo I in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea della composizione farmaceutica a un soggetto, in cui la composizione farmaceutica comprende una dose di anifrolumab o di una sua variante funzionale, in cui la dose è >105 mg e <150 mg. La dose di anifrolumab o della sua variante funzionale può essere una dose unitaria (forma di dose unitaria, forma di dose unitaria farmaceutica, dose

unitaria farmaceutica). Le varianti funzionali di anifrolumab includono frammenti leganti l'antigene di anifrolumab e derivati anticorpali e immunoglobulinici di anifrolumab.

In un altro aspetto l'invenzione riguarda una composizione farmaceutica per l'uso in un metodo per trattare una malattia mediata da IFN di tipo I in un soggetto, il metodo comprendendo la somministrazione per via sottocutanea della composizione farmaceutica a un soggetto, in cui la composizione farmaceutica comprende una dose di anifrolumab o di una sua variante funzionale, in cui la somministrazione della composizione farmaceutica ogni settimana fornisce una concentrazione plasmatica nel soggetto che è almeno equivalente alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. La somministrazione della dose ogni settimana può fornire una concentrazione plasmatica nel soggetto che è circa equivalente alla concentrazione plasmatica fornita dalla somministrazione endovenosa di 400 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. La dose può essere <150 mg (cioè inferiore a 150 mg) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose può essere > 105 mg (cioè superiore a 105 mg) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose può essere ≤ 135 mg (cioè 135 mg o meno) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose può essere circa 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose può essere 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale.

La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire nel paziente una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale $\geq 10 \mu\text{g}$ (cioè $10 \mu\text{g}$ o più) di anifrolumab o della sua variante funzionale per ml di plasma (cioè una concentrazione plasmatica $\geq 10 \mu\text{g/ml}$). La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $10\text{-}100 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $20\text{-}80 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire una concentrazione plasmatica di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $30\text{-}70 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ (cioè $20 \mu\text{g/ml}$ o più). La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto $\geq 30 \mu\text{g/ml}$ (cioè $30 \mu\text{g/ml}$ o più). La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto $\geq 40 \mu\text{g/ml}$ (cioè $40 \mu\text{g/ml}$ o più). La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di $20\text{-}100 \mu\text{g/ml}$. La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o

della sua variante funzionale nel soggetto di 30-80 µg/ml. La somministrazione della composizione farmaceutica può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto di 40-70 µg/ml.

La composizione farmaceutica può fornire un effetto terapeutico nel soggetto che è almeno equivalente a un effetto terapeutico fornito dalla somministrazione di una dose endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale somministrata una volta ogni (Q4W). La composizione farmaceutica può fornire una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale nel soggetto che è maggiore di una concentrazione minima di anifrolumab o della sua variante funzionale fornita dalla somministrazione di una dose endovenosa di 300 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale una volta ogni 4 settimane (Q4W). L'anifrolumab o la sua variante funzionale possono essere compresi all'interno di una composizione farmaceutica. La composizione farmaceutica può comprendere da circa 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La composizione farmaceutica può comprendere 150 mg/mL di anifrolumab o della sua variante funzionale. La composizione farmaceutica può comprendere lisina HCl 50 mM. La composizione farmaceutica può comprendere trealosio diidrato 130 mM. La composizione farmaceutica può comprendere polisorbato 80 allo 0,05%. La composizione farmaceutica può comprendere istidina/istidina HCl 25 mM. La composizione

farmaceutica può comprendere anifrolumab o la sua variante funzionale 150 mg/mL, lisina HCl 50 mM, trealosio diidrato 130 mM, polisorbato 80 allo 0,05% e istidina/istidina HCl 25 mM.

4.6. Formulazione

L'inibitore di IFNAR1 può essere compreso all'interno di una composizione farmaceutica. La composizione farmaceutica può comprendere da circa 150 a 200 mg/ml dell'inibitore di IFNAR1, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La composizione farmaceutica può comprendere 150 mg/mL di anifrolumab o della sua variante funzionale. La composizione farmaceutica può comprendere lisina HCl 50 mM. La composizione farmaceutica può comprendere trealosio diidrato 130 mM. La composizione farmaceutica può comprendere polisorbato 80 allo 0,05%. La composizione farmaceutica può comprendere istidina/istidina HCl 25 mM. La composizione farmaceutica può comprendere l'inibitore di IFNAR1 150 mg/mL, lisina HCl 50 mM, trealosio diidrato 130 mM, polisorbato 80 allo 0,05% e istidina/istidina HCl 25 mM.

L'anifrolumab o la sua variante funzionale possono essere compresi all'interno di una composizione farmaceutica. La composizione farmaceutica può comprendere da circa 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La composizione farmaceutica può comprendere 150 mg/mL di anifrolumab o della sua variante funzionale. La composizione farmaceutica può comprendere lisina HCl 50 mM. La

composizione farmaceutica può comprendere trealosio diidrato 130 mM. La composizione farmaceutica può comprendere polisorbato 80 allo 0,05%. La composizione farmaceutica può comprendere istidina/istidina HCl 25 mM. La composizione farmaceutica può comprendere anifrolumab o la sua variante funzionale 150 mg/mL, lisina HCl 50 mM, trealosio diidrato 130 mM, polisorbato 80 allo 0,05% e istidina/istidina HCl 25 mM.

La dose unitaria può comprendere da circa 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La dose unitaria può comprendere 150 mg/mL di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria può comprendere lisina HCl 50 mM. La dose unitaria può comprendere trealosio diidrato 130 mM. La dose unitaria può comprendere da circa 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La dose unitaria può comprendere 150 mg/mL di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria può comprendere lisina HCl 50 mM. La dose unitaria può comprendere trealosio diidrato 130 mM. La dose unitaria può comprendere polisorbato 80 allo 0,05%. La dose unitaria può comprendere istidina/istidina HCl 25 mM. La dose unitaria può comprendere anifrolumab o la sua variante funzionale 150 mg/mL, lisina HCl 50 mM, trealosio diidrato 130 mM, polisorbato 80 allo 0,05% e istidina/istidina HCl 25 mM.

La composizione farmaceutica può comprendere da circa 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La composizione farmaceutica può comprendere 150 mg/mL di anifrolumab o della sua variante funzionale. La composizione farmaceutica può comprendere lisina HCl 50 mM. La composizione farmaceutica può comprendere trealosio diidrato 130 mM. La composizione farmaceutica può comprendere da circa 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La composizione farmaceutica può comprendere 150 mg/mL di anifrolumab o della sua variante funzionale. La composizione farmaceutica può comprendere lisina HCl 50 mM. La composizione farmaceutica può comprendere trealosio diidrato 130 mM. La composizione farmaceutica può comprendere polisorbato 80 allo 0,05%. La composizione farmaceutica può comprendere istidina/istidina HCl 25 mM. La composizione farmaceutica può comprendere anifrolumab o la sua variante funzionale 150 mg/mL, lisina HCl 50 mM, trealosio diidrato 130 mM, polisorbato 80 allo 0,05% e istidina/istidina HCl 25 mM.

Formulazioni stabili adatte alla somministrazione a soggetti e comprendenti anifrolumab sono descritte in dettaglio nel brevetto US 10125195 B1, che è qui integralmente incorporato.

4.7. Steroidi

Molti pazienti affetti da lupus (ad esempio LES) ricevono corticosteroidi (glucocorticoidi, corticosteroidi orali, OCS). Tuttavia, i corticosteroidi sono associati a danno d'organo. Anifrolumab consente la riduzione graduale dei corticosteroidi (glucocorticoidi) nei pazienti affetti da lupus (ad esempio LES) (risparmio di steroidi). Il metodo di trattamento o metodo può comprendere la somministrazione di un corticosteroide al soggetto, facoltativamente in cui il corticosteroide è un corticosteroide orale. Il metodo può comprendere la riduzione graduale della dose di corticosteroidi somministrata al soggetto (risparmio di steroidi). Il metodo può comprendere la somministrazione di una prima dose del corticosteroide e successivamente la somministrazione di una seconda dose del corticosteroide, in cui la seconda dose del corticosteroide è più bassa della prima dose del corticosteroide. La seconda dose del corticosteroide può essere una dose equivalente a circa 7,5 mg di prednisone o meno (vedere **Tabella 5-4**). La seconda dose del corticosteroide può essere una dose equivalente a 5 mg di prednisone o meno. Il metodo o metodo di trattamento può comprendere la somministrazione della seconda dose del corticosteroide una volta al giorno. La prima dose del corticosteroide può essere circa una dose equivalente a 10 mg di prednisone. Il metodo può comprendere la riduzione graduale della dose di corticosteroide somministrata al paziente da 10 mg o più al giorno a meno di 10 mg al giorno. Il metodo o metodo di trattamento può comprendere la somministrazione della seconda dose del corticosteroide una volta al giorno. Il metodo può

consentire la somministrazione di una dose ridotta di corticosteroidi che è prolungata per settimane. La seconda dose del corticosteroide può essere somministrata per almeno 24 settimane. La seconda dose del corticosteroide può essere somministrata per almeno 28 settimane.

Il metodo o i metodi dell'invenzione possono comprendere la somministrazione dello standard di cura (SOC) al soggetto. Il metodo o i metodi dell'invenzione possono comprendere la somministrazione di uno steroide al soggetto. Il metodo o il metodo dell'invenzione può comprendere il risparmio di steroidi nel soggetto, in cui la dose dello steroide somministrata al soggetto viene ridotta gradualmente da una dose pre-risparmio al livello basale a una dose post-risparmio.

Il metodo può comprendere il risparmio di steroidi nel soggetto, in cui la dose dello steroide somministrata al soggetto viene ridotta gradualmente da una dose pre-risparmio al livello basale a una dose post-risparmio. La dose post-risparmio può essere $\leq 7,5$ mg/die di prednisone o una dose equivalente di prednisone. La dose pre-risparmio può essere 20 mg/die di prednisone o una dose equivalente di prednisone. Lo steroide può comprendere un glucocorticoide. Lo steroide può comprendere un glucocorticoide orale. Lo steroide può essere selezionato dal gruppo costituito da idrocortisone, mometasone, fluticasone, fluocinolone acetonide, fluocinolone, flurandrenolone acetonide, ciclesonide, budesonide, beclometasone, deflazacort, flunisolide, beclometasone dipropionato, betametasona, betametasona valerato, metilprednisolone, desametasona, prednisolone, cortisolo,

triamcinolone, clobetasolo, clobetasolo propionato, clobetasolo butirrato, cortisone, corticosterone, clocortolone, diidrossicortisone, alclometasone, amcinonide, diflucortolone valerato, flucortolone, fluprednidene, fluandrenolone, fluorometolone, alcinonide, alobetasolo, desonide, diflorasone, flurandrenolide, fluocinonide, prednicarbato, desossimetasone, fluprednisolone, prednisone, azelastina, desametasone 21-fosfato, fludrocortisone, flumetasone, fluocinonide, alopredone, idrocortisone 17-valerato, idrocortisone 17-butilirato, idrocortisone 21-acetato, prednisolone, prednisolone 21-fosfato, clobetasolo propionato, triamcinolone acetone o una miscela di essi. Lo steroide può essere il prednisone.

4.8. Dispositivo

L'invenzione riguarda anche un dispositivo di iniezione comprendente la dose unitaria dell'invenzione, o la composizione farmaceutica per l'uso di qualsiasi dell'invenzione. Il prodotto farmaceutico nel dispositivo di iniezione può comprendere >105 mg (cioè più di 105 mg) e <150 mg (cioè meno di 150 mg) di anifrolumab o di una sua variante funzionale. La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere circa 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La concentrazione di anifrolumab o della sua variante funzionale nella composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può essere di circa 150 mg/ml. Il volume della composizione

farmaceutica nel dispositivo di iniezione può essere almeno di circa 0,8 ml. Il volume della composizione farmaceutica può essere di circa 0,8 ml.

La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere da circa 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere 150 mg/mL di anifrolumab o della sua variante funzionale. La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere lisina HCl 50 mM. La composizione farmaceutica può comprendere trealosio diidrato 130 mM. La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere da circa 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere 150 mg/mL di anifrolumab o della sua variante funzionale. La composizione farmaceutica può comprendere lisina HCl 50 mM. La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere trealosio diidrato 130 mM. La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere polisorbato 80 allo 0,05%. La composizione farmaceutica può comprendere nel dispositivo di iniezione istidina/istidina HCl 25 mM. La composizione farmaceutica nel dispositivo di iniezione può comprendere anifrolumab o la sua variante funzionale 150 mg/mL, lisina HCl 50 mM, trealosio diidrato 130 mM, polisorbato 80 allo 0,05% e istidina/istidina HCl 25 mM.

Oltre a prevedere la somministrazione sottocutanea dell'anticorpo, la capacità di autosomministrazione (ad esempio per uso domestico) può essere ulteriormente migliorata mediante somministrazione sottocutanea tramite una siringa preriempita accessoriata (APFS), un autoiniettore (AI) o una loro combinazione. Tali dispositivi sono stati riscontrati essere ben tollerati e affidabili per la somministrazione di dosi sottocutanei di un anticorpo e forniscono ulteriori opzioni per ottimizzare la cura del paziente. In effetti, tali dispositivi possono ridurre il carico di frequenti visite cliniche per i pazienti. Un esempio di un dispositivo APFS adatto è descritto in Ferguson *et al.* [6], che è qui integralmente incorporato per riferimento.

La dose chiarita dagli inventori fornisce ancora vantaggi nel contesto della somministrazione di APFS, poiché un dispositivo APFS tipicamente somministra un volume massimo di 1 ml. Una dose nell'intervallo tra >105 mg e <155 mg può essere facilmente contenuta in un volume di ~0,8 ml, per cui l'una o più dosi della presente invenzione sono adatte in modo univoco alla somministrazione con APFS e AI. Per fare un confronto, a causa della viscosità dell'anifrolumab, dosi maggiori (in particolare dosi >150 mg) dovrebbero essere somministrate in un volume >1 ml, richiedendo almeno due iniezioni SC, il che è scomodo per il paziente e richiederebbe un pluralità di dispositivi preriempiti.

Il dispositivo di somministrazione può essere un sistema monouso, usa e getta, che è concepito per consentire la somministrazione SC manuale della dose.

L'invenzione riguarda anche un dispositivo di iniezione comprendente una dose unitaria. La dose unitaria può comprendere >105 mg (cioè almeno 105 mg) e <150 mg (cioè meno di 150 mg) di anifrolumab o di una sua variante funzionale. La dose unitaria può comprendere ≤ 135 mg (cioè 135 mg o meno) di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria può comprendere circa 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria nel dispositivo di iniezione può comprendere 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria nel dispositivo di iniezione può consistere essenzialmente in >105 mg e <150 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria nel dispositivo di iniezione può consistere essenzialmente in ≤ 135 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La dose unitaria nel dispositivo di iniezione può consistere essenzialmente in circa 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. La concentrazione di anifrolumab o della sua variante funzionale nella dose unitaria nel dispositivo di iniezione può essere di circa 150 mg/ml. Il volume della dose unitaria nel dispositivo di iniezione può essere inferiore a 1 ml. La dose unitaria nel dispositivo di iniezione può avere un volume compreso tra 0,5 e 1 ml. La concentrazione della dose unitaria può essere di circa 0,8 ml. Il volume della dose unitaria può essere 0,8 ml. La dose unitaria nel dispositivo di iniezione può comprendere una formulazione da circa 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da circa 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La dose unitaria nel

dispositivo di iniezione può comprendere una formulazione da 150 a 200 mg/ml di anifrolumab o della sua variante funzionale, da 25 a 150 mM di un sale di lisina e un eccipiente non carico. La dose unitaria comprende una formulazione di istidina-HCl 25 mM, trealosio 130 mM e polisorbato 80 allo 0,05% in p/v. La formulazione può avere un pH di circa 5,9.

Il dispositivo di iniezione può essere una siringa preriempita (PFS). Il dispositivo di iniezione può essere una siringa pre-riempita accessoriata (AFPS). Il dispositivo di iniezione può essere un autoiniettore (AI).

4.9. Kit

L'invenzione riguarda anche un kit comprendente una dose unitaria dell'invenzione e istruzioni per l'uso, in cui le istruzioni per l'uso comprendono istruzioni per la somministrazione sottocutanea della dose unitaria a un soggetto. L'invenzione riguarda anche un kit comprendente la composizione farmaceutica per l'uso dell'invenzione, in cui le istruzioni per l'uso comprendono istruzioni per la somministrazione sottocutanea della composizione farmaceutica ad un soggetto.

L'invenzione riguarda anche un kit comprendente il dispositivo di iniezione di qualsiasi dell'invenzione e istruzioni per l'uso, in cui le istruzioni per l'uso comprendono istruzioni per l'uso del dispositivo di iniezione per somministrare per via sottocutanea la dose unitaria o la composizione farmaceutica al soggetto.

Le istruzioni per l'uso possono specificare che il dispositivo di iniezione, la dose unitaria e/o la composizione farmaceutica sono

destinati all'uso nel trattamento del LES. Il kit dell'invenzione può comprendere una confezione, in cui la confezione è atta a contenere il dispositivo di iniezione e le istruzioni per l'uso. Le istruzioni per l'uso possono essere allegate al dispositivo di iniezione. Le istruzioni per l'uso possono comprendere istruzioni per la somministrazione di >105 mg e <150 mg di anifrolumab o di una sua variante funzionale. Le istruzioni per l'uso possono comprendere istruzioni per la somministrazione di ≤ 135 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. Le istruzioni per l'uso possono comprendere istruzioni per la somministrazione di 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale. Le istruzioni per l'uso possono comprendere istruzioni per la somministrazione di 120 mg di anifrolumab o della sua variante funzionale ogni 4 settimane. Le istruzioni per l'uso possono definire il soggetto come avente una malattia mediata da IFN di tipo I. Le istruzioni possono definire il soggetto come avente il lupus (ad esempio LES). Le istruzioni per l'uso possono essere istruzioni scritte. Le istruzioni per l'uso possono specificare che l'inibitore di IFN di tipo I è per la somministrazione sottocutanea.

Le istruzioni per l'uso possono specificare che il dispositivo di iniezione, la dose unitaria e/o la composizione farmaceutica sono destinati all'uso in qualsiasi dei metodi dell'invenzione.

L'invenzione riguarda anche metodi per fabbricare il kit dell'invenzione, o la composizione farmaceutica dell'invenzione, o la dose unitaria dell'invenzione.

4.10. Inibitore della segnalazione mediata da IFN di tipo I

L'inibitore della segnalazione mediata da IFN di tipo I può essere un inibitore di IFNAR1. L'inibitore di IFNAR1 può essere un anticorpo monoclonale umano specifico per IFNAR1. L'inibitore di IFNAR1 può essere un anticorpo monoclonale umano di classe IgG1 modificato specifico per IFNAR1.

L'anticorpo può comprendere una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena pesante 1 (HCDR1) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 3. L'anticorpo può comprendere una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena pesante 2 (HCDR2) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 4. L'anticorpo può comprendere una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena pesante 3 (HCDR3) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 5. L'anticorpo può comprendere una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena leggera 1 (LCDR1) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 6. L'anticorpo può comprendere una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena leggera 2 (LCDR2) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 7. L'anticorpo può comprendere una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena leggera 3 (LCDR3) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 8.

L'anticorpo può comprendere una regione variabile di catena pesante umana comprendente la sequenza amminoacidica di SEQ ID

NO: 1. L'anticorpo può comprendere una regione variabile di catena leggera umana comprendente la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 2. L'anticorpo può comprendere una regione costante di catena leggera umana comprendente la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 9. L'anticorpo può comprendere una regione costante di catena pesante umana comprendente la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 10. L'anticorpo può comprendere nella regione Fc una sostituzione amminoacidica di L234F, numerata dall'indice EU come stabilito in Kabat e in cui detto anticorpo presenta un'affinità ridotta per almeno un ligando di rispetto a un anticorpo non modificato. L'anticorpo può comprendere una catena pesante umana comprendente la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 11. L'anticorpo può comprendere una catena leggera umana comprendente la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 12.

L'anticorpo può comprendere: (a) una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena pesante 1 (HCDR1) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 3; (b) una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena pesante 2 (HCDR2) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 4; (c) una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena pesante 3 (HCDR3) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 5; (d) una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena leggera 1 (LCDR1) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 6; (b) una regione di determinazione della complementarità di

regione variabile di catena leggera 2 (LCDR2) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 7; (c) una regione di determinazione della complementarità di regione variabile di catena leggera 3 (LCDR3) che comprende la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 8.

L'anticorpo può comprendere (a) una catena pesante umana comprendente la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 11; e (b) una catena leggera umana comprendente la sequenza amminoacidica di SEQ ID NO: 12.

L'inibitore di IFNAR1 può essere anifrolumab o una sua variante funzionale.

L'inibitore di IFNAR1 può avere una IC_{80} di circa $3,88 \mu\text{g mL}^{-1}$, dove la IC_{80} è definita come la concentrazione approssimativa richiesta per produrre l'80% dell'inibizione massima dell'espressione di 21-IFNGS rispetto al livello basale. L'inibitore di IFNAR1 può avere una IC_{50} di circa 6. L'inibitore di IFNAR1 può avere una IC_{50} di circa 6,56 nM.

5. DEFINIZIONI

5.1. Inibitori della segnalazione di IFN di tipo I

5.1.1. Anifrolumab

Anifrolumab (MEDI-546, anifro, ANI) è un anticorpo monoclonale (mAb) di immunoglobulina umana G1 kappa ($IgG1\kappa$) diretto contro la subunità 1 del recettore dell'interferone di tipo I (IFNAR1). Anifrolumab sottoregola la segnalazione di IFNAR e sopprime l'espressione dei geni inducibili da IFN. Le informazioni relative ad anifrolumab possono essere

trovate nel brevetto U.S. n. 7662381 e nel brevetto U.S. n. 9988459, che sono qui incorporati per riferimento nella loro interezza. Le informazioni sulla sequenza per anifrolumab sono fornite nella **Tabella 5-1: Sequenza, Figura 48 e Figura 49.**

Tabella 5-1: Sequenze

| Descrizione | SE Q ID | Sequenza |
|---------------------|---------|---|
| VH di Anifrolumab | 1 | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFT <u>NYWIA</u> WVRQMPGKGLKESMGI <u>IIYPGDSDI</u> <u>RYSPSFQG</u> QVTISADKSIITAYLQWSSLKASDTAMYICAR <u>HDIEGFDY</u> WGRGTLVTVS S |
| VL di Anifrolumab | 2 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC <u>RASQSVSSSFFA</u> AWYQQKPGQAPRLLIY <u>GASSRAT</u> G IPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC <u>QQYDSSAIT</u> FGQGRLEIK |
| HCDR1 | 3 | NYWIA |
| HCDR2 | 4 | IIYPGDSDIRYSPSFQG |
| HCDR3 | 5 | HDIEGFDY |
| LCDR1 | 6 | RASQSVSSSFFA |
| LCDR2 | 7 | GASSRAT |
| LCDR3 | 8 | QQYDSSAIT |
| Regione costante di | 9 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

| Descrizione | SEQ ID | Sequenza |
|------------------------------------|---------------|---|
| catena leggera | | |
| Regione costante di catena pesante | 10 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| Catena pesante | 11 | EVQLVQSGAEVKKPQESLKISCKGSGYIFITNYWIAWVRQMPGKGLKESMGIITYPGDSDIRYSPSFQGGVTISADKSIITAYLQWSSLKASD TAMYYCARHIIEGFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| Catena leggera | 12 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSFFAWYQQKPGQAPRLLIYGGASSRATGIPDRLSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQDYDSSAITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRQAKVQWPKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

Anifrolumab è un anticorpo monoclonale di immunoglobulina umana G1 kappa che si lega alla subunità 1 del recettore dell'interferone

di tipo I (IFNAR1) con specificità ed affinità elevate. Questo legame inibisce la segnalazione di IFN di tipo I bloccando così l'attività biologica di IFN di tipo I. Anifrolumab induce anche l'internalizzazione di IFNAR1, riducendo così i livelli di IFNAR1 sulla superficie cellulare disponibile per l'assemblaggio del recettore. Il blocco della segnalazione di IFN di tipo I mediata dal recettore inibisce l'espressione genica responsiva ad IFN nonché i processi infiammatori e immunologici a valle. L'inibizione di IFN di tipo I blocca la differenziazione delle plasmacellule e normalizza i sottogruppi di cellule T periferiche, ripristinando l'equilibrio tra immunità adattativa e innata che è disregolato nel LES.

Nei pazienti adulti affetti da LES, la somministrazione di anifrolumab a dosi ≥ 300 mg, tramite infusione endovenosa ogni 4 settimane, ha dimostrato una neutralizzazione coerente ($\geq 80\%$) della firma farmacodinamica (PD) dell'interferone di tipo I di 21 geni nel sangue. Questa soppressione si è verificata già 4 settimane dopo il trattamento ed è stata mantenuta o ha ulteriormente soppresso durante il periodo di trattamento di 52 settimane. Dopo la sospensione di anifrolumab al termine del periodo di trattamento di 52 settimane negli studi clinici sul LES, la firma PD di IFN di tipo I nei campioni di sangue è tornata ai livelli basali entro 8-12 settimane. Anifrolumab 150 mg IV ha mostrato una soppressione della firma genica $<20\%$ nei momenti iniziali, che ha raggiunto un massimo $<60\%$ entro la fine del periodo di trattamento.

Anifrolumab è un'immunoglobulina comprendente HCDR1, HCDR2 e HCDR3 di SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, e SEQ ID NO: 5,

rispettivamente (o una sua variante funzionale); e una LCDR1, LCDR2 e LCDR3 di SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, e SEQ ID NO: 8, rispettivamente (o una sua variante funzionale). Anifrolumab è un'immunoglobulina comprendente una VH di SEQ ID NO: 1 e una VL di SEQ ID NO: 2.

La regione costante di anifrolumab è stata modificata in modo tale che anifrolumab mostri un'affinità ridotta per almeno un ligando di Fc rispetto a un anticorpo non modificato. Anifrolumab è un anticorpo monoclonale di classe IgG modificato specifico per IFNAR1 comprendente nella regione Fc una sostituzione amminoacidica di L234F, numerata dall'indice EU stabilito in Kabat (1991, Pubblicazione NIH 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.). Anifrolumab è un anticorpo monoclonale di classe IgG modificato specifico per IFNAR1 comprendente nella regione Fc una sostituzione amminoacidica di L234F, L235E e/o P331S numerate dall'indice EU stabilito in Kabat (1991, Pubblicazione NIH 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.). Anifrolumab è un anticorpo comprendente una regione costante di catena leggera di SEQ ID NO: 9. Anifrolumab è un anticorpo comprendente una regione costante di catena pesante di SEQ ID NO: 10. Anifrolumab è un anticorpo comprendente una regione costante di catena leggera di SEQ ID NO: 9 e una regione costante di catena pesante di SEQ ID NO: 10. Anifrolumab è un anticorpo comprendente una catena pesante di SEQ ID NO: 11. Anifrolumab è un anticorpo comprendente una catena leggera di SEQ ID

NO: 12. Anifrolumab è un anticorpo comprendente una catena pesante di SEQ ID NO: 11 e una catena leggera di SEQ ID NO: 12.

Le varianti funzionali di anifrolumab sono varianti di sequenza che svolgono la stessa funzione di anifrolumab. Le varianti funzionali di anifrolumab sono varianti che legano lo stesso bersaglio di anifrolumab e hanno la stessa funzione effettrice di anifrolumab. Le varianti funzionali di anifrolumab includono frammenti leganti l'antigene di anifrolumab e derivati anticorpali e immunoglobulinici di anifrolumab. Le varianti funzionali includono biosimilari e prodotti intercambiabili. I termini prodotti biosimilari e intercambiabile sono definiti dalla FDA e dall'EMA. Il termine biosimilare si riferisce a un prodotto biologico che è molto simile a un prodotto biologico approvato (ad esempio approvato dalla FDA) (prodotto di riferimento, ad esempio anifrolumab) in termini di struttura e non presenta differenze clinicamente significative in termini di farmacocinetica, sicurezza ed efficacia rispetto al prodotto di riferimento. La presenza di differenze clinicamente significative di un biosimilare può essere valutata in studi di farmacocinetica (esposizione) e farmacodinamica (risposta) sull'uomo e in una valutazione di immunogenicità clinica. Un prodotto intercambiabile è un biosimilare che è atteso produrre lo stesso risultato clinico del prodotto di riferimento in qualsiasi dato paziente.

Ad esempio, una variante dell'anticorpo di riferimento (anifrolumab) può comprendere: una CDR1 di catena pesante avente al massimo 2 differenze amminoacidiche quando paragonata a SEQ ID NO:

3; una CDR2 di catena pesante avente al massimo 2 differenze amminoacidiche quando paragonata a SEQ ID NO: 4; una CDR3 di catena pesante avente al massimo 2 differenze amminoacidiche quando paragonata a SEQ ID NO: 5; una CDR1 di catena leggera avente al massimo 2 differenze amminoacidiche quando paragonata a SEQ ID NO: 6; una CDR2 di catena leggera avente al massimo 2 differenze amminoacidiche quando paragonata a SEQ ID NO: 7; e una CDR3 di catena leggera avente al massimo 2 differenze amminoacidiche quando paragonata a SEQ ID NO: 8; in cui l'anticorpo variante si lega al bersaglio di anifrolumab (ad esempio IFNAR) e preferibilmente con la stessa affinità.

Una variante dell'anticorpo di riferimento (anifrolumab) può comprendere: una CDR1 di catena pesante avente al massimo 1 differenza amminoacidica quando paragonata a SEQ ID NO: 3; una CDR2 di catena pesante avente al massimo 1 differenza amminoacidica quando paragonata a SEQ ID NO: 4; una CDR3 di catena pesante avente al massimo 1 differenza amminoacidica quando paragonata a SEQ ID NO: 5; una CDR1 di catena leggera avente al massimo 1 differenza amminoacidica quando paragonata a SEQ ID NO: 6; una CDR2 di catena leggera avente al massimo 1 differenza amminoacidica quando paragonata a SEQ ID NO: 7; e una CDR3 di catena leggera avente al massimo 1 differenza amminoacidica quando paragonata a SEQ ID NO: 8; in cui l'anticorpo variante si lega al bersaglio di anifrolumab (ad esempio IFNAR) facoltativamente con la stessa affinità.

Un anticorpo variante può avere al massimo 5, 4 o 3 differenze amminoacidiche totali nelle sue CDR quando paragonato a un corrispondente anticorpo di riferimento (anifrolumab), a condizione che ci siano al massimo 2 (facoltativamente al massimo 1) differenze amminoacidiche per CDR. Un anticorpo variante può avere al massimo 2 (facoltativamente al massimo 1) differenze amminoacidiche totali nelle sue CDR quando paragonato a un corrispondente anticorpo di riferimento (anifrolumab), a condizione che ci siano al massimo 2 differenze amminoacidiche per CDR. Un anticorpo variante può avere al massimo 2 (facoltativamente al massimo 1) differenze amminoacidiche totali nelle sue CDR quando paragonato a un corrispondente anticorpo di riferimento (anifrolumab), a condizione che ci sia al massimo 1 differenza amminoacidica per CDR.

Un anticorpo variante può avere al massimo 5, 4 o 3 differenze amminoacidiche totali nelle sue regioni cornice quando paragonato a un corrispondente anticorpo di riferimento (anifrolumab), a condizione che ci siano al massimo 2 (facoltativamente al massimo 1) differenze amminoacidiche per regione cornice. Facoltativamente un anticorpo variante ha al massimo 2 (facoltativamente al massimo 1) differenze amminoacidiche totali nelle sue regioni cornice quando paragonato a un corrispondente anticorpo di riferimento (anifrolumab), a condizione che ci siano al massimo 2 differenze amminoacidiche per regione cornice. Facoltativamente un anticorpo variante ha al massimo 2 (facoltativamente al massimo 1) differenze amminoacidiche totali nelle

sue regioni cornice quando paragonato a un corrispondente anticorpo di riferimento (anifrolumab), a condizione che ci sia al massimo 1 differenza amminoacidica per regione cornice.

Un anticorpo variante può comprendere una catena pesante variabile e una catena leggera variabile come qui descritto, in cui: la catena pesante ha al massimo 14 differenze amminoacidiche (al massimo 2 differenze amminoacidiche in ciascuna CDR e al massimo 2 differenze amminoacidiche in ciascuna regione cornice) quando paragonata ad una sequenza di catena pesante qui; e la catena leggera ha al massimo 14 differenze amminoacidiche (al massimo 2 differenze amminoacidiche in ciascuna CDR e al massimo 2 differenze amminoacidiche in ciascuna regione cornice) quando paragonata ad una sequenza di catena leggera qui; in cui l'anticorpo variante si lega allo stesso antigene bersaglio dell'anticorpo di riferimento (anifrolumab) (ad esempio IFNAR) e preferibilmente con la stessa affinità.

Le catene pesanti o leggere di variante possono essere riferite come "equivalenti funzionali" delle catene pesanti o leggere di riferimento. Un anticorpo variante può comprendere una catena pesante variabile e una catena leggera variabile come qui descritto, in cui: la catena pesante ha al massimo 7 differenze amminoacidiche (al massimo 1 differenza amminoacidica in ciascuna CDR e al massimo 1 differenza amminoacidica in ciascuna regione cornice) quando paragonata ad una sequenza di catena pesante qui; e la catena leggera ha al massimo 7 differenze amminoacidiche (al massimo 1 differenza amminoacidica in

ciascuna CDR e al massimo 1 differenza amminoacidica in ciascuna regione cornice) quando paragonata ad una sequenza di catena leggera qui; in cui l'anticorpo variante si lega allo stesso antigene bersaglio dell'anticorpo di riferimento (anifrolumab) (ad esempio IFNAR) e preferibilmente con la stessa affinità.

Le varianti funzionali di anifrolumab includono gli anticorpi descritti in WO 2018/023976 A1, qui incorporato per riferimento (**Tabella 5-2**).

Tabella 5-2: sequenze di anticorpo anti-IFNAR

| Descrizione | SEQ ID | Sequenza |
|--------------------|---------------|--|
| H15D10 (VH) | 13 | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFITNYWVAWVRQMPGKGLVSMG IIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSI STAY |
| L8C3 (VL) | 14 | DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQNVGNLWYQQKPKAPKLLIY RASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMEHAPPTF GQGTKVEIKR |
| L16C11 (VL) | 15 | EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVIGYYLAWYQQKPGQAPRLLI YSVSTLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYRFPIT FGQGTKVEIK |
| H19B7 (VH) | 16 | EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFITNYWMAWVRQMPGKGLVSMG IIYPSDSDTRYSPSFQGHVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCAR HDVEGYDYWGQGLTVTVSS |

| Descrizione | SEQ ID | Sequenza |
|--------------------|-------------------|-----------------|
| | | |

Le varianti funzionali includono anticorpi che comprendono la sequenza amminoacidica di VH SEQ ID NO: 13. Le varianti funzionali includono anticorpi che comprendono la sequenza amminoacidica di VH SEQ ID NO: 16. Le varianti funzionali includono anticorpi che comprendono la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 14. Le varianti funzionali includono anticorpi che comprendono la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 15. Le varianti funzionali includono anticorpi che comprendono la sequenza amminoacidica di VH SEQ ID NO: 16. Le varianti funzionali includono anticorpi che comprendono la sequenza di VH SEQ ID NO: 13, e la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 16. Le varianti funzionali includono anticorpi che comprendono la sequenza di VH SEQ ID NO: 13, e la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 15. Le varianti funzionali includono anticorpi che comprendono la sequenza di VH SEQ ID NO: 16, e la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 15. Le varianti funzionali includono anticorpi che comprendono la sequenza di VH SEQ ID NO: 16, e la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 14.

Gli inibitori IFNAR possono essere un anticorpo monoclonale che comprende la sequenza amminoacidica di VH SEQ ID NO: 13. Gli anticorpi anti-IFNAR possono comprendere la sequenza amminoacidica

di VH SEQ ID NO: 16. Gli anticorpi anti-IFNAR possono comprendere la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 14. Gli anticorpi anti-IFNAR possono comprendere la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 15. Gli anticorpi anti-IFNAR possono comprendere la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 16. Gli anticorpi anti-IFNAR possono comprendere la sequenza di VH SEQ ID NO: 13, e la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 16. Gli anticorpi anti-IFNAR possono comprendere la sequenza di VH SEQ ID NO: 13, e la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 15. Gli anticorpi anti-IFNAR possono comprendere la sequenza di VH SEQ ID NO: 16, e la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 15. Gli anticorpi anti-IFNAR possono comprendere la sequenza di VH SEQ ID NO: 16, e la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 14.

Varianti funzionali di anifrolumab e anticorpi anti-IFNAR includono l'anticorpo QX006N descritto in CN 11327807, qui incorporato per riferimento.

Tabella 3: Sequenze di anticorpo QX006N

| Descrizione | SEQ ID NO | Sequenza |
|--------------------|------------------|--|
| QX006N (VH) | 17 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFSLSYYMTWVRQAPGKGLEW VSVINVYGGTTYASWAKGREFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREDVAVYMAIDLWGQGTTLVTVSS |
| QX006N (VL) | 18 | |

| Descrizione | SEQ ID NO | Sequenza |
|--------------------|------------------|--|
| | | AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQSI SNQLSWYQQKPGKAPKLL IYDASSLASGVPSRFSGSRSGTKFTLTIS SLQPEDFATYYCLGIYGD GADDGIAFGGGTKVEIK |
| QX006N (HCDR1) | 19 | SYYMT |
| QX006N (HCDR2) | 20 | VINVYGGTYIASWAKG |
| QX006N (HCDR3) | 21 | EDVAVYMAIDL |
| QX006N (LCDR1) | 22 | QASQSI SNQLS |
| QX006N (LCDR2) | 23 | DASSLAS |
| QX006N (LCDR3) | 24 | LGIYGDGADDGIA |

Gli inibitori IFNAR possono essere un anticorpo monoclonale che comprende la sequenza amminoacidica di VH SEQ ID NO: 17. Gli anticorpi anti-IFNAR possono comprendere la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 18.

QX006N è un'immunoglobulina comprendente HCDR1, HCDR2 e HCDR3 di SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, e SEQ ID NO: 21, rispettivamente (o una sua variante funzionale); e una LCDR1, LCDR2 e LCDR3 di SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, e SEQ ID NO: 23, rispettivamente (o una sua variante funzionale). QX006N è un'immunoglobulina comprendente una sequenza amminoacidica di VH di SEQ ID NO: 17, la sequenza amminoacidica di VL SEQ ID NO: 18.

5.1.2. Sifalimumab

Sifalimumab (MEDI-545) è un anticorpo monoclonale di immunoglobulina G1k completamente umano che si lega a e neutralizza la maggior parte dei sottotipi di IFN- α [7]. Sifalimumab è descritto nel brevetto USA 7,741,449, che è qui incorporato integralmente per riferimento. L'efficacia e la sicurezza di sifalimumab sono state valutate in uno studio di fase IIb, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (NCT01283139) di adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo da moderato a grave. 431 pazienti sono stati randomizzati e hanno ricevuto sifalimumab per via endovenosa mensile (200 mg, 600 mg o 1.200 mg) o placebo in aggiunta ai farmaci standard di cura. Il punto finale di efficacia primario è stata la percentuale di pazienti che raggiungono un indice di responder di LES alla settimana 52. Rispetto al placebo, una percentuale maggiore di pazienti che hanno ricevuto sifalimumab (tutti i dosaggi) ha raggiunto il punto finale primario (placebo: 45,4%; 200 mg: 58,3%; 600 mg: 56,5%; 1200 mg 59,8%).

5.2. Steroidi

I corticosteroidi orali (OCS, glucocorticoidi) includono prednisone, cortisone, idrocortisone, metilprednisolone, prednisolone e triamcinolone. Esempi di dosi equivalenti di prednisone orale sono mostrati in **(Tabella 5-4)**.

Tabella 5-4: Esempi di dosi equivalenti di prednisone orale

| Prednisone orale ed equivalenti | Dose equivalente | | | | |
|--|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Prednisone orale | 7,5 mg | 10 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg |
| Cortisone | 37,5 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg | 200 mg |
| Idrocortisone | 30 mg | 40 mg | 80 mg | 120 mg | 160 mg |
| Metilprednisolone | 6 mg | 8 mg | 16 mg | 24 mg | 32 mg |
| Prednisolone | 7,5 mg | 10 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg |
| Triamcinolone | 6 mg | 8 mg | 16 mg | 24 mg | 32 mg |

5.3. Punti finali

5.3.1. SRI (indice di responder di lupus eritematoso sistemico di ≥ 4)

Un soggetto raggiunge l'SRI(4) se vengono soddisfatti tutti i seguenti criteri:

- Riduzione dal livello basale di ≥ 4 punti nello SLEDAI-2K;
- Nessun nuovo sistema d'organo interessato come definito da 1 o più BILAG-2004 A o 2 o più
- voci B di BILAG-2004 rispetto al livello basale utilizzando BILAG-2004;
- Nessun peggioramento rispetto al livello basale dell'attività della malattia lupica del soggetto definito da un aumento $\geq 0,30$ punti su una PGA VAS a 3 punti.
- SRI(X) (X=5, 6, 7 o 8) è definito dalla proporzione di soggetti che soddisfano i seguenti criteri:
 - Riduzione rispetto al livello basale di $\geq X$ punti nello SLEDAI-2K;
 - Nessun nuovo sistema d'organo interessato come definito da 1 o più BILAG-2004 A o 2 o
 - più voci di BILAG-2004 B rispetto al livello basale utilizzando BILAG-2004;
 - Nessun peggioramento rispetto al livello basale dell'attività della malattia di lupus del soggetto definito da un
 - aumento $\geq 0,30$ punti su un PGA VAS a 3 punti

5.3.2. SLEDAI-2K (Indice di attività della malattia del lupus eritematoso sistemico 2000)

L'indice di attività della malattia SLEDAI-2K consiste in un elenco di manifestazioni d'organo, ciascuna con una definizione. Un investigatore certificato o un medico designato completerà la valutazione di SLEDAI-2K e deciderà se ciascuna manifestazione è "presente" o "assente" nelle ultime 4 settimane. La valutazione include anche la raccolta di sangue e urina per la valutazione delle categorie di laboratorio dello SLEDAI-2K.

La valutazione di SLEDAI-2K consiste in 24 voci correlate al lupus. È uno strumento ponderato, in cui i descrittori vengono moltiplicati per un "peso" di un particolare organo. Ad esempio, i descrittori renali vengono moltiplicati per 4 e i descrittori nervosi centrali per 8 e queste manifestazioni d'organo ponderate vengono sommate nel punteggio finale. L'intervallo del punteggio di SLEDAI-2K è compreso tra 0 e 105 punti, con 0 indicando una malattia inattiva. I punteggi di SLEDAI-2K sono valutazioni cliniche valide, affidabili e sensibili dell'attività della malattia da lupus.

5.3.3. BILAG-2004 (Gruppo di valutazione del lupus delle isole britanniche-2004)

Il BILAG-2004 è un indice traslazionale con 9 sistemi d'organo (generale, mucocutaneo, neuropsichiatrico, muscoloscheletrico, cardiorespiratorio, gastrointestinale, oftalmico, renale ed ematologico) che è in grado di catturare il cambiamento della gravità di manifestazioni cliniche nei pazienti affetti da LES. Ha scale ordinali in base al disegno e non ha un punteggio globale; piuttosto registra l'attività della malattia nei

diversi sistemi d'organo ad occhio confrontando le ultime 4 settimane con le 4 settimane precedenti. È basato sul principio dell'intenzione del medico di trattare e categorizzare l'attività della malattia in 5 diversi livelli da A a E:

- Il Grado A rappresenta una malattia molto attiva che richiede farmaci immunosoppressori e/o una dose di prednisone >20 mg/die o equivalente
- Il grado B rappresenta un'attività moderata della malattia che richiede una dose inferiore di corticosteroidi, steroidi topici, immunosoppressori topici, antimalarici o FANS
- Il grado C indica una malattia lieve e stabile
- Il grado D implica l'assenza di attività di malattia ma il sistema è stato precedentemente colpito
- Il grado E indica nessuna attività di malattia attuale o precedente

Sebbene il BILAG-2004 sia stato sviluppato sulla base del principio di intenzione al trattamento, il trattamento non ha alcuna influenza sull'indice di punteggio. Solo la presenza di manifestazioni attive influenza il punteggio.

5.3.4. BICLA (valutazione del lupus composita basata su BILAG)

BICLA è un indice composito che è stato originariamente derivato dal consenso degli esperti sugli indici di attività della malattia. La risposta di BICLA è definita come (1) almeno un grado di miglioramento

nei punteggi di BILAG basali in tutti i sistemi del corpo con attività della malattia moderata o grave all'ingresso (ad esempio, tutti i punteggi A (malattia grave) che ricadono su B (moderata), C (lieve) o D (nessuna attività) e tutti i punteggi B che ricadono su C o D); (2) nessun nuovo punteggio di BILAG A o più di un nuovo punteggio di BILAG B; (3) nessun peggioramento del punteggio di SLEDAI totale rispetto al livello basale; (4) nessun peggioramento significativo ($\leq 10\%$) nella valutazione globale dei medici; e (5) nessun fallimento terapeutico (inizio di un trattamento non previsto dal protocollo).

In particolare, un soggetto è un risponder di BICLA se sono soddisfatti i seguenti criteri:

- Riduzione di tutti i valori di BILAG-2004 da A a B/C/D basali e BILAG-2004 da B a C/D basali e nessun peggioramento del BILAG-2004 in altri sistemi d'organo, come definito da 1 nuovo BILAG-2004 A o più di 1 nuova voce di BILAG-2004 B;
- Nessun peggioramento rispetto al livello basale in SLEDAI-2K come definito come un aumento rispetto al livello basale di >0 punti in SLEDAI-2K;
- Nessun peggioramento rispetto al livello basale dell'attività della malattia lupica del soggetto come definito da un aumento $\geq 0,30$ punti su un PGA VAS a 3 punti;

La risposta di BICLA è un endpoint composito che richiede il miglioramento di tutti i punteggi di BILAG-2004 A e B basali, nessun

peggioramento come valutato da SLEDAI-2K e PGA, nonché nessuna interruzione di IP e nessun uso di farmaci limitati oltre le soglie consentite dal protocollo. Il BILAG cattura il miglioramento relativo nel sistema d'organo (a differenza di SLEDAI-2K, che viene utilizzato per mostrare un miglioramento in SRI e che richiede una risoluzione completa nel sistema d'organo); il BILAG-2004 utilizzato per misurare il miglioramento di BICLA può rilevare un miglioramento relativo clinicamente significativo in un sistema d'organo.

5.3.5. CLASI (indice di area e di gravità di malattia del lupus eritematoso cutaneo)

Il CLASI è un indice convalidato utilizzato per la valutazione delle lesioni cutanee di LES ed è composto da 2 punteggi distinti: il primo riassume l'attività infiammatoria della malattia; il secondo è una misura del danno arrecato dalla malattia. Il punteggio di attività tiene conto di eritema, desquamazione/ipertrofia, lesioni delle membrane mucose, recente perdita di capelli e alopecia non cicatriziale. Il punteggio del danno rappresenta depigmentazione, cicatrici/atrofia/pannicolite e cicatrici del cuoio capelluto. Ai soggetti viene chiesto se la loro depigmentazione è durata 12 mesi o più, nel qual caso il punteggio di depigmentazione viene raddoppiato. Ciascuno dei parametri sopra viene misurato in 13 differenti posizioni anatomiche, incluse specificamente perché più spesso coinvolte nel lupus eritematoso cutaneo (LEC). Viene misurata la lesione maggiormente grave in ciascuna area.

5.3.6. Articolazioni dolenti e gonfie

Il conteggio delle articolazioni gonfie e dolenti può essere basato sulle articolazioni di spalla sinistra e destra, gomito, polso, metacarpofalangea (MCP) 1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, interfalangea prossimale (PIP) 1, PIP2, PIP3, PIP4, PIP5 degli arti superiori e ginocchio sinistro e destro degli arti inferiori. Un'articolazione attiva per la valutazione del conteggio delle articolazioni può essere definita come un'articolazione con dolorabilità e gonfiore.

5.4. Glossario di farmacocinetica

Area sotto la curva (AUC): Area sotto la curva della concentrazione plasmatica del farmaco rispetto al tempo, che serve come misura dell'esposizione al farmaco.

C_{ave}: Concentrazione media allo stato stazionario.

C_{max}: La concentrazione massima (o di picco) del farmaco nel plasma.

C_{min}: Concentrazione minima del farmaco nel plasma.

C_{trough}: concentrazione del farmaco nel plasma allo stato stazionario immediatamente prima della somministrazione di una dose successiva. Concentrazione plasmatica di valle (concentrazione misurata alla fine di un intervallo di dosaggio allo stato stazionario [prelevata direttamente prima della somministrazione successiva]).

LLOQ: Il limite inferiore di quantificazione, la quantità più bassa di un analita in un campione che può essere determinata quantitativamente con precisione e accuratezza adeguate.

Farmacocinetica lineare: Quando la concentrazione del farmaco nel sangue o nel plasma aumenta proporzionalmente all'aumento della dose e la velocità di eliminazione è proporzionale alla concentrazione, si dice che il farmaco presenta una farmacocinetica lineare. La clearance e il volume di distribuzione di questi farmaci sono dose-indipendenti.

Farmacocinetica non lineare: A differenza della farmacocinetica lineare, la concentrazione del farmaco nel sangue o nel plasma non aumenta proporzionalmente all'aumentare della dose. La clearance e il volume di distribuzione di questi possono variare a seconda della dose somministrata. La non linearità può essere associata a qualsiasi componente dei processi di assorbimento, distribuzione e/o eliminazione.

5.5. PK/PD

I livelli plasmatici ottenibili mediante somministrazione SC e somministrazione IV possono essere confrontati sulla base di una curva di concentrazione plasmatica del farmaco-tempo (AUC), che riflette l'esposizione del corpo all'anticorpo dopo la somministrazione di una dose del farmaco. Ad esempio, durante uno studio clinico, il profilo di concentrazione plasmatica del farmaco-tempo può essere tracciato misurando la concentrazione plasmatica in diversi punti temporali. Laddove viene utilizzato un approccio di modellazione *in silico*, è possibile prevedere la concentrazione plasmatica del farmaco-tempo per qualsiasi dose data. L'AUC (area sotto la curva) può quindi essere

calcolata integrando la curva di concentrazione plasmatica del farmaco-tempo. La metodologia adatta è descritta in Tummala et. al. [8], che è qui integralmente incorporato per riferimento. Negli esempi qui descritti, i parametri PK sono stati calcolati mediante analisi non compartimentale con Phoenix WinNonlin V/6.2 (Certara, Inc., Princeton, New Jersey, USA) e hanno incluso l'area sotto la curva di concentrazione sierica-tempo (AUC), la clearance (CL, CL/F), la concentrazione sierica massima (C_{max}) e il tempo per raggiungere la concentrazione sierica massima (t_{max}). Tutti i dati sono stati analizzati con SAS System V.9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Convenientemente, può essere calcolato un rapporto tra l'AUC ottenibile con somministrazione SC e l'AUC ottenibile mediante somministrazione IV (AUC_{sc} / AUC_{IV}), fornendo un confronto numerico della biodisponibilità fornita dalle vie di dosaggio. Il riferimento al "Rapporto AUC" nel presente documento indica il rapporto AUC_{sc}/AUC_{IV} . Per fornire robustezza statistica, il rapporto AUC è preferibilmente un valore medio, mediano o modale (ad esempio, una media) calcolato da una pluralità di esperimenti ripetuti (o simulazioni computazionali). Questo approccio è dimostrato con riferimento agli Esempi. La media, la mediana o la moda (preferibilmente la media) possono essere derivate riunendo i dati ottenuti da più pazienti (o più simulazioni computazionali). Pertanto, il rapporto di AUC può riflettere l'AUC media, mediana o modale (preferibilmente media) in più pazienti.

La PK non lineare si verifica quando la clearance non è costante. In altre parole, la PK non lineare si verifica quando la clearance cambia con la dose.

5.6. Malattia mediata da IFN di tipo I

La malattia mediata da IFN di tipo I può essere definita come una malattia caratterizzata da disregolazione di IFN di tipo I [9]. La malattia da IFN di tipo I può essere una malattia autoimmune mediata da IFN di tipo I. La malattia da IFN di tipo I può essere una malattia autoimmune sistemica mediata da IFN di tipo I. Le malattie mediate da IFN di tipo I includono il lupus (inclusi LES, LN e LEC). La malattia mediata da IFN di tipo I può essere la nefrite da lupus. Le malattie mediate da IFN di tipo I includono il lupus eritematoso cutaneo. Le malattie mediate da IFN di tipo I includono la miosite. Le malattie mediate da IFN di tipo I includono la sclerodermia. Le malattie mediate da IFN di tipo I includono la sindrome di Sjogren.

Le malattie mediate da IFN di tipo I includono le interferonopatie. La malattia mediata da IFN di tipo I può essere caratterizzata dall'associazione con un IFNGS a 21 geni elevato rispetto ai soggetti sani. La malattia mediata da IFN di tipo I può essere caratterizzata dall'associazione con un IFNGS a 4 geni elevato rispetto ai soggetti sani. La malattia mediata da IFN di tipo I può essere caratterizzata dall'associazione con un IFNGS a 5 geni elevato rispetto ai soggetti sani.

5.6.1. Miosite

La miosite (nota anche come miopatie infiammatorie idiopatiche (IMM)), come il LES, è una malattia del tessuto connettivo con un forte coinvolgimento di IFN di tipo 1. La miosite è una malattia rara, progressiva e debilitante. La miosite è una malattia mediata da IFN di tipo I. In particolare, i geni inducibili da IFN di tipo I sono sovraespressi nel sangue intero e nei muscoli dei pazienti con miosite [10,11]. L'espressione genica di IFN di tipo I correla con l'attività della malattia miosite [10,11]. Inoltre, le DC plasmacitoidi (pDC) secernenti IFN di tipo I sono presenti nei tessuti bersaglio dei pazienti con miosite [12,13]. Inoltre, la miosite viene indotta *de novo* o peggiorata con il trattamento con IFN [13,14]. Infine, l'anticorpo monoclonale anti-IFN- α , sifalimumab, ha neutralizzato l'espressione del gene di IFN sia in DM che in PM nel muscolo, il che è stato associato a un miglioramento della funzione muscolare (vedere **Esempi, Sezione 11.4**). Le manifestazioni cliniche di affaticamento, eruzione cutanea, fotosensibilità e dolore articolare sono comuni sia al lupus che alla miosite.

5.6.2. Sclerodermia

La sclerosi sistemica (Sclerodermia, SSc), come il LES, è una malattia del tessuto connettivo con un forte coinvolgimento di IFN di tipo 1. La sclerosi sistemica è una malattia autoimmune multisistemica, caratterizzata da anomalie funzionali e strutturali dei piccoli vasi sanguigni e fibrosi della pelle e degli organi interni. La via di IFN di tipo 1 è un driver patogeno nella SSc. L'evidenza del ruolo centrale di IFN di tipo I nella patogenesi della SSc (processi infiammatori e fibrotici) include

molteplici polimorfismi genetici associati che implicano la via di IFN di tipo 1 nella SSc [15]. Inoltre, è stato riscontrato che gli autoanticorpi di SSc amplificano direttamente la risposta di IFN di tipo 1 [16], e vi è evidenza del contributo di IFN di tipo 1 alla fibrosi dipendente e indipendente da TGF- β nei polmoni e nella pelle dei pazienti affetti da SSc [17]. Inoltre, ulcere digitali dovute a lesioni vascolari di piccoli vasi nella SSc sono associate ad un'elevata firma di IFN [18].

5.7. Firma genica di IFN di tipo I (IFNGS)

La firma genica dell'interferone (IFNGS) è definita come un insieme di trascritti genici specifici la cui espressione aumenta una volta che il recettore di IFN (IFNAR1) viene attivato legando i ligandi di IFN di tipo I (IFN- α , IFN- β e IFN- ω). Due firme geniche dell'interferone vengono utilizzate come parte delle sperimentazioni di Saphnelo e sifalimumab per fornire letture differenti: La firma genica dell'interferone a 4 geni è una firma del sangue periferico che è stata derivata da studi di espressione genica sull'intero genoma e ulteriormente convalidata da un test PCT quantitativo (sviluppato per misurare specificamente l'espressione genica di IFN sulla base di 4 geni). Viene inoltre utilizzato al livello basale per capire se una malattia o una particolare malattia di un paziente è guidata da IFN di tipo I. La firma genica dell'interferone 21 è una firma del sangue periferico che è stata derivata da studi di espressione genica sull'intero genoma. Viene utilizzata per studiare l'effetto farmacodinamico di Saphnelo fornendo una misura dell'inibizione della segnalazione dell'interferone di tipo 1 dopo il trattamento.

La firma a 21 geni di IFN (IFNGS) è un marcatore farmacodinamico convalidato della segnalazione di IFN di tipo I [10] (**Figura 28**), che è elevato nei pazienti con malattia mediata da IFN di tipo I, tra cui LES, nefrite lupica, miosite, sindrome di Sjogren e sclerodermia (**Figura 31A** e **Figura 31B**).

Un punteggio di IFNGS a 4 geni viene calcolato misurando l'espressione di IF127, IFI44, IFI44L e RSAD2. Un punteggio di IFNGS a 5 geni viene calcolato misurando l'espressione di IF127, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6. Un punteggio di IFNGS a 21 geni viene calcolato misurando i geni mostrati nella **Figura 28**. L'espressione genica può essere misurata rilevando l'mRNA nel sangue intero o nel tessuto del soggetto. Un punteggio di IFNGS (4 geni, 5 geni o 21 geni) può essere rilevato in un soggetto misurando l'espressione genica di IFNGS (ad esempio mRNA) nel sangue o nel tessuto del soggetto e confrontando i livelli di espressione genica con l'espressione di geni house-keeping o di controllo, ad esempio ACTB, GAPDH e rRNA 18S, nel sangue o nei tessuti.

6. ESEMPIO 1: Anifrolumab in clinica

La sicurezza di anifrolumab è stata valutata in 8 studi in cieco o in aperto per via endovenosa (IV) e sottocutanea (SC): 6 studi su pazienti affetti da LES (Studio 05, Studio 04, Studio 1013, Studio 1145 e Studio 08), 1 studio su pazienti con sclerosi sistemica (SSc) (Studio MI-CP180) e 1 studio su volontari sani (Studio 06) (**Tabella 6-1**). Di questi studi, due (Studi 08 e 06) hanno impiegato la somministrazione di anifrolumab SC.

Due studi sono in corso: 1 studio su pazienti affetti da LES (Studio 09) e 1 studio su pazienti con nefrite lupica (LN) (Studio 07).

Tabella 6-1: Studi clinici

| Studi di fase III | Inibitore della segnalazione di IFN | Nome | Soggetti | Sommi n. | Dose | CT.gov |
|--------------------------|--|----------------------------|------------------|-----------------|--------------|---------------|
| Studio 05 | anifrolumab | TULIP II | Pazienti con LES | IV | 300 mg Q4W | NCT02446899 |
| Studio 04 | anifrolumab | TULIP I | Pazienti con LES | IV | 300 mg Q4W | NCT02962960 |
| Studio 09 | anifrolumab | Estensione a lungo termine | Pazienti con LES | IV | 300 mg | |
| Studi di fase II | | | | | | |
| Studio 1013 | anifrolumab | MUSE | Pazienti con LES | IV | 300mg o 1000 | NCT01438489 |

| Studi di fase III | Inibitore della segnalazione di IFN | Nome | Soggetti | Sommi n. | Dose | CT.gov |
|-------------------|-------------------------------------|-------------|------------------------|----------|-----------|-----------------|
| | | | | | mg Q4W | |
| Studio 1145 | anifrolumab | MUSE OLE | | IV | 300 mg | NCT017531 93 |
| Studio 08 | anifrolumab | | Pazienti con LES | SC | | NCT029629 60 |
| Studio 07 | anifrolumab | | Pazienti con LN | | | NCT025479 22 |

| | | | | | |
|------------------------|-------------|------------------------------|----|---|-------------|
| Fase I | sifalimumab | Pazienti con LES | IV | 200 mg, 600 mg, o 1200 mg | NCT01283139 |
| Studio MI- CP180 | anifrolumab | Pazienti con sclerodermia | IV | 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 5,0, 10, 20,0 mg/kg | NCT00930683 |

| | | | | | |
|-----------------|-------------|----------------------|---------|----------------------------------|-------------|
| Fase I | sifalimumab | Pazienti con LES | IV | 200 mg, 600 mg, o 1200 mg | NCT01283139 |
| Studio 06 [8] | anifrolumab | Volontari sani | IV e SC | 300mg, SC, 300 mg IV o 600 mg SC | NCT02601625 |
| Studio MI-CP151 | sifalimumab | Pazienti con miosite | IV | 0,3, 1,0, 3,0, o 10,0 mg/kg | NCT00533091 |

Lo studio MI-CP151 è descritto in maggiore dettaglio in Higgs *et al.* 2013 [10]. Lo studio 1013 è descritto in maggior dettaglio in Furie *et al.* 2017 [19], che è incorporato qui integralmente per riferimento. Lo studio 04 è descritto in maggior dettaglio in Furie *et al.* 2019 [20], che è incorporato qui integralmente per riferimento. I risultati dello Studio 05 sono presentati in Morand *et al.* 2020 [21], qui incorporato integralmente per riferimento. Un sommario completo delle prove sull'efficacia clinica di anifrolumab per via endovenosa nel LES è fornito in Tanaka *et al.*, 2020 [22], che è qui incorporato integralmente per riferimento.

7. ESEMPIO 2: Sicurezza ed efficacia di anifrolumab per via endovenosa

7.1. Efficacia

La valutazione principale dell'efficacia di anifrolumab si basa sui dati di 3 studi globali, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (Studi 04 e 05 di Fase 3 e Studio 1013 di Fase 2). Questi studi sono stati molto simili nel disegno in quanto hanno incluso un periodo di trattamento di 52 settimane e hanno avuto caratteristiche dei pazienti simili e criteri di inclusione/esclusione coerenti. L'obiettivo primario in tutti e 3 gli studi è stato di valutare l'effetto di anifrolumab rispetto al placebo sull'attività complessiva della malattia. Sono stati scelti obiettivi secondari per caratterizzare ulteriormente l'efficacia di anifrolumab rispetto al placebo, ad esempio la capacità di ridurre l'uso di glucocorticoidi, l'effetto sugli endpoint organo-specifici (attività cutanea del LES e articolazioni) e i tassi di riacutizzazione.

Nei 3 studi globali di Fase 2/3 in doppio cieco (Studi 04, 05 e 1013), l'efficacia di anifrolumab 300 mg IV Q4W in pazienti con LES da moderato a grave è stata osservata in una serie di endpoint clinicamente importanti. Anifrolumab ha mostrato un effetto precoce e duraturo sull'attività complessiva della malattia, la capacità di ridurre gradualmente l'uso di steroidi a un livello clinicamente vantaggioso ($\leq 7,5$ mg/giorno) e di mantenere questo livello fino alla settimana 52, un beneficio precoce e duraturo sull'attività della pelle cutanea e porta ad una riduzione clinicamente significativa del tasso di riacutizzazioni.

2.1.1: Studio 1013 (MUSE, NCT01438489)

Lo studio 1013 (MUSE, NCT01438489) è stato uno studio di fase 2b, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo,

di 52 settimane, con anifrolumab 300 mg e 1.000 mg rispetto a placebo in pazienti adulti con LES attivo da moderato a severo nonostante la terapia standard di cura (SOC). La riduzione graduale di OCS è stata incoraggiata durante la sperimentazione, ma è stata a discrezione dei ricercatori. L'endpoint primario di efficacia è stato valutato sulla base della riduzione dell'attività della malattia di LES misurata mediante SRI(4) con riduzione sostenuta dell'uso di OCS dopo 24 settimane di trattamento.

L'endpoint primario di un composito di risposta di SRI(4) con riduzione sostenuta di OCS alla settimana 24 è stato raggiunto da più pazienti che ricevono anifrolumab (34,3% e 28,8% per i pazienti che ricevono 300 mg [n = 99] e 1.000 mg [n = 104], rispettivamente) rispetto al placebo (17,6% [n = 102]; p = 0,014 e p = 0,063 rispettivamente per 300 mg e 1.000 mg rispetto al placebo). Una dimensione di effetto maggiore è stata osservata nei pazienti con un IFNGS elevato al livello basale, con il 36,0% (p = 0,004) e il 28,2% (p = 0,029) dei pazienti trattati con anifrolumab 300 mg e 1.000 mg, rispettivamente, che hanno raggiunto l'endpoint primario contro il 13,2% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Nei pazienti con un IFNGS basso al livello basale, i rispettivi tassi di risposta per i pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario sono stati del 29,2%, 30,8% e 30,8% per anifrolumab 300 mg, anifrolumab 1.000 mg e placebo.

Lo studio 1013 è descritto in maggior dettaglio in Furie et al. 2017 [19], che è incorporato qui integralmente per riferimento.

7.1.1. Studi 04 e 05 (TULIP I e TULIP II)

Il programma cardine TULIP (trattamento del lupus non controllato tramite la via di IFN) ha compreso due sperimentazioni cliniche di fase 3, multinazionali, randomizzate, in doppio cieco, controllate con placebo, a gruppi paralleli, TULIP-1 (Studio 04) e TULIP-2 (Studio 05). Il disegno dello Studio 04 e dello Studio 05 è stato quasi identico (**Figura 1**). Entrambi gli studi sono consistiti in un periodo di trattamento di 52 settimane con anifrolumab o placebo IV Q4W dalla settimana 0 alla settimana 48 per un totale di 13 dosi. L'endpoint primario è stato valutato alla settimana 52. Tentativi di riduzione graduale di OCS sono stati obbligatori in entrambi gli studi tra le settimane 8 e 40 per i pazienti che hanno ricevuto prednisone orale basale ≥ 10 mg/giorno o equivalente, fino al raggiungimento di un dosaggio $\leq 7,5$ mg/giorno, che ha dovuto essere mantenuto fino alla settimana 52. In entrambi gli studi sono stati utilizzati endpoint compositi che hanno rilevato un miglioramento clinicamente significativo dell'attività della malattia di LES: SRI(4) (endpoint primario in TULIP-1) e BICLA (endpoint primario in TULIP-2).

La selezione della dose di 300 mg di anifrolumab ogni 4 settimane (Q4W) per questi studi è stata basata sui risultati di sicurezza ed efficacia dell'analisi provvisoria dello studio di Fase 2b 1013 in cui 2 dosi di anifrolumab (300 mg e 1.000 mg) sono state valutate rispetto al placebo nonché modellizzazione e simulazione di dose-risposta (come descritto nel brevetto statunitense 9493570, corrispondente alla pubblicazione PCT WO2013188494, qui incorporato per riferimento nella

sua interezza). Nell'analisi provvisoria dello studio di Fase 2b, il beneficio clinicamente significativo è stato osservato con la dose da 300 mg, senza alcun beneficio incrementale a 1.000 mg. Inoltre, è stata osservata una proporzione più elevata di soggetti che hanno riportato riattivazioni dell'herpes zoster con 1.000 mg rispetto a 300 mg. Considerata l'efficacia comparabile tra le dosi di anifrolumab da 300 e 1.000 mg e l'aumento della frequenza di eventi di herpes zoster nel gruppo trattato con la dose da 1.000 mg rispetto al gruppo trattato con la dose da 300 mg, il profilo di rischio-beneficio è apparso favorire la dose da 300 mg.

In TULIP-1 e TULIP-2, i pazienti con LES da moderato a grave nonostante la terapia standard sono stati randomizzati a ricevere anifrolumab 300 mg (TULIP-1 e TULIP-2), anifrolumab 150 mg (solo TULIP-1) o placebo per via endovenosa Q4W per 48 settimane insieme alla terapia standard. La randomizzazione è stata stratificata in base al punteggio di Indice di attività di malattia di lupus eritematoso sistemico 2000 (SLEDAI-2K) (<10 contro ≥10) e allo stato di FNGS a 4 geni (alto rispetto a basso) allo screening e al dosaggio di glucocorticoidi orali (<10 contro ≥10 mg giorno⁻¹ prednisone o equivalente) al livello basale. Le sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2 hanno presentato variabili di efficacia, variabili di sicurezza, frequenza di valutazioni e criteri di inclusione/esclusione coerenti (**Figura 1**).

7.1.2. Studio 04 (TULIP I, NCT02446912)

Lo studio 04 ha confrontato anifrolumab 150 mg e 300 mg con placebo in pazienti adulti con LES attivo in modo da moderato a severo

nonostante il trattamento SOC. L'efficacia è stata valutata sulla base della riduzione dell'attività della malattia di LES misurata dalla risposta di SRI(4).

Nello Studio 04, la proporzione di pazienti che alla Settimana 52 hanno raggiunto l'esito primario della risposta di SRI(4) è stata paragonabile tra i gruppi di anifrolumab 300 mg (84/180 [47%]) e placebo (79/184 [43%]; differenza -3,9; IC al 95% -6,3, 14,1; $p = 0,45$) (**Figura 2**). Allo stesso modo, nell'analisi prespecificata (regole sui farmaci limitati non modificate), la proporzione di pazienti alla settimana 52 con una risposta di SRI(4) è stata 65 (36%) su 180 trattati con anifrolumab 300 mg e 74 (40%) su 184 nel gruppo placebo (differenza -4,2; IC 95% -14,2, 5,8; $p = 0,41$).

Lo studio 04 è descritto in maggior dettaglio in Furie et al. 2019 [20], che è incorporato qui integralmente per riferimento.

7.1.3. Studio 05 (TULIP II, NCT02446899)

Nello Studio 05 (TULIP-2), una modifica del protocollo ha modificato l'endpoint primario dalla risposta di SRI(4) alla risposta di BICLA prima dell'apertura del cieco dei dati di sperimentazione e dopo il completamento di TULIP-1. Questo cambiamento è stato informato dalle analisi di MUSE e TULIP-1.

Lo studio 05 ha confrontato anifrolumab 300 mg con placebo in pazienti adulti con LES attivo in modo da moderato a severo nonostante il trattamento SOC. L'efficacia in questo studio è stata valutata sulla base

della riduzione dell'attività della malattia di LES misurata mediante la risposta di valutazione composita di lupus (BICLA) basata su BILAG.

Nello Studio 05, una proporzione maggiore di pazienti hanno raggiunto l'esito primario della risposta di BICLA alla settimana 52 nel gruppo anifrolumab (47,8%) rispetto al gruppo placebo (31,5%; differenza aggiustata 16,3%; IC 95% 6,3, 26,3; $p = 0,001$) (**Figura 2**, **Figura 3A** e **Figura 3B**). Nel sottogruppo con test di IFNGS elevato, la percentuale di pazienti con risposta di BICLA alla settimana 52 è stata del 48,0% (72/150) nel gruppo anifrolumab e del 30,7% (46/151) nel gruppo placebo (differenza aggiustata 17,3%; 95% CI 6,5, 28,2; p aggiustato = 0,002). I risultati corrispondenti nel sottogruppo con test di IFNGS basso sono stati rispettivamente del 46,7% (14/30) e del 35,5% (11/31) dei pazienti nei gruppi anifrolumab e placebo (differenza aggiustata 11,2; IC 95% -13,5, 35,8). C'è stata uniformità delle risposte di BICLA a favore di anifrolumab tra gli altri sottogruppi di pazienti definiti dal protocollo in termini di gravità della malattia al livello basale, razza, etnia, età, sesso, età di esordio della malattia e stato degli anticorpi anti-farmaco. L'HR per il tempo al raggiungimento di risposte di BICLA sostenute fino alla settimana 52 nel gruppo complessivo ha favorito il gruppo anifrolumab 300 mg rispetto al placebo (HR 1,55; IC 95% 1,11, 2,18).

Anifrolumab ha mostrato anche un beneficio significativo per la riduzione sostenuta di OCS e la riduzione della gravità della malattia cutanea (riduzione del punteggio di CLASI) (**Figura 2**). Tra i pazienti che

hanno ricevuto prednisone ≥ 10 mg/die o equivalente al livello basale, il 51,7% (45/87) dei pazienti trattati con anifrolumab e il 30,1% (25/83) di quelli che hanno ricevuto placebo hanno ottenuto una riduzione sostenuta a $\leq 7,5$ mg/die (differenza aggiustata 21,2%; IC 95% 6,8, 35,7; p aggiustato = 0,01). Tra i pazienti con malattia cutanea almeno moderatamente attiva (punteggio di CLASI ≥ 10) al livello basale, il 49,0% (24/49) di quelli che hanno ricevuto anifrolumab e il 25,0% (10/40) di quelli che hanno ricevuto placebo hanno manifestato riduzioni del punteggio di CLASI $\geq 50\%$ alla settimana 12 (differenza aggiustata 24,0%; 95% CI 4,3, 43,6; p aggiustato = 0,04). Sebbene la risposta al trattamento in organi diversi dalla pelle e dalle articolazioni non rientrasse nelle analisi prespecificate, la definizione di risposta di BICLA richiede un miglioramento in tutti i sistemi d'organo interessati al livello basale (riduzione di tutti i punteggi dei domini di BILAG-2004 A e B al livello basale a B/C/D e C/D, rispettivamente) e nessuna nuova riacutizzazione nei restanti sistemi d'organo di BILAG-2004. Al livello basale, i domini d'organo più colpiti per i pazienti arruolati sono stati mucocutaneo e muscoloscheletrico (>80% con coinvolgimento di BILAG-2004 A o B). Si sono verificati punteggi di BILAG-2004 A o B al livello basale meno frequentemente nei domini cardiorespiratorio, costituzionale, renale, neuropsichiatrico, gastrointestinale, ematologico e oftalmico. Pertanto, per definizione, la risposta si è verificata in tutti questi sistemi d'organo di BILAG-2004 interessati nei pazienti che hanno ottenuto una risposta di BICLA. Il tasso di riacutizzazione annualizzato basato su BILAG-2004 è

stato di 0,43 nel gruppo anifrolumab e 0,64 nel gruppo placebo (rapporto di tasso aggiustato 0,67; IC al 95% 0,48, 0,94; p aggiustato = 0,08) [37]. Tra i pazienti con ≥ 6 articolazioni gonfie e ≥ 6 articolazioni dolenti al livello basale, il 42,2% (30/71) nel gruppo anifrolumab e il 37,5% (34/90) nel gruppo placebo (differenza aggiustata 4,7%; IC 95% -10,6, 20,0; p aggiustato = 0,55) hanno avuto una riduzione $\geq 50\%$ del conteggio delle articolazioni gonfie e dolenti alla settimana 52.

I risultati dello Studio 05 sono presentati in Morand et al. 2020 [21], qui incorporato integralmente per riferimento.

7.1.4. Conclusione sull'efficacia

Lo studio 05 ha fornito una forte evidenza dell'efficacia di anifrolumab nel trattamento di pazienti con LES attivo in modo da moderato a severo nonostante il trattamento SOC sulla base dell'endpoint primario di BICLA prespecificato. I dati combinati di tutte e tre le sperimentazioni cliniche supportano ulteriormente l'efficacia di anifrolumab 300 mg in questi pazienti su una serie di endpoint clinicamente significativi. È importante sottolineare che in tutti gli studi è stato riscontrato un beneficio consistente con anifrolumab 300 mg per quanto riguarda il tasso di risposta di BICLA alla settimana 52; in tutti e tre gli studi sono state osservate differenze di trattamento $>16\%$ rispetto al placebo nei tassi di risposta di BICLA. Inoltre, sia in TULIP-2 che in MUSE, anifrolumab ha suggerito un beneficio terapeutico per la risposta di SRI(4). Le prove di efficacia coerenti e a supporto di anifrolumab 300 mg in tutti i numerosi endpoint secondari chiave (ad esempio riduzione

di OCS, miglioramento del punteggio di CLASI, riduzione delle riacutizzazioni) sono rilevanti per caratterizzare l'intera portata dell'effetto del trattamento con anifrolumab, in maniera particolare data l'eterogeneità delle manifestazioni di LES.

Anifrolumab mostra efficacia nella riduzione delle riacutizzazioni e l'inizio dell'effetto del trattamento nel ridurre l'attività della malattia si verifica già 8-12 settimane dopo l'inizio del trattamento, quando è stata osservata una separazione numerica dei tassi di risposta di BICLA superiore al 10% a favore di anifrolumab 300 mg ed è rimasta per tutta la durata di 52 settimane di trattamento. Inoltre, l'effetto di risparmio degli steroidi di anifrolumab riduce potenzialmente il rischio cumulativo di danno d'organo associato a LES a lungo termine. Anche i miglioramenti osservati con il trattamento con anifrolumab nelle manifestazioni cutanee (punteggio di attività di CLASI) sono particolarmente importanti in quanto sono comuni e il viso, la testa e il collo sono spesso interessati da lesioni che sono visibili.

Un sommario completo delle prove sull'efficacia clinica di anifrolumab per via endovenosa nel LES è fornito in Tanaka et al., 2020 [22], che è qui incorporato integralmente per riferimento.

7.2. Sicurezza

La sicurezza e la tollerabilità di anifrolumab sono stati coerenti e generalmente simili in tutti e tre gli studi di efficacia. La percentuale di pazienti con qualsiasi evento avverso (EA) è variata dall'85% all'89% nei gruppi trattati con anifrolumab e dal 77% all'84% nei gruppi placebo. Gli

EA più comuni hanno incluso infezioni del tratto respiratorio superiore, nasofaringite e reazioni correlate all'infusione. Le infusioni di anifrolumab sono state generalmente ben tollerate e c'è stato un rapporto di anafilassi che si è verificata in un paziente che ha ricevuto anifrolumab 150 mg in TULIP-1. Pochi pazienti hanno manifestato ipersensibilità e la maggior parte degli EA correlati all'infusione non sono stati gravi ed sono stati di intensità lieve o moderata. Gli eventi avversi gravi (AEG) si sono verificati nell'8-16% dei pazienti trattati con anifrolumab e nel 16-19% dei pazienti trattati con placebo. Si è verificato un decesso ciascuno nel periodo di trattamento di TULIP-1 e TULIP-2, entrambi i quali sono avvenuti nel braccio di trattamento con anifrolumab e sono stati dovuti a polmonite. Nello studio MUSE si è verificato anche un decesso di un paziente che ha ricevuto 1 dose di anifrolumab da 1.000 mg e ha avuto una colite acuta. La percentuale di pazienti con EA che hanno portato alla sospensione è stata inferiore tra quelli che hanno ricevuto anifrolumab rispetto al placebo in TULIP-2 e MUSE, ma maggiore tra i pazienti trattati con anifrolumab in studio TULIP-1 (6% contro 3% con placebo).

C'è stata una maggiore incidenza di herpes zoster nei gruppi di trattamento con anifrolumab (5-7%) rispetto ai gruppi placebo (1-2%); la maggior parte degli eventi sono stati cutanei, non gravi e non hanno comportato l'interruzione del trattamento. Tutti hanno risposto al trattamento di SOC e generalmente si sono risolti senza sequele. Per altri EA di particolare interesse, l'incidenza è stata bassa e simile tra i gruppi di trattamento.

Un sommario completo delle prove sulla sicurezza e la tollerabilità di anifrolumab è fornito in Tanaka et al., 2020 [22], che è qui incorporato integralmente per riferimento.

7.3. Conclusione

Anifrolumab ha dimostrato un beneficio clinicamente rilevante nei soggetti con LES da moderato a grave trattati con SOC. L'efficacia è stata supportata da un'ampia gamma di misurazioni cliniche dell'attività della malattia globale (vari livelli di risposte di SRI, BICLA) e organo-specifica (CLASI, conteggio articolare). È stato osservato anche un aumento clinicamente rilevante nella proporzione di soggetti che hanno ottenuto una riduzione prespecificata di corticosteroidi nel gruppo da 300 mg rispetto al placebo, mentre non è stata osservata alcuna differenza apparente rispetto al gruppo da 1.000 mg e al placebo.

Anifrolumab è stato generalmente ben tollerato. È stato osservato un aumento dose-correlato nel numero di soggetti con infezioni da herpes zoster non complicate nei soggetti che hanno ricevuto anifrolumab rispetto al placebo.

La risposta di BICLA è stata costantemente ottenuta da un numero maggiore di pazienti che hanno ricevuto anifrolumab rispetto al placebo in tutti e tre gli studi, così come la riduzione supportata di OCS e il miglioramento di CLASI. In entrambi MUSE e TULIP-2, una percentuale maggiore di pazienti hanno ottenuto anche una risposta di SRI(4) con anifrolumab rispetto al placebo. Il profilo di sicurezza di anifrolumab è stato generalmente simile in tutti gli studi di efficacia, con

EAG verificandosi nell'8-16% dei pazienti trattati con anifrolumab e nel 16-19% dei pazienti trattati con placebo. In tutti e tre gli studi si è verificato un aumento dell'incidenza di herpes zoster nei gruppi di trattamento con anifrolumab rispetto ai gruppi con placebo, ma la maggior parte degli eventi sono stati di presentazione cutanea e hanno risposto al trattamento SOC. Le prove provenienti dalle sperimentazioni cliniche discusse suggeriscono che in pazienti con LES attivo, anifrolumab 300 mg somministrato IV Q4W è superiore al placebo nel raggiungere endpoint compositi di risposta di attività della malattia, nonché nel ridurre il dosaggio di OCS, la gravità della malattia cutanea e il tasso di riacutizzazione. Pertanto, dagli studi clinici sulla somministrazione di anifrolumab IV si è concluso che 300 mg IV Q4W è stata la dose ottimale rispetto a 150 mg Q4W. È stato riscontrato che l'aumento della dose a 1000 mg Q4W fornisce solo un beneficio incrementale ed è stato osservato un aumento correlato alla dose dell'infezione da herpes zoster (**Figura 4**).

8. ESEMPIO 3: Somministrazione sottocutanea di anifrolumab

8.1. Studio di fase I MI-CP180 su anifrolumab IV in pazienti con SSc

Le concentrazioni sieriche medie di anifrolumab dopo una somministrazione di una dose singola in base al peso corporeo sono presentate nella **Figura 5A**. Dopo una somministrazione a dose singola, anifrolumab ha mostrato una PK non lineare-lineare a livelli di dose più

bassi (<10,0 mg/kg) in pazienti sia con IFNGS alto che con IFNGS basso. È stato osservato un aumento proporzionale alla dose della C_{max} , ma un aumento dell'AUC è stato più che proporzionale alla dose tra 0,1 e 10,0 mg/kg. $t_{1/2}$ di anifrolumab è stato più prolungato nelle coorti a dose più elevata. Al livello di dose più alto studiato (20,0 mg/kg), il $t_{1/2}$ terminale è stato di approssimativamente 12 giorni.

8.2. Fase I di anifrolumab IV e SC in volontari sani (Studio 06)

In questo studio di Fase I randomizzato, controllato con placebo, 30 adulti sani sono stati assegnati a tre coorti di trattamento (anifrolumab 300 mg SC (n=6), anifrolumab 300 mg per via endovenosa (n=6), anifrolumab 600 mg SC (n=6)) e placebo (n=4/coorte). Dopo la somministrazione SC, l'esposizione ad anifrolumab è aumentata proporzionalmente da 300 mg a 600 mg in base all'area sotto la curva di concentrazione sierica-tempo. I profili di concentrazione di anifrolumab sierica media aritmetica-tempo dopo somministrazione singola IV e SC sono mostrati nella **Figura 5B**. Come riportato in Tummala *et al.* 2018 [8], che è qui integralmente incorporato per riferimento, questo studio ha stimato che la biodisponibilità di anifrolumab in volontari sani è pari all'87% dell'esposizione endovenosa.

8.3. Fase II di anifrolumab SC in pazienti affetti da LES (Studio 08)

Questo studio è stato progettato per caratterizzare la farmacocinetica e la farmacodinamica di anifrolumab somministrato per via sottocutanea (**Figura 6A**).

Lo studio ha esplorato la farmacologia clinica, la sicurezza e l'efficacia esplorativa di anifrolumab sottocutaneo. La farmacocinetica nello Studio 08 è stata coerente con l'elevata biodisponibilità dello Studio 06 (volontari sani) e l'elevata CL nei pazienti con LES ad IFNGS elevato. Anifrolumab, somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane a pazienti con LES e manifestazioni cutanee da moderate a gravi, ha avuto una farmacocinetica non lineare che è stata più che proporzionale alla dose e ha neutralizzato la firma genica di interferone di tipo I in modo dose-dipendente (**Figura 6B** e **Figura 6C**). In particolare, 150 mg o 300 mg di anifrolumab sottocutaneo somministrato ogni 2 settimane per 50 settimane hanno avuto una farmacocinetica non lineare, per cui le concentrazioni C_{trough} sono state più che proporzionali alla dose. Il numero di eventi avversi con anifrolumab per via sottocutanea è stato simile ai numeri osservati dopo la somministrazione endovenosa in studi più ampi su pazienti con LES.

I risultati dello Studio 08 sono descritti pienamente Bruce et al. [23], che è qui incorporato integralmente per riferimento.

Lo studio 08 è stato limitato dalle piccole dimensioni di campione e non è stato possibile trarre conclusioni sugli effetti biologici del farmaco in studio (ad esempio, sulle concentrazioni di C3 o C4 del complemento) o sulla sua efficacia clinica. Anche l'inclusione dei soli pazienti con firme geniche elevate di interferone di tipo I e malattia cutanea attiva ha limitato la possibilità di generalizzazione dello studio a pazienti con

caratteristiche patologiche simili. Lo studio è stato ulteriormente limitato dalla crescente frequenza di valori mancanti nel tempo.

8.4. Conclusione

La PK di anifrolumab ha mostrato costantemente una disposizione di farmaco mediata da bersaglio in cui le concentrazioni o le esposizioni sono diminuite in modo più che proporzionale alla dose a livelli di dose più bassi. Nello Studio 06 (volontari sani) è stata osservata un'elevata biodisponibilità di anifrolumab somministrato tramite SC; il rapporto tra l'AUC di anifrolumab SC e anifrolumab IV al di sotto di 300 mg è stato approssimativamente dell'87%.

9. ESEMPIO 4: Determinazione della dose unitaria sottocutanea ottimale

9.1. Scopo

Al fine di rilevare un regime di dosaggio ottimale per la somministrazione sottocutanea di anifrolumab, gli inventori hanno sviluppato un modello di PK e un modello di PK/PD di popolazione, concepiti per utilizzare la sperimentazione clinica umana esistente. I dati di PK degli studi 04 e 05 di fase III e dello studio 1013 di fase II sono stati utilizzati per assistere lo sviluppo del modello di PK di popolazione.

Un obiettivo iniziale degli inventori è stato quello di rilevare una dose sottocutanea che fornisse un'esposizione equivalente a una dose standard da 300 mg IV (Q4W), consentendo allo stesso tempo un dosaggio più regolare che potrebbe essere fornito in un volume inferiore. Questo è stato basato sulla consapevolezza che 300 mg IV Q4W

forniscono profili PK clinici ed efficacia clinica ottimali (ad esempio in termini di raggiungimento della risposta di BICLA) come riportato ad esempio in Furie *et. al.* 2017 [19] che è incorporato qui integralmente per riferimento.

9.2. Risultati

9.2.1. Selezione iniziale della dose sottocutanea per anifrolumab

In un'analisi iniziale, gli inventori hanno determinato regimi di dosaggio specifici determinati per fornire un'esposizione equivalente a quella ottenibile con 300 mg Q4W IV. Inizialmente è stato riscontrato che un regime di dosaggio di 105 mg sottocutanei settimanali (QW) fornisce un rapporto AUC vicino a (o leggermente superiore a) 1 (**Figura 7A**), anche laddove la biodisponibilità prevista è stata ridotta di circa il 7% rispetto a quella riportata in Tummal *et. al.* 2018 [8] (incorporato qui integralmente per riferimento) per tenere conto della varianza inter-individuale nella biodisponibilità (**Figura 7B**). 105 mg sottocutanei QW sono apparsi fornire concentrazioni di valle mediane comparabili o migliorate e soppressione di IFNGS rispetto alla dose comparativa di 300 Q4W mg IV (**Figura 8A e Figura 8B**). Da queste analisi iniziali è apparso che la dose SC 105 mg QW di anifrolumab dovrebbe essere selezionata come equivalente a 300 mg Q4W e quindi come avente il profilo di efficacia/rischio ottimale per il trattamento dei pazienti affetti da LES. È importante sottolineare che queste analisi hanno assunto che la dose di 300 mg IV fosse a plateau o vicino al plateau della curva di dose-risposta

per anifrolumab, vale a dire che l'aumento della dose oltre 300 mg IV Q4W non fornirebbe alcun beneficio significativo ai pazienti, in particolare se si tiene conto l'aumento del rischio di infezione da herpes zoster per dosi più elevate.

9.2.2. Selezione modificata della dose sottocutanea per anifrolumab

Gli inventori hanno quindi inizialmente considerato 105 mg QW come la dose SC ottimale di anifrolumab per il trattamento di una malattia mediata da IFN di tipo I sulla base dei dati disponibili dallo studio MUSE, dallo Studio 06 e dallo Studio 08. Tuttavia, per confermare la selezione della dose SC da 105 mg, gli inventori hanno condotto un'ulteriore analisi dei dati delle sperimentazioni cliniche TULIP I (Studio 04) e TULIP II (Studio 05).

Utilizzando i dati aggiuntivi, è stata dimostrata una relazione esposizione positiva-BICLA nei pazienti con elevato IFNGS. Sorprendentemente, questa relazione è stata osservata anche all'interno del gruppo da 300 mg IV Q4W (**Figura 9A** e **Figura 9B**). La risposta di BICLA nel gruppo di pazienti con 300 mg IV Q4W è stata quindi variabile. La regressione logistica della risposta di BILCA alla settimana 52 nei pazienti ha confermato che l'esposizione PK è stata una covariabile significativa sia in TULIP I che in TULIP II. C_{ave} è stata riscontrata essere statisticamente significativa sia nell'analisi di tutti i partecipanti che di IFNGS elevato che ha completato i trattamenti sia in TULIP I che in TULIP II in modo indipendente e nell'analisi aggregata di TULIP I e TULIP

II. La risposta all'esposizione che dimostra una C_{ave} più elevata è stata correlata a BICLA e SRI(4) più elevati nei dati aggregati degli studi TULIP I e TULIP II. In altre parole, c'è stata una variabilità esposizione-dipendente in risposta ad anifrolumab all'interno di pazienti affetti da lupus a cui sono somministrati 300 mg Q4W IV (**Figura 9A** e **Figura 9B**).

Sorprendentemente, la dose di 300 mg IV Q4W è stata riscontrata risiedere all'inizio del plateau della risposta all'esposizione, mentre la dose 150 mg IV subottimale è risieduta nella regione a gradini della curva di esposizione-risposta (**Figura 10A**). Come conseguenza di queste analisi, gli inventori hanno determinato che una dose sottocutanea di 105 mg QW (precedentemente considerata equivalente a una dose 300 mg IV Q4W) non fornirebbe l'equilibrio ottimale tra efficacia e sicurezza nei pazienti affetti da lupus. Gli inventori hanno quindi determinato di selezionare un'altra dose per la somministrazione SC che potrebbe mitigare l'impatto della variabilità nella risposta di una popolazione di pazienti affetti da lupus.

In sommario, dall'analisi iniziale, è emerso che la somministrazione di una dose sottocutanea di 105 mg QW di anifrolumab avrebbe raggiunto un'efficacia almeno simile a quella di 300 mg IV Q4W. Tuttavia, sorprendentemente, a seguito di un'ulteriore analisi da parte degli inventori dei nuovi dati disponibili provenienti da ulteriori studi, è stato riscontrato che la concentrazione di questa dose settimanale (QW) ha potuto essere aumentata senza raggiungere una soglia massima in termini di biodisponibilità ed efficacia. In altre parole, la dose QW

potrebbe essere aumentata oltre 105 mg per fornire concentrazioni plasmatiche ancora maggiori e soppressione di IFNGS e per mitigare la variabilità osservata nella risposta nei pazienti affetti da LES. Una dose di 105 mg sarebbe quindi sub-ottimale.

I sorprendenti dati aggiuntivi della curva di dose-risposta sono stati ulteriormente convalidati dimostrando che la probabilità di ottenere una risposta di BICLA rilevante (nei pazienti con IFNGS elevato) è stata aumentata per la somministrazione sottocutanea settimanale con concentrazioni più elevate della dose di 105 mg (**Tabella 9-1**). Questi dati dimostrano la posizione inaspettata del plateau di dose-risposta (ad esempio sotto una somministrazione sottocutanea), che si sposta verso destra per dosi che aumentano oltre i 105 mg (**Figura 10B**), mostrando che la risposta massima di BICLA è infatti ottenibile con una dose maggiore di 105 mg e che sarebbe preferibile una dose più elevata

(**Tabella 9-1**).

Tabella 9-1: Proiezione dell'efficacia SC presupponendo l'assenza di ritardi/interruzioni della dose.

| | 90 mg SC QW | 105 mg SC QW | 120 mg SC QW | 135 mg SC QW | 150 mg SC QW |
|---|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|
| Dose IV equivalente | ~ 300 mg IV Q4W | ~300 mg IV Q4W | ~400 mg IV Q4W | ~450 mg IV Q4W | < 500 mg IV Q4W ~300 mg SC Q2W |
| Rapporto di Cave media a 300 mg IV | 0,92 | 1,14 | 1,36 | 1,59 | 1,81 |
| % superiore al 95° percentile di 300 mg IV | 3,3% | 9,4% | 20,1% | 33,5% | 48,9% |
| % sovrapposto con ≥ 5° percentile di 1.000 mg IV | 0,3% | 1,8% | 5% | 11% | 21% |
| % di punteggi elevati di IFNGS con il 55% di possibilità di risposta di BICLA | ~86% | ~94% | ~98% | ~99% | ~100% |
| % di punteggi elevati di IFNGS con il 60% di possibilità di risposta di BICLA | ~10% | ~23% | ~38% | ~55% | ~68% |

9.2.3. La biodisponibilità di anifrolumab è altamente variabile

Dopo ulteriori indagini sulla biodisponibilità di anifrolumab, gli inventori hanno chiarito che può esistere un livello sorprendentemente elevato di variabilità nella biodisponibilità di anifrolumab dopo la somministrazione sottocutanea tra pazienti differenti. L'elevato livello di variabilità nella biodisponibilità di anifrolumab non è stato apprezzato in studi precedenti che riportano una biodisponibilità >80% per la somministrazione sottocutanea (vedere **Esempio 3**) [8]. La biodisponibilità (F1) di anifrolumab nello Studio 08 (pazienti con LES, SC) è stata riscontrata essere dell'81% nei volontari sani utilizzando il modello PK di popolazione (**Tabella 9-2**).

Tabella 9-2: Biodisponibilità di anifrolumab basata su volontari sani

| Parametri ± SE | Modello finale di LES IV (includente 6 soggetti del braccio 06 IV) | Studio 06 HV (300 mg IV: 6, 300 mg SC: 6, 600 mg SC: 6) |
|----------------------|--|---|
| CL (IFNGS alto) | 0,193 L/giorno | - |
| CL (IFNGS basso/HV)* | 0,153 L/giorno | 0,146±0,0036 L/giorno |
| IIV: CL | 0,109 (CV: 33,1%) | 0,0431 (CV: 20,8%) |
| F1 | - | 0,812±0,12 |
| Ka | - | 0,274±0,124 /giorno |
| IIV: Ka | - | 0,221 (CV: 47%) |

Gli inventori hanno condotto una validazione esterna dello Studio 08, F2 SC in LES, utilizzando un modello PPK sviluppato con volontari sani e pazienti affetti da LES provenienti da studi IV per determinare la biodisponibilità nella popolazione con lupus.

Un'analisi approfondita dei dati dello Studio 08 ha rivelato che la biodisponibilità è stata influenzata dal sito di somministrazione SC. In particolare, quando è stata stimata la biodisponibilità di 300 mg a livello addominale rispetto a IV, la biodisponibilità (F1) è stata stimata essere dell'85,4% rispetto all'81% quando non sono stati presi in considerazione

i siti di iniezione. Pertanto, i $C_{troughs}$ successivi all'iniezione nella coscia hanno avuto la tendenza verso il basso rispetto all'iniezione nell'addome (**Figura 11A e Figura 11B**). Pertanto, è stato sorprendentemente concluso che la biodisponibilità può, in effetti, essere pari al 70%, tenendo conto della variabilità dovuta al sito di iniezione e della variabilità più elevata della biodisponibilità per i pazienti affetti da lupus (LES) rispetto ai volontari sani. È importante sottolineare che, se è stata assunta una biodisponibilità (F_1) dell'81-87%, 105 mg sono stati inizialmente proiettati fornire una C_{ave} paragonabile a quella di 300 mg IV (**Figura 12**). Al contrario, quando la biodisponibilità stimata è stata ridotta a -70% o meno, la C_{ave} mediana della dose sottocutanea 105 mg QW è scesa al di sotto di 1 (**Figura 13A, Figura 13B e Tabella 9-3**).

Tabella 9-3: Biodisponibilità di anifrolumab

| Biodisponibilità | 90 mg | 105 mg | 120 mg | 135 mg | 150 mg |
|---|-------|--------|--------|--------|--------|
| | SC QW | SC QW | SC QW | SC QW | SC QW |
| 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 |
| Valori = C_{ave} mediana a 300 mg IV; SC=sottocutaneo | | | | | |

Inoltre, si è verificata una sovrapposizione indesiderata del 30% in C_{ave} tra 105 mg SC QW e la dose IV subottimale, 150 mg Q4W, rispetto alla sovrapposizione solo del 16% osservata quando la biodisponibilità è

stata assunta essere dell'81% (**Figura 13A**). Tuttavia, quando è stata utilizzata una dose SC di 120 mg, la sovrapposizione di C_{ave} con la dose IV di 150 mg è stata inferiore alla sovrapposizione con la dose IV ottimale di 300 mg IV, anche quando è stata assunta una bassa biodisponibilità del 70% (**Figura 13B**). Inoltre, la dose SC da 120 mg QW ha avuto una sovrapposizione minima con la dose indesiderabile da 1.000 mg IV (**Figura 13C**), a cui è aumentato il rischio di infezione da herpes zoster (**Figura 15**). Una dose da 150 mg SC QW ha avuto una sovrapposizione indesiderata con la dose da 1.000 mg IV Q4W. Ancora più sorprendente è che una dose SC di 120 mg o più è stata proiettata avere una migliore soppressione di PD (**Tabella 9-4**) rispetto alla dose ottimale presunta di 300 mg IV (**Tabella 9-5**).

La selezione di una dose più elevata di 105 mg, preferibilmente 120 mg o più elevata, di conseguenza ottimizza a risposta ad esposizione minimizzando l'impatto della variabilità dell'inizio della risposta e della biodisponibilità nei pazienti con lupus (ad esempio LES) (**Tabella 9-4**, **Figura 14A**, **Figura 14B**). Una dose SC inferiore a 150 mg QW è desiderabile anche ridurre il rischio di infezione da herpes zoster (**Figura 15**).

Tabella 9-4: % calcolata di soppressione di PD alla settimana 24, dose SC

| SC Dose (mg) | Soppressione di WK24 (%) | | |
|-----------------|--------------------------|-------------|-------------|
| | 75% | 80% | 90% |
| 90 | 89,0 | 84,6 | 63,8 |
| 105 | 92,9 | 89,8 | 69,2 |
| 120 | 94,8 | 91,9 | 74,2 |
| 135 | 96,0 | 93,9 | 75,8 |
| 150 | 96,5 | 94,6 | 80,2 |

Tabella 9-5: % calcolata di soppressione di PD alla settimana 24, dose IV

| IV | Soppressione di WK24 (%) | | |
|------------|--------------------------|------|------|
| | 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 |

In particolare, le dosi di 120 mg e 135 mg QW forniscono profili di rischio-beneficio ragionevoli. A dosi a 150 mg QW o superiori, vi è un aumento del rischio per la sicurezza, ad esempio un aumento del rischio di herpes zoster nei pazienti, dato che una dose SC di 150 mg QW è equivalente a 1000 mg IV Q4W (**Figura 13C, Figura 15A**). Una dose sottocutanea inferiore a 150 mg QW e superiore a 105 mg QW è stata di conseguenza determinata come dose preferita. Una dose sottocutanea inferiore a 150 mg QW e inferiore o uguale a 135 mg è stata determinata come la dose più preferita. Come dose ottimale è stata determinata una dose sottocutanea di 120 mg.

Per riassumere, gli inventori hanno scoperto che la dose sottocutanea ottimale di anifrolumab può inizialmente sembrare essere pari a 105 mg QW, dati i dati preliminari che sono stati precedentemente disponibili (**Figura 15**). Tuttavia, ulteriori dati e analisi hanno sorprendentemente rivelato che una dose di 105 mg QW o inferiore sotto-doserebbe una proporzione significativa di pazienti (**Figura 10B, Tabella 9-3**). Pertanto, un regime di dosaggio particolarmente vantaggioso dimostrato dagli inventori è stato di dosi più elevate di 105 mg QW. Una

dose particolarmente ottimale è stata determinata essere 120 mg sottocutanei QW, che è equivalente ad approssimativamente 400 mg IV Q4W, a seconda della biodisponibilità stimata. La dose SC ottimale è di conseguenza sorprendentemente >30% più elevata rispetto a quella che sarebbe considerata ottimale sulla base esclusivamente di un confronto con 300 mg IV Q4W e sulla biodisponibilità di anifrolumab precedentemente compresa. In altre parole, i dati dello Studio 06 (300 mg IV rispetto a 300 mg e 600 mg SC (addome)), hanno suggerito una biodisponibilità di anifrolumab di circa l'86% (confrontando 300 mg SC con 300 mg IV). Tuttavia, sorprendentemente, un'ulteriore analisi dello Studio 08 (150 mg e 300 mg SC, Q2W) ha riscontrato che $C_{troughs}$ dopo l'iniezione nella coscia ha avuto la tendenza verso il basso rispetto all'iniezione nell'addome. La biodisponibilità è stata quindi stimata essere circa l'81% quando i siti di iniezione non sono stati presi in considerazione sulla base di modellazione e simulazione, ma potrebbe essere inferiore al 70%, giustificando una selezione di dose SC più elevata di 105 mg QW **(Figura 14)**.

Gli inventori hanno quindi sorprendentemente dimostrato che una dose superiore a 105 mg SC QW e inferiore a 150 mg SC QW, e in particolare una dose di 120 mg QW (a) massimizza l'efficacia pur mantenendo un profilo di sicurezza accettabile, (b) mitiga il rischio impatto della variabilità nella biodisponibilità e (c) mitiga l'impatto della variabilità nell'insorgenza della risposta. Pertanto, il dosaggio superiore a 105 mg QW tiene conto vantaggiosamente della varianza della

biodisponibilità, portando a un miglioramento dell'esito terapeutico. Una dose inferiore a 150 mg QW mitiga il rischio di infezione da herpes zoster.

Sono stati inoltre raggruppati i dati farmacocinetici nei volontari sani (studio 06 [solo braccio IV]) e nei pazienti affetti da LES (Studi 1013, 02, 04 e 05) per valutare l'impatto delle covariabili, quali dati demografici e test di funzionalità renale/epatica, su esposizione a PK. È stato riscontrato che i pazienti con peso corporeo più elevato ed elevato test IFN di tipo I hanno avuto una clearance (CL) significativamente più elevata e concentrazioni più basse. Tuttavia, sorprendentemente, non vi è stato alcun impatto clinicamente rilevante di queste covariabili sull'efficacia e sulla sicurezza. Sorprendentemente, altre covariabili relative a popolazioni specifiche valutate nel modello PK di popolazione non sono state riscontrate essere significative, inclusi razza/etnia/regione, età, sesso, test di funzionalità renale/epatica, terapia standard di cura (ad esempio OCS, antimalarico, azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetile, acido micofenolico, mizoribina e FANS) e farmaci comunemente usati nei pazienti affetti da LES (inibitori di ACE e inibitori dell'HMG-CoA reduttasi).

9.3. Conclusione

I presenti inventori hanno dimostrato che una dose di anifrolumab di <150 mg QW e >105 mg QW fornirà una C_{ave} almeno simile o addirittura più elevata nell'arco di 52 settimane a quella di 300 mg IV Q4W. In particolare, una dose da 120 mg SC QW fornirà un'efficacia almeno equivalente a quella dimostrata per una dose da 300

mg IV Q4W nei pazienti affetti da lupus. È stato inoltre plausibilmente dimostrato che una dose da 120 mg SC QW fornirà un'efficacia maggiore di quella dimostrata per una dose da 300 mg IV Q4W.

Sulla base dei dati qui dimostrati, è stata selezionata una dose sottocutanea di anifrolumab per uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che valuta l'efficacia e la sicurezza di anifrolumab sottocutaneo in pazienti adulti con LES. In sintesi, due dosi di anifrolumab SC (150 mg e 300 mg ogni 2 settimane [Q2W]) sono state valutate nello studio di Fase 2 SC completato in pazienti affetti da LES con risultati elevati al test di IFN di tipo I e malattia cutanea attiva (Studio 06). Gli endpoint primari di farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) dello studio di Fase 2 SC sono stati analizzati alla Settimana 12 e la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione SC di anifrolumab sono state valutate fino alla Settimana 52. Sulla base dei dati di PK/PD dello studio di Fase 2 SC nonché dei dati degli studi su anifrolumab IV, è stata selezionata una dose di 120 mg QW per questo attuale studio di Fase 3 SC per fornire una concentrazione media (C_{ave}) comparabile e non inferiore a 300 mg IV in una singola iniezione e quindi 120 mg SC QW è atteso fornire un'efficacia almeno simile a 300 mg IV Q4W.

Dato il cambiamento dell'intervallo di dosaggio da Q4W a QW e fornendo almeno una C_{ave} simile, le concentrazioni di valle di 120 mg SC QW sono proiettate essere più elevate di quelle di 300 mg IV Q4W, e quindi si prevede che fornisca una soppressione di PD non inferiore a

quella di 300 mg IV. Inoltre, la C_{ave} di 120 mg SC QW nell'arco di 52 settimane ha una sovrapposizione minima con quella di 1.000 mg IV (valutata nello studio di Fase 2b 1013) che è stata mostrata essere sicura e tollerabile e, pertanto, qualsiasi dose equivalente al di sotto di 1.000 mg IV Q4W è considerata essere sicura.

Lo sviluppo di una via di somministrazione SC utilizzando APFS di AI per anifrolumab è atteso fornire una maggiore praticità e flessibilità di dosaggio ed esposizione ridotta al rischio di infezione correlato a visite cliniche per il dosaggio (incluso ma non limitato a influenza o COVID-19) per pazienti e/o accompagnatori e per migliorare l'accessibilità e l'adesione al trattamento.

10. ESEMPIO 5: La relazione tra farmacocinetica, farmacodinamica ed efficacia di anifrolumab in pazienti con lupus eritematoso sistemico da moderato a grave

10.1. Riassunto

Questo studio ha mirato a chiarire le relazioni di farmacocinetica/farmacodinamica e farmacodinamica/efficacia di anifrolumab, un anticorpo contro il recettore di interferone di tipo I, in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) da moderato a grave. I dati sono stati riuniti dagli studi randomizzati, di 52 settimane, controllati con placebo TULIP-1 e TULIP-2 su anifrolumab per via endovenosa (150 mg/300 mg, ogni 4 settimane [Q4W] per 48 settimane). La neutralizzazione farmacodinamica è stata misurata con una firma genica di interferone di tipo I a 21 geni (21-IFNGS) nei pazienti con IFNGS

elevato. La relazione farmacocinetica/farmacodinamica è stata analizzata graficamente e modellata con un modello a effetti misti non lineare. I tassi di risposta di valutazione di lupus composita basata su gruppo di valutazione di lupus delle isole britanniche (BICLA) sono stati confrontati tra i quartili di neutralizzazione di 21-IFNGS. Complessivamente, 819 pazienti hanno ricevuto ≥ 1 dose di anifrolumab o placebo, di cui 676 hanno avuto IFNGS elevato. Nel corso di 52 settimane, concentrazioni sieriche medie di anifrolumab più elevate sono state associate ad una neutralizzazione mediana di 21 IFNGS aumentata, che è stata rapida e sostenuta con anifrolumab 300 mg ($>80\%$, settimane 12-52), più bassa e ritardata con anifrolumab 150 mg ($>50\%$, Settimana 52) e minima con placebo. La proporzione di pazienti con concentrazione di valle di anifrolumab alla Settimana 24 (C_{trough}) superiore all' IC_{80} ($3,88 \mu\text{g/mL}$) è stata maggiore con anifrolumab 300 mg rispetto ad anifrolumab 150 mg (-83% contro -27%), a causa della C_{trough} mediana stimata più elevata ($15,6$ contro $0,2 \mu\text{g/mL}$). I tassi di risposta di BICLA sono aumentati con la neutralizzazione di 21 IFNGS; un numero maggiore di pazienti hanno avuto una risposta di BICLA nei quartili di neutralizzazione più alti rispetto a quelli più bassi alla settimana 52 ($58,1\%$ contro $37,6\%$). In conclusione, anifrolumab IV 300 mg Q4W ha neutralizzato in modo rapido, in modo sostanziale e in modo sostenibile il 21 IFNGS ed è stato associato a un'efficacia clinica, supportando il regime di dosaggio di 300 mg IV nei pazienti con LES e la corrispondente dose di 120 mg SC.

10.2. Introduzione

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una condizione autoimmune cronica caratterizzata da disregolazione della via immunitaria innata e adattativa, cascate di segnalazione iperinflammatoria e depositi immunitari nei tessuti, i quali possono causare danni irreversibili ad organi vitali. La via di segnalazione dell'interferone di tipo I (IFN) svolge un ruolo strumentale nella patogenesi di LES. Tutte e 5 le classi di IFN di tipo I (α , β , ϵ , κ , ω) attivano il recettore di IFN- α di tipo I (IFNAR), che media la segnalazione a valle per stimolare la trascrizione del gene regolato da IFN, misurato utilizzando la firma genica di IFN (IFNGS). Un IFNGS di tipo I elevato nel sangue o nei tessuti si verifica nel 50%-80% dei pazienti con LES ed è associato ad un aumento dell'attività della malattia.¹⁰⁻¹³ I pazienti con IFNGS elevato hanno una malattia di LES più attiva con livelli più elevati di anti-DNA a doppio filamento (anticorpi anti-dsDNA) rispetto ai pazienti con IFNGS basso.

Anifrolumab è un anticorpo monoclonale umano di immunoglobulina G1 κ (IgG1 κ) che lega la subunità 1 di IFNAR di tipo I (IFNAR1) con elevate affinità e specificità, inibendo stericamente la formazione del complesso funzionale di IFNAR. Il successivo complesso anticorpo-recettore viene internalizzato rapidamente, prevenendo la segnalazione mediata da IFNAR1 in risposta a tutte le classi di IFN di tipo I.

Negli studi randomizzati, controllati con placebo, di fase 3 TULIP-1 e TULIP-2, della durata di 52 settimane, condotti in pazienti affetti da

LES da moderato a grave nonostante la terapia standard, anifrolumab 300 mg per via endovenosa ogni 4 settimane (Q4W) per 48 settimane è stato ben tollerato e più efficace rispetto al placebo in una serie di endpoint clinici, tra cui le risposte di valutazione di lupus composita (BICLA) basata sul gruppo di valutazione di lupus delle isole britanniche (BILAG), le risposte cutanee, le riduzioni di dosaggio di glucocorticoidi orali e i tassi di riacutizzazione. In linea con il meccanismo d'azione proposto, anifrolumab 300 mg ha suscitato una neutralizzazione farmacodinamica (PD) sostanziale (mediana >85%) dell'IFNGS di tipo I a 21 geni (21-IFNGS) nei pazienti con IFNGS elevato, cosa che è stata ottenuta già la Settimana 4 e sostenuta fino alla Settimana 52.

In un'analisi di esposizione farmacocinetica (PK) di anifrolumab in 5 studi clinici, le concentrazioni sieriche mediane di anifrolumab con anifrolumab 300 mg Q4W sono state costanti durante tutto il periodo di trattamento di 52 settimane (tra gli studi e all'interno di ciascuno studio), con pochi pazienti avendo raggiunto concentrazioni di valle (C_{trough}) al di sotto del limite di quantificazione. Un'elevata espressione di IFNGS è stata associata a una più bassa esposizione sistemica ad anifrolumab, poiché il tempo mediano all'eliminazione è stato più breve nei pazienti con IFNGS elevato rispetto ai pazienti con IFNGS basso (57 contro 67 giorni). Anche le concentrazioni PK di anifrolumab sono state inversamente correlate al peso corporeo, ma non sono state influenzate da altre covariabili esaminate (razza, età, sesso, funzionalità renale ed epatica, immunogenicità e uso di comuni farmaci per il LES).

Dosaggi più elevati di anifrolumab sono stati associati a una maggiore neutralizzazione di PD nei pazienti con sclerosi sistemica e LES; tuttavia, è rimasta da caratterizzare completamente la relazione PK/PD e la relazione PD/efficacia, e se queste siano influenzate dalle caratteristiche della malattia. Qui, abbiamo mirato a confermare che il regime di dosaggio endovenoso di anifrolumab 300 mg Q4W, che è il dosaggio raccomandato proposto, fornisce un'adeguata esposizione PK e neutralizzazione di PD nei pazienti con LES a IFNGS elevato. La neutralizzazione di PD è stata quantificata come il cambiamento rispetto al punteggio di 21-IFNGS basale; pertanto, non abbiamo incluso i pazienti con IFNGS basso nelle nostre analisi, poiché la loro espressione di 21-IFNGS basale sarebbe stata insufficiente per osservare una neutralizzazione significativa di PD. Per studiare PK e PD nei pazienti con IFNGS elevato, abbiamo valutato come la variazione dell'esposizione sierica ad anifrolumab influenzi la neutralizzazione di PD del 21-IFNGS e come la neutralizzazione di 21-IFNGS, a sua volta, sia associata all'efficacia clinica, utilizzando i dati riuniti dalle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2.

10.3. Metodi

10.3.1. Disegno dello studio

Per questa analisi, i dati sono stati riuniti dalle sperimentazioni di fase 3 randomizzate, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllate con placebo, di 52 settimane, TULIP-1 (NCT02446912) e TULIP-2 (NCT02446899) (**Figura 1**).

10.3.2. Pazienti

Le sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2 hanno arruolato adulti (18-70 anni) che hanno soddisfatto i criteri di classificazione del College americano di reumatologia per il LES. Tutti i pazienti hanno avuto LES da moderato a grave, definito come un punteggio di SLEDAI-2K ≥ 6 (esclusi i punti attribuiti a febbre, cefalea correlata al lupus o sindrome cerebrale organica) e un punteggio di SLEDAI-2K clinico (esclusi i risultati di laboratorio) ≥ 4 . Allo screening, i pazienti sono stati sieropositivi per gli anticorpi antinucleari, gli anticorpi anti-dsDNA e/o gli anticorpi anti-Smith e stavano ricevendo almeno un trattamento di terapia standard stabile. Allo screening, i pazienti sono stati classificati come IFNGS di tipo I a 4 geni alto o basso da un laboratorio centrale utilizzando un test basato sulla reazione a catena della polimerasi quantitativa (qPCR) a 4 geni (*IFI27*, *IFI44*, *IFI44L* e *RSAD2*) convalidato analiticamente dal sangue intero di pazienti.

10.3.3. Endpoint di efficacia

Le sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2 hanno entrambe valutato la proporzione di pazienti nel gruppo anifrolumab 300 mg rispetto al gruppo placebo con una risposta di BICLA alla settimana 52 (endpoint primari in TULIP-2, endpoint secondari in TULIP-1) o una risposta di Indice di responder di LES ≥ 4 (SRI[4]) alla settimana 52 (endpoint primari in TULIP-1, endpoint secondari in TULIP-2). Le percentuali di pazienti che sono stati classificati come responder di BICLA o SRI(4), le differenze tra i gruppi anifrolumab e placebo e gli intervalli di confidenza

(IC) al 95% associati sono stati aggiustati per i fattori di stratificazione, con l'uso di un metodo di Cochran-Mantel-Haenszel.

Una risposta di BICLA è stata definita come tutti i seguenti: riduzione di tutti i punteggi dei domini di BILAG-2004 A e B al livello basale rispettivamente a B/C/D e C/D e nessun peggioramento in altri sistemi d'organo BILAG-2004; nessun aumento nel punteggio di SLEDAI-2K (rispetto al livello basale); nessun aumento nel punteggio di PGA (Valutazione globale medica) ($\geq 0,3$ punti rispetto al livello basale); nessuna interruzione del trattamento in studio; e nessun uso di farmaci soggetti a restrizioni.

Una risposta di SRI(4) è stata definita come tutti i seguenti: Riduzione ≥ 4 punti in SLEDAI-2K; < 1 nuovo punteggio del dominio d'organo di BILAG-2004 A o < 2 nuovi punteggi del dominio d'organo di BILAG-2004 B; nessun aumento del punteggio di PGA ($\geq 0,3$ punti rispetto al livello basale); nessuna interruzione del trattamento in studio; e nessun uso di farmaci soggetti a restrizioni.

10.3.4. Misure e modellazione di PK

L'insieme di dati di PK ha incluso tutti i pazienti che hanno ricevuto anifrolumab 150 mg o anifrolumab 300 mg che hanno avuto almeno un'osservazione quantificabile di PK sierica dopo la prima dose. Le misurazioni di PK sono state effettuate alle settimane 0, 12, 24, 36 e 48 pre-dose, 15 ± 5 minuti post-dose dopo la fine dell'infusione alle settimane 0 e 48 e la misurazione di PK finale di anifrolumab è stata effettuata alla settimana 52. Le concentrazioni di anifrolumab sono state

determinate utilizzando un saggio di elettrochemiluminescenza sulla piattaforma Meso Scale Discovery (Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD, USA). L'intervallo di misurazione del saggio è stato compreso tra 20 e 1.280 ng mL⁻¹ per il siero umano diluito 1:10, con un limite inferiore di quantificazione di 20 ng mL⁻¹. Il modello di PK di popolazione che è stato sviluppato per il LES è stato utilizzato per stimare le concentrazioni di anifrolumab previste in punti temporali specifici (ad esempio, la concentrazione di valle di anifrolumab alla Settimana 24 [C_{trough}]) e le concentrazioni medie di anifrolumab previste durante la durata del trattamento (C_{ave}), come descritto in precedenza.

10.3.5. Misure di PD

La PD è stata misurata utilizzando il saggio di 21-IFNGS costituito da 21 geni inducibili da IFN- α/β di tipo I (**Figura 28**), che ha incluso i 4 geni nel test di IFNGS dicotomico, come descritto in precedenza [24,25]. La misurazione di PD effettuata al livello basale è stata espressa come il cambiamento di volte mediano del punteggio di 21-IFNGS rispetto al campione di controllo sano riunito di 30 volontari sani. La PD è stata misurata anche alle settimane 12, 24, 36 e 52, dove la neutralizzazione mediana di PD è stata espressa come cambiamento percentuale mediano rispetto al livello basale in deviazione assoluta mediana di 21-IFNGS +/- (MAD). Tutte le analisi di PD hanno escluso 25 pazienti che sono stati mancanti della misurazione di PD basale.

10.3.6. Analisi di PK/PD

I pazienti con IFNGS basso hanno punteggi di 21-IFNGS al livello basale simili a quelli dei soggetti sani, che sarebbero insufficienti per osservare una neutralizzazione significativa di PD; pertanto, i pazienti con IFNGS basso non sono stati inclusi nelle analisi di PK/PD o PD/efficacia.

10.3.6.1. Analisi grafica di PK/PD

L'analisi grafica di PK/PD ha incluso pazienti con IFNGS elevato che hanno avuto almeno una misurazione di PD prima dell'interruzione per tutti i gruppi di trattamento, nonché almeno un'osservazione quantificabile di PK sierica nei gruppi anifrolumab 150 mg e 300 mg. I pazienti che sono stati trattati con anifrolumab sono stati classificati in base alla concentrazione media di anifrolumab prevista individuale rispetto alla durata del trattamento (C_{ave}) mediane o terzili (a seconda delle dimensioni del campione) rispettivamente per anifrolumab 150 mg o anifrolumab 300 mg. La neutralizzazione mediana di PD di 21-IFNGS durante il periodo di trattamento di 52 settimane è stata confrontata tra i sottogruppi C_{ave} .

10.3.6.2. Modellazione di PK/PD

La popolazione dell'analisi di modellazione di PK/PD ha incluso pazienti con IFNGS elevato con misurazione di PD basale e almeno una post-basale prima dell'interruzione in tutti i gruppi, nonché almeno un'osservazione quantificabile di PK sierica nei gruppi anifrolumab. La relazione tra esposizione ad anifrolumab (PK) e neutralizzazione di PD del 21-IFNGS è stata descritta da un modello di risposta indiretta in cui

la produzione del gene inducibile da IFN di tipo I è inibita da anifrolumab. Il modello è stato un modello non lineare a effetti misti sviluppato inizialmente per descrivere la relazione di PK/PD di anifrolumab in pazienti con sclerosi sistemica. Lo schema del modello è mostrato nella **Figura 16**. Il modello di PK/PD è stato implementato nel software NONMEM (versione 7.3 o successiva, ICON Development Solutions, Ellicott City, MD; 2006) per fornire le stime dei parametri di PK/PD. Sono stati condotti controlli predittivi visivi per garantire che i dati osservati fossero adeguatamente catturati dall'intervallo di previsione del 95%, che è stato generato sulla base di 5.000 simulazioni di modello.

10.3.7. Analisi di PD/Efficacia

L'analisi di PD/efficacia ha incluso pazienti con IFNGS elevato con una valutazione di PD basale e almeno una valutazione di PD post-basale prima dell'interruzione. La neutralizzazione di 21-IFNGS mediana individuale dai livelli basali ai livelli allo stato stazionario è stata calcolata nelle settimane 12, 24, 36 e 52, sulla base dei dati osservati riuniti dai gruppi di trattamento con anifrolumab 150 mg e 300 mg, escluse le misurazioni di PD raccolte dopo l'interruzione. I pazienti nei gruppi di trattamento con anifrolumab 150 mg e 300 mg riuniti sono stati classificati in sottogruppi in base alla percentuale mediana dei quartili di neutralizzazione di 21-IFNGS. I tassi di risposta di BICLA e SRI(4) alla settimana 52 sono stati calcolati per i sottogruppi quartili, nonché complessivamente nel gruppo di trattamento con placebo.

10.4. Risultati

10.4.1. Dati demografici e caratteristiche basali mediante IFNGS

Ci sono stati 819 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di anifrolumab 300 mg, anifrolumab 150 mg o placebo nelle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2; 676 (82,5%) e 143 (17,5%) sono stati rispettivamente con IFNGS di tipo I a 4 geni elevato e IFNGS basso. Poiché i 4 geni del test dicotomico di IFNGS a 4 geni sono un sottoinsieme del 21-IFNGS continuo,^{19, 27} lo stato di IFNGS a 4 geni (alto rispetto a basso) è stato fortemente correlato con il punteggio mediano di 21-IFNGS, che è stato 15,1 in pazienti con IFNGS elevato e 1,1 nei pazienti con IFNGS basso (Tabella 10-1, Figura 17).

Tabella 10-1: Caratteristiche riunite dei pazienti con IFNGS elevato e IFNGS basso al livello basale e durante le sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2

| Caratteristiche | IFNGS elevato (n=676) | IFNGS basso (n=143) |
|---|--------------------------|------------------------|
| Dati demografici basali | | |
| Punteggio di 21-IFNGS mediano (IQR) (n=794) ^a | 15,1 (8,8, 22,4) | 1,1 (0,8, 1,6) |
| Femmine, n (%) | 625 (92,5) | 135 (94,4) |
| Età mediana (IQR), anni | 40 (32, 49) | 46 (37, 55) |

| Caratteristiche | IFNGS elevato (n=676) | IFNGS basso (n=143) |
|---|----------------------------------|--------------------------------|
| Dati demografici basali | | |
| Peso corporeo mediano (IQR), kg | 67,6 (58,0, 82,3) | 77 (64,8, 94,7) |
| Proporzione di pazienti con IFNGS elevato per regione geografica, | n (%) ^b | |
| Asia Pacifico (n=77) | 70 (90,9) | 7 (9,1) |
| Europa (n=270) | 239 (88,5) | 31 (11,5) |
| America Latina (n=129) | 115 (89,1) | 14 (10,9) |
| Nord America (n=318) | 231 (72,6) | 87 (27,4) |
| Resto del mondo (n=25) | 21 (84,0) | 4 (16,0) |

| | | |
|--|------------|------------|
| Proporzione di pazienti con IFNGS alto per razza, n (%)^b | | |
| Bianco (n=543) | 425 (78,3) | 118 (21,7) |
| Nero/afroamericano (n=108) | 93 (86,1) | 15 (13,9) |
| Asiatico (n=84) | 80 (95,2) | 4 (4,8) |
| Altri dati o mancanti (n=84) | 78 (92,9) | 6 (7,1) |
| Caratteristiche della malattia basale | | |

| Proporzione di pazienti con IFNGS alto per razza, n (%) ^b | | |
|---|------------|-----------|
| Punteggio di SLEDAI-2K ≥10, n (%) | 486 (71,9) | 90 (62,9) |
| Punteggio globale medio di BILAG-2004 (SD) | 18,9 (5,5) | 19,6(5,4) |
| Punteggio medio di attività di CLASSI (DS) | 8,3 (7,7) | 6,8 (5,2) |
| Dosaggio medio di glucocorticoidi orali, mg giorno ⁻¹ (DS) | 10,2 (9,4) | 6,4 (6,3) |

| Anti-dsDNA | | | |
|---|-----------------------------------|------------------|-----------------|
| | Sieropositivo, n (%) ^c | 329 (48,7) | 37 (25,9) |
| | Mediana (IQR), U ml ⁻¹ | 14,0 (2,4, 53,5) | 2,4 (0,3, 15,6) |
| C3 anormale, n (%) ^d | | 282 (41,7) | 19 (13,3) |
| C4 anormale, n (%) ^d | | 182 (26,9) | 8 (5,6) |
| Caratteristica durante il periodo in doppio cieco di 52 settimane | | | |
| Interruzione prima della settimana 52, n/N (%) ^e | Placebo | 75/302 (24,8) | 15/64 (23,4) |
| | Anifrolumab 150 mg | 14/76 (18,4) | 4/17 (23,5) |
| | Anifrolumab 300 mg | 55/298 (18,5) | 7/62 (11,3) |

| Anti-dsDNA | | | |
|--|--------------------|--------------------|-----------------|
| Uso di farmaci ristretti, n/N (%) ^f | Placebo | 1 03/302 (34,1) | 12/64 (18,8) |
| | Anifrolumab 150 mg | 17/76 (22,4) | 4/17 (23,5) |
| | Anifrolumab 300 mg | 63/298 (21,1) | 13/62 (21,0) |

Anti-dsDNA, anti-DNA a doppio filamento; BILAG-2004, Gruppo di valutazione del lupus delle isole britanniche-2004; C3, complemento 3; C4, complemento 4; CLASI, Indice di area e gravità della malattia del lupus eritematoso cutaneo; IFNGS, firma genica di interferone; IQR, intervallo interquartile; DS, deviazione standard; SLEDAI-2K, Indice di attività della malattia del lupus eritematoso sistemico 2000.

La tabella include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di anifrolumab 300 mg, anifrolumab 150 mg o placebo nelle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2.

^aIl punteggio di 21-IFNGS è stato calcolato come espressione relativa a 30 campioni di controllo sani riuniti. Ci sono stati 25 pazienti (18 IFNGS alti e 7 IFNGS bassi) che sono stati mancanti del punteggio basale di 21-IFNGS.

^bLa percentuale visualizzata è la percentuale di pazienti con IFNGS alto o basso in ciascuna regione geografica o gruppo etnico, compresi i

pazienti trattati con anifrolumab 150 mg, anifrolumab 300 mg o placebo da TULIP-1 e TULIP-2.

^cI livelli di anticorpi anti-dsDNA sono stati classificati come positivi (>15 U mL⁻¹) o negativi (≤ 15 U mL⁻¹) e sono stati misurati in un laboratorio centrale utilizzando un saggio fluoroimmuno metrico automatizzato.

^dI livelli di complemento sono stati classificati come anormali (C3 $<0,9$ g L⁻¹; C4 $<0,1$ g L⁻¹) o normali (C3 $\geq 0,9$ g L⁻¹; C4 $\geq 0,1$ g L⁻¹) e sono stati misurati in un laboratorio centrale.

^eI tassi di interruzione vengono visualizzati come numero di pazienti che hanno interrotto (n) rispetto al numero di pazienti in ciascun sottogruppo di trattamento (N).

^fI tassi di utilizzo di farmaci ristretti vengono visualizzati come numero di pazienti che hanno utilizzato qualsiasi farmaco oltre i limiti consentiti dal protocollo (n), rispetto al numero di pazienti in ciascun sottogruppo di trattamento (N).

Le caratteristiche basali per i pazienti con IFNGS di tipo I alto e IFNGS basso sono visualizzate nella **Tabella 10-1**. I pazienti con IFNGS alto sono stati più giovani dei pazienti con IFNGS basso (età mediana 40 contro 46 anni). L'associazione negativa tra età ed espressione di IFNGS è stata osservata sia per il test di IFNGS dicotomico allo screening che per il punteggio mediano di 21-IFNGS al livello basale (**Figura 18**). Rispetto ad altre regioni geografiche, i pazienti del Nord America sono stati leggermente più anziani (età mediana 44 contro 40-41 anni) e

leggermente meno propensi ad avere IFNGS elevato (72,6% contro 88,5%-90,9%). La proporzione di pazienti con IFNGS elevato è stata più elevata nei pazienti neri/afroamericani (86,1%) e nei pazienti asiatici (95,2%) rispetto ai pazienti bianchi (78,3%), che è stata guidata dal Nord America.

I pazienti con IFNGS elevato hanno avuto una malattia più grave rispetto ai pazienti con IFNGS basso; al livello basale, ci sono stati tassi più elevati di sieropositività anti-dsDNA (48,7% contro 25,9%), C3 anormale (41,7% contro 13,3%) e C4 anormale (26,9% contro 5,6%) e più pazienti con punteggio di SLEDAI-2K ≥ 10 (71,9% contro 62,9%) (**Tabella 10-1**). L'associazione tra gravità della malattia e IFNGS si è riflessa anche nel gruppo placebo, con proporzioni più elevate di pazienti con IFNGS elevato che hanno utilizzato farmaci ristretti dai protocolli di TULIP-1 e TULIP-2^{16,17} rispetto ai pazienti con IFNGS basso (34,1% contro 18,8%); al contrario, i pazienti con IFNGS elevato che hanno ricevuto anifrolumab 300 mg hanno avuto un utilizzo di farmaci ristretti simile a quello dei pazienti con IFNGS basso entro la settimana 52 (-21%).

10.4.2. Analisi di PKIPD

Il sottogruppo IFNGS-basso ha avuto punteggi di 21-IFNGS basali simili a quelli dei soggetti sani, il che è stato insufficiente per osservare una neutralizzazione significativa di PD; pertanto, la neutralizzazione percentuale mediana di 21-IFNGS nel tempo è stata minima sia con anifrolumab 300 mg che con placebo nei pazienti con

IFNGS basso (**Figura 19**). Pertanto, i pazienti con IFNGS basso non sono stati inclusi nelle analisi di PK/PD o PD/efficacia.

Tabella 10-2: Soglie del sottogruppo di C_{ave} di Anifrolumab per l'analisi grafica di PK/PD

| C_{ave} ($\mu\text{g mL}^{-1}$) | | TULIP-1 | TULIP-2 |
|--|----|-------------|-------------|
| Anifrolumab 300 mg Q4W | T1 | <32,0 | <32,4 |
| | T2 | 32-<44,3 | 32,4-<47,9 |
| | T3 | $\geq 44,3$ | $\geq 47,9$ |
| | M1 | $\leq 11,5$ | - |
| Anifrolumab 150 mg Q4W | M2 | $> 11,5$ | - |
| C_{ave} , concentrazione media di anifrolumab durante la durata del trattamento; M, mediana; PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica; T, terzile. | | | |

Al contrario, nei pazienti con IFNGS elevato trattati con anifrolumab 300 mg, la neutralizzazione di PD del 21-IFNGS si è verificata in tutti i gruppi di 21-IFNGS basale. Tuttavia, i pazienti nel quartile di 21-IFNGS basale più basso (che hanno avuto un 21-IFNGS basale che è stato più vicino a quello osservato nei pazienti con IFNGS basso), hanno avuto una neutralizzazione di PD inferiore con una variabilità maggiore rispetto ai pazienti nei quartili di 21-IFNGS basale più alti (**Figura 20**).

10.4.2.1. Analisi grafica di PK/PD

L'analisi grafica di PK/PD ha incluso 357 pazienti con IFNGS elevato da TULIP-1, che hanno ricevuto placebo (n=144), anifrolumab 150 mg (n=72) o anifrolumab 300 mg (n=141) e 297 pazienti con IFNGS elevato da TULIP-2, che hanno ricevuto placebo (n=149) o anifrolumab 300 mg (n=148) (Figura 21).

I pazienti trattati con anifrolumab 300 mg sono stati classificati in base ai terzili di C_{ave} , che sono stati generalmente coerenti tra TULIP-1 e TULIP-2. I pazienti trattati con anifrolumab 150 mg sono stati suddivisi in sottogruppi in base ai valori di C_{ave} superiori o inferiori alla mediana ($11,5 \mu\text{g mL}^{-1}$), a causa di dimensioni di campione più piccole. I pazienti trattati con anifrolumab 300 mg hanno avuto generalmente valori di C_{ave} più elevati rispetto a quelli trattati con anifrolumab 150 mg e vi è stata una sovrapposizione minima nei valori di C_{ave} osservati tra i gruppi, a causa della non linearità dell'esposizione di PK, come riportato in precedenza (**Tabella 10-2**).

Tutti i terzili di C_{ave} di anifrolumab da 300 mg hanno raggiunto una neutralizzazione mediana di PD pari a -80% che è stata mantenuta dalla settimana 12 alla settimana 52; tuttavia, la variabilità è stata maggiore terzile di C_{ave} fertile più basso rispetto ai due terzili di C_{ave} più alti in entrambe le sperimentazioni (**Figura 21A**, **Figura 21B**). I due terzili di C_{ave} più alti hanno avuto neutralizzazioni di PD mediane che si sono stabilizzate a -90%. Una neutralizzazione sostanziale e prolungata di PD con anifrolumab 300 mg è stata osservata in modo coerente nei

sottogruppi con attività di malattia basale, inclusi i sottogruppi basati sul punteggio di SLEDAI-2K (<10 rispetto a ≥ 10), dosaggio di glucocorticoidi orali (<10 rispetto a ≥ 10 mg al giorno⁻¹) e sierologia del lupus (anticorpi anti-dsDNA, C3 e C4) (**Figura 22**). Al contrario, nel sottogruppo di pazienti trattati con anifrolumab 150 mg che hanno avuto valori di C_{ave} inferiori alla mediana, la neutralizzazione di PD è stata altamente variabile (valori di MAD grandi), sebbene fosse numericamente maggiore della neutralizzazione minima di PD osservata con il placebo.

10.4.2.2. Analisi di modellazione di PK/PD

L'analisi di modellazione di PK/PD ha incluso 646 pazienti con IFNGS elevato dalle sperimentazioni riunite TULIP-1 e TULIP-2 che hanno ricevuto placebo (n=289), anifrolumab 150 mg (n=70) o anifrolumab 300 mg (n=287). Il modello di risposta indiretta PK/PD ha catturato adeguatamente i dati osservati entro l'intervallo di previsione del 95%, come dimostrato dai controlli predittivi visivi (**Figura 23**). Il grafico diagnostico di uscita da NONMEM è mostrato nella **Figura 25A-D**. Le stime dei parametri del modello di PK/PD sono mostrate in **Tabella 10-3**.

L' IC_{80} è stata definita come la concentrazione approssimativa di anifrolumab richiesta per produrre l'80% dell'inibizione massima dell'espressione di 21-IFNGS rispetto al livello basale. Il modello ha fornito una stima dell' IC_{80} di $3,88 \mu\text{g mL}^{-1}$, che è stata basata sulla stima dell' IC_{50} di 6,56 nM e sul peso molecolare di anifrolumab di 148 kDa. La C_{trough} mediana stimata alla Settimana 24 è stata più elevata con

anifrolumab 300 mg rispetto ad anifrolumab 150 mg (15,6 contro 0,2 $\mu\text{g mL}^{-1}$), a causa della non linearità (**Figura 24**). Pertanto, la C_{trough} alla settimana 24 ha superato l' IC_{80} in una proporzione più elevata di pazienti trattati con anifrolumab 300 mg contro 150 mg (-83% contro -27%). Il punteggio di 21-IFNGS basale stimato dal modello è stato 13,1 per i pazienti con IFNGS elevato (**Tabella 10-3**).

Tabella 10-3: Parametri stimati del modello di PK/PD per anifrolumab

| Parametro | Stime di parametri | Errore standard |
|--|--------------------|-----------------|
| I_{max} | 0,94 | 0,00355 |
| IC_{50} (nM) | 6,56 | 0,90 |
| Cambiamento del numero di volte del gene di IFN 21 di tipo I basale, GS_0 | 13,1 | 0,395 |
| k_{out} (d^{-1}) | 0,746 | 0,479 |
| $\text{Var}(\eta_{IC50})$ | 2,80 | 0,381 |
| $\text{Var}(\eta_{GS0})$ | 0,466 | 0,0309 |
| σ^2 | 0,182 | 0,00617 |
| <p>GS_0, firma genica basale; IC_{50}, potenza, la concentrazione approssimativa di anifrolumab richiesta per produrre il 50% dell'inibizione massima dell'espressione di 21-IFNGS rispetto al livello</p> | | |

| Parametro | Stime di parametri | Errore standard |
|---|--------------------|-----------------|
| basale; IFN, interferone; I_{max} , la concentrazione approssimativa di anifrolumab richiesta per produrre la massima inibizione dell'espressione di 21-IFNGS rispetto al livello basale; k_{out} , costante di velocità di eliminazione; PD, farmacodinamica; PK, farmacocinetica; $Var(\eta_{IC50})$, variabilità intersoggetto di IC_{50} ; $Var(\eta_{GS0})$, variabilità intersoggetto di GS_0 ; σ^2 , variabilità residua. | | |

10.4.3. Neutralizzazione di PD nei gruppi di anifrolumab da 150 mg e 300 mg riuniti

I 341 pazienti con IFNGS elevato che hanno ricevuto anifrolumab 150 mg o 300 mg sono stati classificati in base ai quartili di neutralizzazione di PD (Q1 <51,7%, Q2 ≥51,7%-85,3%, Q3 ≥85,3%-92,6%, Q4 ≥92,6%). I pazienti nel gruppo di anifrolumab 300 mg sono risieduti prevalentemente nei quartili di neutralizzazione di PD più alti (Q2-Q4); la neutralizzazione mediana di PD dalla settimana 12 alla settimana 52 è stata >86% con anifrolumab 300 mg rispetto a <37% con anifrolumab 150 mg.

Dei 273 pazienti con IFNGS elevato del gruppo di anifrolumab 300 mg inclusi nell'analisi di neutralizzazione di PD, 41 (15,0%) sono stati nel quartile più basso di neutralizzazione di PD (neutralizzazione <51,7%). Di questi 41 pazienti, 18 (43,9%) hanno avuto punteggi di 21-IFNGS basali nel quartile inferiore (Q1 <3,8), che sono stati associati a

una neutralizzazione di PD inferiore (**Figura 20**). I restanti 23 pazienti hanno avuto la tendenza ad avere esposizioni di PK basse; 19 sono stati nel quartile di C_{ave} di PK di anifrolumab 300 mg più basso ($C_{ave} < 27,6 \mu\text{g mL}^{-1}$) e 4 sono stati nel secondo quartile ($27,6-39,2 \mu\text{g mL}^{-1}$) (quartili di C_{ave} di PK di anifrolumab 300 mg di TULIP-1 e TULIP-2 sono mostrati nella **Tabella 10-4**). Rispetto alla popolazione totale con IFNGS elevato ($n=676$), questi 23 pazienti hanno avuto la tendenza ad avere una malattia basale più attiva, con proporzioni numericamente più elevate di pazienti con positività agli anticorpi anti-dsDNA (56,2% contro 48,7%), C3 basso (56,5% contro 41,7%), C4 basso (47,8% contro 26,9%), punteggi di SLEDAI-2K ≥ 10 (78,2% contro 71,9%) o dosaggi di glucocorticoidi orali più elevati (12,4 contro 10,2 mg giorno⁻¹).

Tabella 10-4: Quartili di PK di C_{ave} per anifrolumab 300 mg nei dati raggruppati di TULIP-1 e TULIP-2

| C_{ave} ($\mu\text{g mL}^{-1}$) | TULIP-1 e TULIP-2 raggruppati | |
|---|-------------------------------|-------------|
| Anifrolumab 300 mg Q4W | Q1 | <27,6 |
| | Q2 | 27,6-<39,2 |
| | Q3 | 39,2-<49,8 |
| | Q4 | $\geq 49,8$ |
| C_{ave} , durata media del sovratrattamento della concentrazione di anifrolumab; M, mediana; PK, farmacocinetica; Q, quartile; Q4W, ogni 4 settimane. | | |

| C_{ave} ($\mu\text{g mL}^{-1}$) | TULIP-1 e TULIP-2 raggruppati |
|--|-------------------------------|
| I quartili per le concentrazioni di PK medie si basano sui dati di pazienti aggregati di TULIP-1 e TULIP-2 che sono stati trattati con anifrolumab 300 mg e che hanno completato il trattamento. | |

10.4.4. Analisi di PD/Efficacia

L'analisi di PD/efficacia ha incluso 341 pazienti con IFNGS elevato che hanno ricevuto anifrolumab 150 mg o 300 mg e 280 pazienti che hanno ricevuto placebo. L'analisi di PD/efficacia è visualizzata nella **Figura 26A** e nella **Figura 26B**. Le proporzioni di pazienti con risposte di BICLA alla settimana 52 sono aumentate con una neutralizzazione di PD più elevata nel gruppo di anifrolumab (Q1 37,6%, Q2 49,4%, Q3 51,8%, Q4 58,1%); i tassi di risposta in tutti i quartili di anifrolumab sono stati numericamente superiori rispetto al placebo (30%). Allo stesso modo, le proporzioni di pazienti con risposte di SRI(4) alla settimana 52 sono aumentate con i sottogruppi di neutralizzazione di PD nel gruppo di anifrolumab (Q1 48,2%, Q2 56,5%, Q3 58,8%, Q4 64,0%); i tassi di risposta in tutti i quartili di anifrolumab sono stati numericamente superiori rispetto al placebo (40%).

Gli inventori hanno poi indagato se esistesse un'associazione tra i tassi di risposta di BICLA alla settimana 52 e il punteggio di 21-IFNGS al livello basale. Nel gruppo anifrolumab 300 mg, i tassi di risposta di BICLA alla settimana 52 sono stati numericamente maggiori nei pazienti che hanno avuto un punteggio di 21-IFNGS basale elevato (Q4 $\geq 20,7$)

rispetto a quelli che hanno avuto un punteggio di 21-IFNGS basso (Q1 <3,8) (TULIP-1: 54% contro 40%; TULIP-2: 47% contro 43%). Tuttavia, le risposte di BICLA sono state più elevate con anifrolumab 300 mg rispetto al placebo in tutti i quartili del punteggio di 21-IFNGS basale in TULIP-1 e TULIP-2 (**Figura 27**).

10.5. Discussione

La correlazione tra concentrazioni di farmaci, farmacodinamica ed efficacia può fornire importanti informazioni sulla relazione tra il meccanismo d'azione di un farmaco e la risposta clinica. In questa analisi, gli inventori hanno valutato i dati aggregati delle sperimentazioni di fase 3 TULIP-1 e TULIP-2 su pazienti con LES da moderato a grave per esaminare le relazioni PK/PD e PD/efficacia di anifrolumab. Questo studio ha identificato un'associazione tra le concentrazioni sieriche di anifrolumab e la neutralizzazione di PD dei geni inducibili da IFN di tipo I (21-IFNGS), che a sua volta è stata associata a una migliore efficacia alla settimana 52 nei pazienti con IFNGS elevato allo screening. I risultati supportano il meccanismo d'azione di anifrolumab; vale a dire, le misure dell'attività della malattia e dell'efficacia clinica sono state migliorate bloccando la via di IFN di tipo I e inibendo l'espressione a valle dei geni che propagano l'attività della malattia di LES e guidano la patogenesi del lupus.

Nei pazienti con IFNGS basso allo screening, la neutralizzazione di PD non è stata significativa e quindi solo i pazienti con IFNGS elevato sono stati inclusi nell'analisi. Inoltre, è stato importante considerare in

modo specifico i pazienti con IFNGS elevato, poiché questi pazienti hanno una clearance di anifrolumab più elevata rispetto ai pazienti con IFNGS basso. Un'elevata espressione di IFNGS è associata a una malattia più attiva e resistente al trattamento, concentrazioni sieriche di IFN- α aumentate, così come marcatori sierici di infiammazione e disregolazione immunitaria, inclusi il fattore di necrosi tumorale, IL-2, IFN- γ e IL-1R2 . Coerentemente, è stato riscontrato che, rispetto ai pazienti con IFNGS basso, i pazienti con IFNGS alto hanno avuto un'attività di malattia basale più elevata, con più pazienti sieropositivi per anticorpi anti-dsDNA o con C3/C4 anormale al livello basale. Nel gruppo placebo, i pazienti con IFNGS alto hanno avuto maggiori probabilità di utilizzare farmaci ristretti durante la sperimentazione rispetto ai pazienti con IFNGS basso. Il trattamento con anifrolumab 300 mg, tuttavia, è stato associato a una riduzione dell'uso di farmaci ristretti nei pazienti con IFNGS alto fino a un utilizzo simile a quello osservato nei pazienti con IFNGS basso. Il tasso di interruzione del trattamento è stato inferiore con anifrolumab 300 mg rispetto al placebo sia nei pazienti con IFNGS alto che in quelli con IFNGS basso.

Il modello di PK/PD, la cinetica di internalizzazione di IFNAR1 e le informazioni provenienti dagli studi sul LES sono apparsi robusti perché le stime sono allineate ai dati osservati. I parametri previsti dal modello sono stati indicativi di una forte relazione PK/PD. Circa l'83% previsto dei pazienti nel gruppo anifrolumab 300 mg hanno avuto una concentrazione di valle di anifrolumab che ha potuto suscitare

un'inibizione >80% dell'espressione di 21-IFNGS. In effetti, è stata osservata una neutralizzazione rapida (entro la settimana 12), sostanziale (-80%) e sostenuta (fino alla settimana 52) del 21-IFNGS in tutti i terzili di C_{ave} di anifrolumab 300 mg. Al contrario, solo il -27% previsto dei pazienti nel gruppo anifrolumab 150 mg hanno avuto una concentrazione di valle di anifrolumab che ha potuto suscitare un'inibizione >80% dell'espressione di 21-IFNGS. Pertanto, una neutralizzazione di PD inferiore, più variabile e ritardata, è stata osservata con anifrolumab 150 mg soprattutto nei pazienti con C_{ave} al di sotto della mediana, dove la neutralizzazione di PD è stata minima e simile a quella osservata con il placebo. Una minore esposizione sierica ad anifrolumab ha dato come risultato profili di neutralizzazione di PD più variabili nelle sperimentazioni e nei regimi di dosaggio.

Un piccolo sottogruppo (15%) di pazienti con IFNGS elevato nel gruppo anifrolumab 300 mg non ha sperimentato un'elevata neutralizzazione di PD durante lo studio (la neutralizzazione percentuale mediana di 21-IFNGS basale è stata inferiore al 51,7%). Quasi la metà di questi pazienti hanno avuto punteggi di 21-IFNGS basali nel quartile inferiore, nonostante sia stato assegnato lo stato di IFNGS-alto, a causa della natura dicotomica del test di IFNGS a 4 geni, e pertanto non hanno avuto necessità di un'elevata neutralizzazione di PD per ottenere punteggi di 21-IFNGS simili ai controlli sani. L'altra metà di questi pazienti hanno avuto basse esposizioni di PK, a sostegno della relazione PK/PD, e hanno avuto la tendenza ad avere un'attività della malattia

numericamente più elevata al livello basale. Tuttavia, le misurazioni di attività di malattia basale non sono sembrate avere avuto un impatto sulla neutralizzazione di PD con anifrolumab 300 mg nella popolazione complessiva aggregata, supportando ulteriormente il regime di dosaggio di anifrolumab IV 300 mg e la corrispondente dose sottocutanea da 120 mg, nei sottogruppi di pazienti, indipendentemente dall'attività di malattia.

Di conseguenza, potrebbe essere suggerito che un sottogruppo di pazienti con bassa neutralizzazione di PD potrebbe beneficiare di un dosaggio di anifrolumab più elevato di 300 mg; tuttavia, non vi sono prove che suggeriscano che i tassi di risposta di BICLA sarebbero stati più elevati a dosi superiori a 300 mg IV. Ad esempio, nello studio di fase 2 MUSE, i tassi di risposta di BICLA alla settimana 52 sono stati più alti con anifrolumab 300 mg (53,3%) rispetto ad anifrolumab 1.000 mg (41,2%). Inoltre, in un'analisi che ha modellato la relazione tra esposizione di PK e tassi di risposta di BICLA in TULIP-1 e TULIP-2, anifrolumab 1.000 mg è stato predetto fornire solo un beneficio incrementale rispetto ad anifrolumab 300 mg a causa della non linearità. Tuttavia, come mostrato nell'ESEMPIO 4: Determinazione della dose unitaria sottocutanea ottimale, questa variabilità in combinazione con la variabilità di biodisponibilità giustifica una dose sottocutanea sorprendentemente elevata di oltre 105 mg.

La neutralizzazione di PD di 21-IFNGS è stata associata a una migliore efficacia clinica. Tutti i quartili di neutralizzazione di PD di anifrolumab hanno avuto proporzioni numericamente maggiori di

responder di BICLA e SRI(4) rispetto al gruppo placebo. Tuttavia, il quartile di neutralizzazione di PD di anifrolumab più alto ha avuto tassi assoluti di risposte di BICLA e SRI(4) più alti di circa il 21% e -16%, rispettivamente, rispetto al quartile di neutralizzazione di PD di anifrolumab più basso (costituito prevalentemente da pazienti nel gruppo anifrolumab 150 mg). Questi risultati sono coerenti con le analisi dell'associazione tra farmacocinetica ed efficacia nelle sperimentazioni TULIP-1 e TULIP-2, che hanno identificato una relazione di esposizione-efficacia e hanno dimostrato che tutti i sottogruppi di PK di anifrolumab hanno avuto tassi di risposta di BICLA/SRI(4) maggiori rispetto al gruppo placebo.

I primi cambiamenti nei marcatori di PD che si associano all'efficacia clinica in punti temporali successivi sono clinicamente preziosi. Questo studio suggerisce che il grado di neutralizzazione di IFNGS può essere utilizzato come marcatore consolidato di PD nel disegno di future sperimentazioni su anifrolumab che indagano su differenti popolazioni (come pazienti pediatriche o altre popolazioni di lupus, come quelli con nefrite da lupus (LN) o lupus eritematoso cutaneo (LEC)) o differenti metodi di somministrazione, come iniezioni sottocutanee.

Anifrolumab IV 300 mg ogni 4 settimane è stato selezionato come il regime di dosaggio ottimale nei pazienti con LES da moderato a grave grazie al suo profilo di beneficio-rischio favorevole nello studio di fase 2 MUSE. Il valore di C_{ave} con anifrolumab 300 mg è stato coerente tra gli studi ed è stato più elevato alla concentrazione suscitata da

anifrolumab 150 mg, con una piccola sovrapposizione tra i sottogruppi, in linea con il profilo di PK non lineare di anifrolumab. Le concentrazioni allo stato stazionario di anifrolumab, quantificate con le concentrazioni di valle alla settimana 24, sono state predette essere circa 80 volte più elevate con anifrolumab 300 mg rispetto ad anifrolumab 150 mg.

10.6. Conclusione

In questo caso, gli inventori hanno chiarito una chiara relazione tra esposizione sierica ad anifrolumab e neutralizzazione di PD in pazienti con LES da moderato a grave nonostante la terapia standard, fornendo prove a sostegno del regime di dosaggio di anifrolumab IV 300 mg Q4W e del regime di dosaggio di anifrolumab SC 120 mg QW. Infatti, anifrolumab 300 mg ha fornito ai pazienti con IFNGS elevato un'adeguata esposizione PK per dare come risultato una neutralizzazione rapida, sostanziale e sostenuta di 21-IFNGS, che, a sua volta, è stata associata a una migliore efficacia clinica. La stessa efficacia clinica è pertanto attesa per una dose di anifrolumab SC superiore a 105 mg, ad esempio 120 mg, QW.

11. ESEMPIO: 7: Trattamento di malattia di IFN di tipo I

11.1. Forma di IFN di tipo I

Per comprendere la relazione tra l'espressione di IFN di tipo I e la risposta alla terapia anti-IFN, è necessario sapere se la malattia di un soggetto è guidata dall'attivazione di IFN di tipo I. Tuttavia, la misurazione diretta di IFN di tipo I rimane una sfida. Pertanto, è stato sviluppato un marcatore basato su trascritto per valutare l'effetto della

sovraespressione della proteina bersaglio su un insieme specifico di marcatori di mRNA. L'espressione di questi marcatori viene facilmente rilevata nel sangue intero, ad esempio utilizzando saggi di PCR (ad esempio TaqMan).

L'espressione dei geni può essere misurata mediante RT-PCR. Primer e sonde adatti per il rilevamento dei geni possono essere trovati in WO2011028933. Un kit adatto per misurare l'espressione genica per il test di IFNGS è il kit QIAGEN *therascreen*[®] IFIGx RGQ RT-PCR (kit IFIGx), come descritto in Brohawn et al. [26], che viene qui integralmente incorporato per riferimento. Il saggio di 21-IFNGS è costituito da 21 geni inducibili da IFN- α/β di tipo I (**Figura 28**), che include i 4 geni nel test di IFNGS dicotomico, come descritto in precedenza [24,25].

La distribuzione bimodale dei punteggi di trascritto per i soggetti con LES supporta la definizione di una sottopopolazione con test di IFN alto e basso (utilizzando il test di IFN a 4 geni) (**Figura 29A**). Il test di IFN di tipo I è descritto in WO2011028933 A1, che è qui incorporato per riferimento nella sua interezza. La firma genica di IFN di tipo I può essere utilizzata per identificare un soggetto che ha un test di firma genica di IFN di tipo I (IFNGS) elevato o un paziente con test di IFNGS basso (**Figura 29B**). Il test di IFNGS a 4 geni misura l'espressione dei geni IF127, IFI44, IFI44L e RSAD2 rispetto a 3 geni di riferimento; 18S, ACTB e GAPDH nel sangue intero del soggetto. Il risultato del test è un punteggio che viene confrontato con un taglio prestabilito che classifica i pazienti in 2

gruppi con livelli bassi o alti di espressione genica inducibile da IFN (**Figura 29B**).

Il punteggio del gene di IFN di tipo I dimostra una correlazione con l'espressione nel tessuto malato come la pelle in LES. In particolare, un'elevata firma genica di IFN di tipo I è associata ad una maggiore attività della malattia e all'uso di OCS nel LES (**Figura 29C**).

L'IFNGS può essere utilizzato per identificare altre malattie mediate da IFN di tipo I adatte al trattamento con un inibitore di IFNAR1. Le malattie mediate da IFN di tipo I includono la nefrite da lupus (LN) e la sindrome di Sjogren, in cui i pazienti possono essere identificati come aventi un IFNGS elevato (**Figura 31A e Figura 31B**). Una firma di IFN di tipo I simile (punteggio a 5 geni) è attivata nei pazienti con SSc e miosite (**Figura 32**).

11.2. Lupus

L'IFNGS (21 geni) nel lupus (LES) viene neutralizzato da un inibitore della segnalazione di IFN di tipo I, ad esempio l'anticorpo anti-IFN α sifalimumab (**Figura 30A**) o l'inibitore del recettore di IFN di tipo I (IFNAR1) anifrolumab (**Figura 30B**). Vedere anche **Sezione 10**.

11.3. Sclerodermia

La sclerosi sistemica (sclerodermia, SSc) è una malattia autoimmune rara caratterizzata da un'attivazione immunitaria cronica e da un'eccessiva deposizione di componenti della matrice extracellulare. Una sperimentazione di Fase 1 con incremento della dose (Studio CP180) ha studiato la sicurezza e la tollerabilità di anifrolumab in soggetti con

SSc (**Figura 33**). Il punteggio di IFNGS nei pazienti affetti da SSc è stato determinato essere un cambiamento di volte mediano (FC) di 5 geni inducibili da IFN, che sono stati tra i geni regolati in modo differenzialmente più elevato nei pazienti con sclerodermia rispetto al controllo sano. I 5 geni sono un sottoinsieme di IFNGS a 21 geni.

L'IFNGS a 5 geni è elevato nel sangue intero (WB) dei pazienti con sclerodermia come misurato utilizzando la firma a 5 geni (IFI27, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI6) (**Figura 31B**). Il punteggio di IFNGS a 5 geni nei pazienti con SSc è paragonabile al punteggio di IFNGS a 5 geni nei pazienti con LES (**Figura 32A, Figura 34A**). Le firme di IFN basali sono altamente correlate tra i tessuti colpiti e la periferia e con l'attività della malattia basale (**Figura 34B**). Esiste anche una correlazione positiva tra il punteggio di IFNGS a 5 geni basale e l'attività della malattia SSc (**Figura 34C**), come misurata dal punteggio cutaneo di Rodnan modificato (mRTSS).

L'IFNGS a 5 geni può essere neutralizzato nei pazienti con sclerodermia (SSc) (**Figura 35A**), come descritto in WO 2013/188494 (incorporato qui integralmente per riferimento). In particolare, nello studio CP180 (NCT0093082), circa 2/3 dei pazienti affetti da SSc sono positivi alla firma di IFN di tipo I al livello basale. In seguito al trattamento con anifrolumab, si è verificata una soppressione rapida e quasi completa dell'IFNGS (giorno 1) alla dose di 1 mg/kg (mpk) o superiore (sia singola che multi-dose) (**Figura 35B**) con un chiaro effetto dose-dipendente sul tempo in cui la firma è rimasta inibita prima del recupero (**Figura 35B** e

Figura 35C). Il punteggio di IFN utilizzato per lo studio CP180, che è simile a quello che è stato utilizzato in altre indicazioni autoimmuni, è stato confermato essere un marcatore sensibile di PD rilevante per il trattamento con un inibitore della segnalazione mediata da IFN di tipo I in SSc.

Il trattamento con anifrolumab dei pazienti affetti da SSc ha anche soppresso l'attivazione delle cellule T (tramite la riduzione di CXCL10 e CD40L) (**Figura 36**). Anifrolumab ha soppresso ulteriormente marcatori di formazione di collagene e ha sovraregolato i marcatori della degradazione del collagene (**Figura 36**), suggerendo un meccanismo d'azione attraverso il quale l'inibizione della segnalazione di IFN di tipo I nei pazienti affetti da SSc modula il tessuto. Si è verificato un ulteriore miglioramento nei punteggi cutanei (mRSS alla dose più alta).

In sintesi, il trattamento dei pazienti con sclerodermia con anifrolumab mostra una soppressione quasi completa del punteggio di IFN di tipo I nel WB e nella pelle in modo dose-dipendente. Il core IFNGS è elevato nei pazienti affetti da SSc e il trattamento con anifrolumab neutralizza questa firma genica. È stato anche mostrato che anifrolumab ha un effetto terapeutico in pazienti affetti da SSc. Anifrolumab è di conseguenza atteso avere un effetto terapeutico simile nei pazienti affetti da SSc come nei pazienti con LES e LN, ad una dose simile o uguale di anifrolumab che è stata mostrata essere sicura ed efficace in LES, ovvero 300 mg IV Q4W o la dose SC equivalente superiore a 105 mg e inferiore a 150 mg QW, in particolare 120 mg SC QW.

11.4. Miosite

La presenza di IFN di tipo I nella biopsia muscolare della miosite è stata osservata per la prima volta da studi immunohistochimici [27], seguiti da segnalazioni che PDC sono aumentati nelle biopsie muscolari e cutanee di dermatomiosite (DM) [28,29]. È stato osservato che l'insorgenza di DM o polimiosite (PM) si verifica dopo la terapia con IFN- α o IFN- β , suggerendo l'IFN di tipo I come potenziale bersaglio per il trattamento in queste due indicazioni [30,31]. I trascritti di IFN- β e non di IFN- α sono stati sovraespressi in PM così come in dermatomiosite/JDM7. IFN β è elevato nel sangue dei pazienti con DM e correla con i geni inducibili da IFN di tipo I nel sangue [32]. L'analisi del profilo di espressione genica delle biopsie muscolari di pazienti con miosite ha mostrato che i trascritti maggiormente sovraespressi nei pazienti con DM rispetto ai controlli normali sono i geni inducibili da IFN- α/β [28].

Esiste una sovraespressione di geni inducibili da IFN di tipo I (136 geni) nel sangue di pazienti con dermatomiosite (DM) o polimiosite (PM) rispetto ai volontari sani (definiti come valore <4) [11], e in particolare IFI44L e RSAD2. Greenberg *et al.* hanno identificato un marcatore di PD di firma di IFN di tipo I a 13 o un'espressione elevata di IFI27, RSAD2, IFI44L, IFI44, OAS1, IFIT1, ISG15, OAS3, HERC5, MX1, ESPT11, IFIT3 e IFI6 rispetto ai donatori sani [11]. Nello studio MI-CP151 (NCT00533091), sono stati raccolti campioni di sangue e biopsia muscolare dei pazienti. Sono stati determinati i valori basali della firma genetica di IFN di tipo I (punteggio di 4 geni e 13 geni) per i pazienti con

DM e PM nei muscoli e nel sangue, rivelando un punteggio di IFNGS elevato nel sangue intero e nei muscoli sia dei pazienti con BM che di PM (**Figura 37**, **Figura 31A**, **Figura 38**) [10]. Vedere anche WO 2009/011770 e WO 2009/011770, entrambi qui incorporati per riferimento.

Un inibitore della segnalazione del gene di IFN di tipo I (sifalimumab) ha neutralizzato il punteggio di IFNGS a 13 geni nel sangue e nei muscoli di pazienti con DM e PM, in modo dose-dipendente (Studio MI-CP151, **Figura 39**). In particolare, la firma genica di IFN di tipo I è stata neutralizzata al massimo a una mediana del 91% nella coorte da 0,3 mg/kg, con una neutralizzazione media nelle coorti trattate con sifalimumab del 47%, 33% e 65% osservata ai giorni 28, 56 e 98 rispettivamente. Al giorno 98, le quattro coorti trattate con sifalimumab hanno mostrato una neutralizzazione mediana della firma genica compresa tra il 54% e il 91%. Il trattamento di pazienti con miosite con sifalimumab ha mostrato fino all'80% di neutralizzazione della firma di IFN di tipo I nel muscolo (**Figura 38**). È stata osservata una maggiore soppressione di IFNGS in modo dose-dipendente in tutti e 4 i gruppi di dose di sifalimumab (0,3, 1,0, 3,0 e 10 mg/kg) rispetto al gruppo placebo. L'inibizione di IFN α ha ridotto l'infiltrazione delle cellule immunitarie nel muscolo di miosite (DM e PM) (**Figura 41**). Sifalimumab ha soppresso i percorsi a valle di IFN di tipo I nei muscoli di pazienti affetti da miosite e la neutralizzazione di bersaglio è correlata al miglioramento della funzione muscolare (MMT8) nei pazienti affetti da miosite [10,11] (**Figura**

42). Pertanto, cosa importante, la modulazione di bersaglio della firma genica di IFN di tipo I nel sangue ha mostrato una tendenza correlata con l'attività della malattia nei pazienti con DM o PM (**Figura 40A**). Inoltre, la soppressione di bersaglio della firma genica di IFN di tipo I è stata correlata alla soppressione di importanti eventi di segnalazione correlati alla malattia nel tessuto muscolare (**Figura 40B**).

In sintesi, il core IFNGS è elevato nei pazienti con miosite e il trattamento con sifalimumab neutralizza questa firma genica. I dati di firma di IFNGS suggeriscono quindi plausibilmente che l'attivazione del percorso di IFN rientra in un intervallo simile per la miosite e il LES. Una attivazione di IFN simile è osservata in LES, DM e PM (**Figura 32**). Inoltre, la disponibilità generale del recettore è il fattore determinante per la selezione della dose nella miosite a causa della natura ubiquitaria del recettore di IFN di tipo I. I dati mostrano che esiste un PF/PD simile disponibile tra gli stati patologici (ad esempio confrontando LES e SSc). Inoltre, i dati di dose sottocutanea disponibili dagli Studi 06 e 08 supportano la selezione di una dose di circa 120 mg SC QW nella miosite. Anifrolumab ha soppresso completamente la segnalazione di IFN di tipo I attraverso l'IFNAR, mentre sifalimumab ha come bersaglio solo la maggior parte di IFN- α (**Figura 43**). Anifrolumab è di conseguenza atteso avere un effetto neutralizzante su IFNGS simile a quello di sifalimumab in paziente con miosite, a una dose di anifrolumab simile o uguale a quella ad una dose simile o uguale di anifrolumab che è stata mostrata essere sicura ed efficace in LES, ovvero 300 mg IV Q4W o la dose SC

equivalente superiore a 105 mg e inferiore a 150 mg QW, in particolare 120 mg SC QW.

12. ESEMPIO 8: Dispositivo di iniezione

Anifrolumab viene somministrato mediante un dispositivo di iniezione [1] [9] come una siringa preriempita (PFS) (**Figura 44A**) o un autoiniettore (AI) (**Figura 44B**).

12.1. Autoiniettore

Anifrolumab può essere somministrato tramite un autoiniettore [1]. L'autoiniettore è mostrato in vista esplosa (**Figura 45A**) e in una forma assemblata (**Figura 45B**). Un'etichetta [4] è avvolta e attaccata all'autoiniettore [1] (**Figura 45C**). L'autoiniettore ha un alloggiamento di autoiniettore [3], cappuccio e dispositivo di rimozione del cappuccio [2] e unità di azionamento [5]. La dose unitaria della formulazione liquida di anifrolumab [6] è contenuta nell'alloggiamento di autoiniettore [3]. La dose unitaria [6] può essere visualizzata attraverso la finestra di visualizzazione [7].

12.1.1.1. Siringa preriempita accessoriata

Anifrolumab può essere somministrato mediante siringa preriempita accessoriata (APFS) [8]. L'APFS [8] include la dose unitaria di anifrolumab [6] contenuta in un contenitore primario [9] mostrato in uno stato assemblato in **Figura 46A** e in una vista esplosa in **Figura 46B**. Il contenitore primario [9] ha un tappo a stantuffo [16]. Il contenitore primario ha un volume di riempimento nominale [17] di 0,8 ml ma può contenere poco più di 0,8 ml. Il resto dello spazio nel contenitore primario

[9] è occupato da una bolla d'aria [18]. La bolla d'aria [18] può avere una dimensione di 3-5 mm, opzionalmente 4 mm. Il contenitore primario [9] ha una posizione di arresto definita [19].

Il contenitore primario della siringa preriempita accessoriata (APFS) [9] è fornito in un assieme di PFS [8] che comprende una protezione dell'ago [12], una flangia per il dito [11] e un'asta di stantuffo [13]. Un'etichetta [14] è fornita con il contenitore primario [9] nell'assieme di PFS [8]. L'etichetta [14] è avvolta attorno alla siringa [9] nella posizione di posizionamento dell'etichetta [15].

12.1.1.2. Confezione

Il dispositivo di iniezione [1] [8] è fornito in un kit [20] (Figura 47). Un'etichetta [4] [14] è fornita con l'APFS o l'autoiniettore nella confezione. L'etichetta include le istruzioni per l'uso del dispositivo di iniezione [1], [8]. La confezione include un sigillo antimanomissione.

RIFERIMENTI

- [1] M. R. Turner e S. V. Balu-Iyer, J. Pharm. Sci. 107, 1247 (2018).
- [2] B. Bittner, W. Richter, e J. Schmidt, Biodrugs 32, 425 (2018).
- [3] J. Witcher et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 81, 908 (2016).
- [4] D. A. Isenberg et al., Ann. Rheum. Dis. 75, 323 (2016).
- [5] J. T. Merrill et al., Ann. Rheum. Dis. 75, 332 (2016).
- [6] G. T. Ferguson et al., J. Asthma Allergy 11, 63 (2018).
- [7] M. Khamashta et al., Ann. Rheum. Dis. 75, 1909 (2016).
- [8] R. Tummala et al., Lupus Sci. Med. 5, e000252 (2018).

- [9] A. Psarras, P. Emery, e E. M. Vital, *Rheumatol. Oxf. Engl.* 56, 1662 (2017).
- [10] B. W. Higgs et al., *Ann. Rheum. Dis.* 73, 256 (2014).
- [11] S. A. Greenberg et al., *Genes Immun.* 13, 207 (2012).
- [12] J. C. Hall e A. Rosen, *Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 40 (2010).
- [13] L. Bolko et al., *Brain Pathol. Zurich Switz.* 31, e12955 (2021).
- [14] A.-K. Somani et al., *Arch. Dermatol.* 144, 1341 (2008).
- [15] B. Skaug e S. Assassi, *Cytokine* 132, 154635 (2020).
- [16] B. W. Higgs et al., *Ann. Rheum. Dis.* 70, 2029 (2011).
- [17] X. Liu et al., *Arthritis Rheum.* 65, 226 (2013).
- [18] X. Guo et al., *J. Invest. Dermatol.* 135, 2402 (2015).
- [19] R. Furie et al., *Arthritis Rheumatol. Hoboken Nj* 69, 376 (2017).
- [20] R. A. Furie et al., *Lancet Rheumatol.* 1, e208 (2019).
- [21] E. F. Morand et al., *N. Engl. J. Med.* 382, 211 (2020).
- [22] Y. Tanaka e R. Tummala, *Mod. Rheumatol.* 0, 1 (2020).
- [23] I. N. Bruce et al., *Lancet Rheumatol.* 0, (2020).
- [24] Y. Yao et al., *Arthritis Rheum.* 60, 1785 (2009).
- [25] Y. Yao et al., *Hum. Genomics Proteomics HGP 2009*, (2009).
- [26] ACR Meeting Abstracts (n.d.).
- [27] D. A. Isenberg et al., *Clin. Exp. Immunol.* 63, 450 (1986).
- [28] S. A. Greenberg et al., *Neurology* 65, 1782 (2005).
- [29] J. Wenzel et al., *Clin. Exp. Dermatol.* 31, 576 (2006).

[30] L. Dietrich, A. Bridges, e M. Albertini, Med. Oncol. 17, 64 (2000).

[31] C. Gota e L. Calabrese, Autoimmunity 36, 511 (2003).

[32] A. P. Liao et al., Ann. Rheum. Dis. 70, 831 (2011).

RIVENDICAZIONI

1. Dose unitaria che comprende più di ($>$)105 mg e meno di ($<$)150 mg di un inibitore del recettore di IFN di tipo I (IFNAR1), in cui l'inibitore di IFNAR1 è anifrolumab e in cui la dose unitaria è per l'iniezione sottocutanea a un soggetto una volta al settimana (QW).

2. Dose unitaria della rivendicazione 1, comprendente pari o inferiore a (\leq)135 mg dell'inibitore di IFNAR1.

3. Dose unitaria della rivendicazione 1 o 2, comprendente circa 120 mg dell'inibitore di IFNAR1.

4. Dose unitaria di qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 per l'uso in un metodo di trattamento o prevenzione di malattia in un soggetto, in cui l'uso comprende la somministrazione sottocutanea della dose unitaria al soggetto, in cui la malattia è una malattia mediata da interferone di tipo I (IFN).

5. Dose unitaria per l'uso della rivendicazione 4, in cui la malattia è una malattia autoimmune.

6. Dose unitaria per l'uso della rivendicazione 5, in cui la malattia è il lupus.

7. Dose unitaria per l'uso della rivendicazione 6, in cui la malattia è il LES.

8. Dose unitaria per l'uso della rivendicazione 7, in cui la malattia è un LES attivo positivo per autoanticorpi, da moderato a grave.

9. Dose unitaria per l'uso della rivendicazione 6, in cui la malattia è la nefrite da lupus (LN).

10. Dose unitaria per l'uso della rivendicazione 6, in cui la malattia è il lupus eritematoso cutaneo (LEC).

11. Dose unitaria per l'uso della rivendicazione 5, in cui la malattia è la miosite.

12. Dose unitaria per l'uso della rivendicazione 5, in cui la malattia è la sclerodermia.

Si conferma la perfetta conformità della traduzione che precede.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLE 1-52/52

Figure 1A-49

“Figure” = Figura

TAVOLA 1/52

Figura 1A

“Sample size” = Dimensione di campione

“Study population” = Popolazione di studio

“Treatment (dosing IV, Q4W)” = Trattamento (dosaggio IV, Q4W)

“Endpoints (Week 52)” = Endpoint (Settimana 52)

“457 patient across 123 sites globally” = 457 pazienti tra 123 siti globalmente

“362 patients across 119 sites globally” = = 362 pazienti tra 119 siti globalmente

“Adults with moderately severely active SLE” = Adulti con LES attivo in modo moderatamente grave

“Seropositive (ANA or to anti-dsDNA or anti-Sm)” = Sieropositivo (ANA o anti-dsDNA o anti-Sm)

“Receiving standard-of-care treatment” = Ricezione di un trattamento standard di cura

“Randomized 1:2:2 after screening” = Randomizzato 1:2:2 dopo lo screening

“Primary: SRI(4) response” = Primario: risposta di SRI(4)

“Key secondary: BICLA, OCS reduction, annualized flare rate” =
 Secondari chiave: BICLA, riduzione di OCS, tasso di riacutizzazione
 annualizzato

“Randomized 1:1 after screening” = Randomizzato 1:1 dopo lo
 screening

“Primary: BICLA response” = Primario: risposta di BICLA

“Key secondary: OCS reduction, annualized flare rate” = Secondari
 chiave: riduzione di OCS, tasso di riacutizzazione annualizzato

“Screening period” = Periodo di screening

“Treatment period” = Periodo di trattamento

“Study follow-up or long-term extension” = Follow-up dello studio o
 estensione a lungo termine

“Day-30 to Day-1” = Da giorno 30 a giorno 1

“OCS tapering permitted” = Riduzione graduale di OCS consentita

“Randomization at Week 0” = Randomizzazione alla settimana 0

“Week 8” = Settimana 8

“Mandatory OCS taper attempt to ≤ 7.5 mg/day, Weeks 8-40” =
 Tentativo obbligatorio di riduzione graduale di OCS a $\leq 7,5$ mg/giorno,
 settimane 8-40

“No OCS tapering allowed” = Nessuna riduzione graduale di OCS
 consentita

“Week 40” = Settimana 40

“Final dose at Week 48” = Dose finale alla settimana 48

“8- and 12-week follow-up” = Follow-up a 8 e 12 settimane

“Primary endpoint at Week 52” = Endpoint finale primario alla settimana 52

TAVOLA 2/52

Figura 1B

“Screening Day -30 to -1” = Screening da giorno -30 a -1

“* sites” = * siti

“D0” = D0

“W*” = W*

“Eligibility criteria” = Criteri di elegibilità

“Adults with moderate to severe SLE” = Adulti con LES da moderato a grave

“or” = o

“Seropositive for a ≥ 1 of:” = Sieropositivo per a ≥ 1 di:”

“anti-dsDNA antibodies” = anticorpi anti-dsDNA

“anti-Smith antibodies” = anticorpi anti-Smith

“Receiving standard therapy” = Ricezione di terapia standard

“Treatment period” = Periodo di trattamento

“1 endpoint” = 1 endpoint

“2 endpoint” = 2 endpoint

“Extension” = Estensione

“Taper permitted” = Riduzione graduale consentita

“Mandatory glucocorticoid taper attempt to ≤ 7.5 mg/day” = tentativo di riduzione graduale di glucocorticoidi a $\leq 7,5$ mg/die obbligatoria

“No taper permitted” = Nessuna riduzione graduale consentita

“Stratification by” = Stratificazione mediante

“IFNGS test status (high or low)” = stato di test d IFNGS (alto o basso)

“SLEDAI-2K score (<10 or ≥10)” = Punteggio di SLEDAI-2K (<10 o ≥10)

“Glucocorticoid dosage (<10 mg/day or ≥10 mg/day of prednisone or equivalent)” = Dosaggio di glucocorticoidi (<10 mg/die o ≥10 mg/die di prednisone o equivalente)

TAVOLA 3/52

Figura 2

“Primary endpoints” = Endpoint primari

“Secondary endpoints in TULIP-2” = Endpoint secondari in TULIP-2

“response rate [%]” = tasso di risposta [%]

“Treatment difference” = Differenza di trattamento

“BICLA Week 52 primary endpoint TULIP-2” = Endpoint primario di BICLA settimana 52 TULIP-2

“SRI(4) Week 52 primary endpoint TULIP-2” = Endpoint primario di SRI(4) settimana 52 TULIP-2

“Sustained OCS reduction” = Riduzione di OCS sostenuta

“≥50% reduction in CLASI” = ≥50% di riduzione in CLASI

“Week 12” = Settimana 12

“≥50% reduction in active joints” = ≥50% di riduzione in articolazioni attive

“Annualized flare rate” = Tasso di riacutizzazione annualizzato

“Favors placebo” = Favorisce placebo

“Favors anifrolumab” = Favorisce anifrolumab

TAVOLA 4/52

Figura 3A

“Patients with a BICLA Response (%)” = Pazienti con una risposta di BICLA (%)

“Week of Trial” = Settimana di sperimentazione

“Adjusted difference at wk 52, 16.3 percentage points” = Differenza corretta alla settimana 52, 16,3 punti percentuali

“Adjusted P=0.001” = P corretto=0,001

Figura 3B

“Patients with Flare (%)” = Pazienti con riacutizzazione (%)

“Weeks since First Dose in Trial” = Settimane dalla prima dose in sperimentazione

“Hazard ratio” = Rapporto di rischio

“No. at Risk” = N. a rischio

TAVOLA 5/52

Figura 4

“Cave” = C_{ave}

“Incidence of Herpes Zooster (%)” = Incidenza dell’Herpes Zooster (%)

“Study 1013” = Studio 1013

TAVOLA 6/52

Figura 5A

“MEDI-546 Concentration” = Concentrazione di MEDI-546

“Time (d)” = Tempo (g)

Figura 5B

“Arithmetic mean Serum concentration” = Media aritmetica della concentrazione sierica

“Timepoint (h)” = Punto temporale (ore)

TAVOLA 7/52

Figura 6A

“10-30d” = 10-30g

“Screening” = Screening

“Randomization” = Randomizzazione

“Week” = Settimana

“Follow up” = Follow up

“Legend” = Legenda

“Primary Analysis” = Analisi primaria

“Last dose” = Ultima dose

“OCS should remain at stable doses from week 0 to week 12” = OCS dovrebbe rimanere a dosi stabili dalla settimana 0 alla settimana 12

“Mandatory OCS tapering attempt from week 12 to week 52” = Tentativo obbligatorio di riduzione graduale di OCS dalla settimana 12 alla settimana 52

“Investigational product given from week 0 to week 50” = Prodotto in studio dato dalla settimana 0 alla settimana 50

TAVOLA 8/52

Figura 6B

“Mean serum concentration of anifrolumab” = Concentrazione sierica
media di anifrolumab

“Timepoint (weeks)” = Punto temporale (settimane)

“Patients at each visit” = Pazienti ad ogni visita

Figura 6C

“Median percentage neutralization of the type I interferon gene
signature score (%)” = Percentuale mediana di neutralizzazione del
punteggio di firma genica di interferone di tipo I (%)

“Timepoint (weeks)” = Punto temporale (settimane)

“Patients at each visit” = Pazienti ad ogni visita

TAVOLA 9/52

Figure 7A-7B

“Median AUC Ratio” = Rapporto AUC mediano

“Time (Days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 10/52

Figura 8A

“Anifrolumab Concentration” = Concentrazione di Anifrolumab

“Time post-dose (Days)” = Tempo post-dose (giorni)

Figura 8B

“IFNGS High SLE Subjects” = Soggetti con LES con IFNGS elevato

“Anifrolumab trough conc. (ug/mL) at Wk 24” = Conc. di valle di
anifrolumab (ug/mL) alla settimana 24

TAVOLA 11/52

Figura 9A

“% BICLA (T2 rule) responders at W52 in IFNGS high” = % di responder di BICLA (regola T2) a W52 in IFNGS elevato

“Study 05” = Studio 05

“IFNGS High completed treatments” = Trattamenti completati con IFNGS elevato

Figura 9B

“% BICLA (T2 rule) responders at W52 in IFNGS high” = % di responder di BICLA (regola T2) a W52 in IFNGS elevato

“Study 04” = Studio 04

“IFNGS High completed treatments” = Trattamenti completati con IFNGS elevato

TAVOLA 12/52

Figura 10A

“Obs * mg” = mg Oss.

“Predicted” = Predetto

“Type I IFN test high pts completed treatments” = Trattamenti completati da pazienti con test di IFN di tipo I elevato

“Probability to meet BICLA criteria in IFNGS high” = Probabilità di soddisfare i criteri di BICLA in IFNGS elevato

“Anifrolumab Cave over 52 weeks” = C_{ave} di anifrolumab nelle 52 settimane

Figura 10B

“Predicted” = Predetto

“* mg QW SC Cave 90% PI” = * mg QW SC Cave 90% PI

“Probability to meet BICLA criteria in IFNGS high” = Probabilità di soddisfare i criteri di BICLA in IFNGS elevato

“Anifrolumab Cave over 52 weeks” = C_{ave} di anifrolumab nelle 52 settimane

TAVOLA 13/52

Figure 11A-11B

“Observed (Abs)” = Osservata (Add)

“Observed (Thigh)” = Osservata (coscia)

“Pred. median” = Mediana predetta

“Anifrolumab conc.” = Conc. di anifrolumab

“Week” = Settimana

TAVOLA 14/52

Figura 12

“Cave median ratio SC QW to 300 mg IV Q4W” = Rapporto mediano di Cave SC QW su 300 mg IV Q4W

“Week” = Settimana

TAVOLA 15/52

Figure 13A-13B

“Anifrolumab Cave over 52-weeks in IFNGS high” = C_{ave} di anifrolumab nelle 52 settimane in IFNGS elevato

“Median” = Mediana

“90% pred. interval” = Intervallo pred. 90%

TAVOLA 16/52

Figura 13C

“Anifrolumab Cave over 52-weeks in IFNGS high” = C_{ave} di anifrolumab nelle 52 settimane in IFNGS elevato

“5th percentile of 1000 mg IV Cave” = 5° percentile di cave di 100 mg IV

“Median” = Mediana

“90% pred. interval” = Intervallo pred. 90%

TAVOLA 17/52

Figura 14A

“81% bioavailability” = 81% di biodisponibilità

“Cave median ratio SC QW to 300 mg IV Q4W” = Rapporto mediano di Cave SC QW a 300 mg IV Q4W

“Week” = Settimana

Figura 14B

“70% bioavailability” = 70% di biodisponibilità

“Cave median ratio SC QW to 300 mg IV Q4W” = Rapporto mediano di Cave SC QW a 300 mg IV Q4W

“Week” = Settimana

TAVOLA 18/52

Figura 15

“Cave” = Cave

“Incidence of Herpes Zoester (%)” = Incidenza di Herpes zoster (%)

“Study 1013” = Studio 1013

TAVOLA 19/52

Figura 16

“Synthesis and recycling” = Sintesi e riciclo

“De novo production (whole blood)” = Produzione denovo (sangue intero)

“Intracellular catabolism” = Catabolismo intracellulare

“Degradation” = Degradazione

“Ab” = Ab

“CL_{RES}” = CL_{RES}

“k_{on}” = k_{on}

“k_{off}” = k_{off}

“k_{deg}” = k_{deg}

“k_{in,wb}” = k_{in,wb}

“k_{out}” = k_{out}

“GS_{IFN,wb}” = GS_{IFN,wb}

TAVOLA 20/52

Figura 17

“21-IFNGS baseline score (fold-change relative to healthy controls)”
= Punteggio basale di 21-IFNGS (cambiamento di volte rispetto ai controlli sani)

“Low” = Basso

“High” = Elevato

“4-gene IFNGS status” = Stato di IFNGS a 4 geni

TAVOLA 21/52

Figura 18

“IFNGS-High Status (4-gene) by Age Group in Pooled Data” = Stato di IFNGS elevato (4 geni) per fascia di età nei dati raggruppati

“IFNGS status high, %” = Stato di IFNGS elevato, %

“Age group, years” = Fascia d'età, anni

“Median Baseline 21-IFNGS Score by Age Group in Pooled Data” = Punteggio mediano basale di 21-IFNGS per fascia di età nei dati raggruppati

“Baseline 21-IFNGS Score” = Punteggio di 21-IFNGS basale

TAVOLA 22/52

Figura 19

“TULIP-1 IFNGS high” = TULIP-1 IFNGS elevato

“TULIP-1 IFNGS low” = TULIP-1 IFNGS basso

“TULIP-2 IFNGS high” = TULIP-2 IFNGS elevato

“TULIP-2 IFNGS low” = TULIP-2 IFNGS basso

“21-IFNGS baseline score (fold-change relative to healthy controls)” = Punteggio basale di 21-IFNGS (cambiamento di volte rispetto ai controlli sani)

“Week” = Settimana

TAVOLA 23/52

Figura 20

“Median 21-IFNGS as a percent of baseline (+/- MAD)” = 21-IFNGS mediano come percentuale del basale (+/- MAD)

“Week” = Settimana

TAVOLA 24/52

Figure 21A-21B

“C_{ave}” = C_{ave}

“Median 21-gene IFNGS as a percent of baseline (+/- MAD)” = 21-IFNGS mediano come percentuale del basale (+/- MAD)

“Week” = Settimana

TAVOLA 25/52

Figura 22

“Baseline SLEDAI-2K Score” = Punteggio di SLEDAI-2K basale

“Baseline Oral Glucocorticoid Dosage” = Dosaggio basale di glucocorticoidi orali”

“Baseline Anti-dsDNA Antibodies” = Anticorpi anti-dsDNA basali

“Baseline C3 Levels” = Livelli di C3 basali

“Baseline C4 Levels” = Livelli di C4 basali

“Median 21-IFNGS as a percent of baseline (+/- MAD)” = 21-IFNGS mediano come percentuale del basale (+/- MAD)

“Week” = Settimana

“day” = giorno

“Anti-dsDNA negative” = Anti-dsDNA negativo

“Anti-dsDNA positive” = Anti-dsDNA positivo

“C3 normal” = C3 normale

“C3 low” = C3 basso

“C4 normal” = C4 normale

“C4 low” = C4 basso

TAVOLA 26/52

Figura 23

“Median” = Mediana

“Obs.” = Oss.

“Obs.-Med” = Med oss.

“Type I 21-IFNGS (fold-change)” = Tipo I 21-IFNGS (cambiamento di volte)

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 27/52

Figura 24

“Model-predicted anifrolumab Week 24 throughs” = Valli alla settimana 24 di anifrolumab predette da modello

TAVOLA 28/52

Figure 25A-25B

“Individual prediction” = Previsione individuale

“Observed type I IFN PD gene signature” = Firma del gene di PD IFN di tipo I osservata

Figura 25C

“Time (day)” = Tempo (giorno)

Figura 25D

“Population predictions” = Predizioni di popolazione

TAVOLA 29/52

Figura 26A

“BICLA response rate at Week 52 (% patients)” = Tasso di risposta di BICLA alla settimana 52 (% di pazienti)

“Anifrolumab 150 mg and 300 mg” = Anifrolumab 150 mg e 300 mg

“% PD neutralization” = % di neutralizzazione di PD

Figura 26B

“SRI(4) response rate at Week 52 (% patients)” = Tasso di risposta di SRI(4) alla settimana 52 (% di pazienti)

“Anifrolumab 150 mg and 300 mg” = Anifrolumab 150 mg e 300 mg

“% PD neutralization” = % di neutralizzazione di PD

TAVOLA 30/52

Figura 27

“Baseline 21-IFNGS quartiles” = Quartili di 21-IFNGS basali

“BICLA response, %” = Risposta di BICLA, %

TAVOLA 31/52

Figura 28

“Gene title” = Titolo del gene

“Gene symbol” = Simbolo del gene

“Gene Probe ID” = ID di sonda di gene

“Interferon, alpha-inducible protein 27” = proteina 27 inducibile da interferone, alfa

“Interferon, alpha-inducible protein 6” = proteina 6 inducibile da interferone, alfa

“Radical S-adenosyl methionine domain containing 2” = Contenente dominio di S-adenosil metionina radicale 2

“Interferon-induced protein 44” = proteina 44 indotta da interferone

“Interferon-induced protein 44-like” = simile a proteina 44 indotta da interferone

“Ubiquitin specific peptidase 18” = peptidasi 18 specifica per ubiquitina

“Lymphocyte antigen 6 complex, locus E” = Complesso di antigene linfocitario 6, locus E

“2,5-oligoadenylate synthetase 1, 40/46 kDa” = 2,5-oligoadenilato sintetasi 1, 40/46 kDa

“Sialic acid binding Ig-like lectin 1, sialoadhesin” = Lecitina 1 simile a Ig legante l'acido sialico, sialoadesina

“ISG15 ubiquitin-like modifier” = Modificatore simile all'ubiquitina ISG15

“Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1” = Proteina indotta da interferone conripetizioni di tetratricopeptide 1

“2'-5'-oligoadenylate synthetase 3, 100 kDa” = 2'-5'-oligoadenilato sintetasi 3, 100 kDa

“Hect domain and RLD 5” = Dominio Hect e RLD 5

“Myxovirus (influenza virus) resistance 1” = Resistenza al myxovirus (virus dell'influenza) 1

“Lysosomal-associated membrane protein 3” = Proteina di membrana 3 associata a lisosoma

“Epithelial stromal interaction 1 (breast)” = Interazione epiteliale stromale 1 (seno)

“Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3” = Proteina indotta da interferone con ripetizioni di tetratricopeptide 3

“2'-5'-oligoadenylate synthetase 2, 69 /71 kDa” = 2'-5'-oligoadenilato sintetasi 2, 69/71 kDa

“Receptor (chemosensory) transporter protein 4” = Proteina trasportatrice del recettore (chemosensoriale) 4

“Phospholipid scramblase 1” = Scramblasi fosfolipidica 1

“DNA polymerase-transactivated protein 6” = Proteina 6 transattivata da DNA polimerasi

TAVOLA 32/52

Figura 29A

“Fold Change (RQ) Signature” = Cambiamento di volte (RQ) di firma

“Log2 diagnostic score” = Log2 punteggio diagnostico

“Cut off” = Taglio

“Test Negative” = Test Negativo

“Test Positive” = Test Positivo

Figura 29B

“Density” = Densità

“Log2 diagnostic score” = Log2 punteggio diagnostico

“IFN Test Low” = Test di IFN basso

“IFN Test High” = Test di IFN elevato

“Cut off” = Taglio

Figura 29C

“IFN low” = IFN basso

“IFN high” = IFN elevato

“Odds ratio (95% confidence interval)” = Odds ratio (intervallo di confidenza al 95%)

“Pooled data” = Dati riuniti

“OCS dosage ≥ 10 mg/day” = Dosaggio di OCS ≥ 10 mg/die

“Anti-RNP positive” = Anti-RNP positivo

“Anti-SM positive” = Anti-SM positivo

“Anti-dsDNA positive” = Anti-dsDNA positivo

“Complement 4 low” = Complemento 4 basso

“Complement 3 low” = Complemento 3 basso

TAVOLA 33/52

Figura 30A

“1- % Neutralization” = 1- % di neutralizzazione

“Days post treatment” = Giorni dopo il trattamento

Figura 30B

“Percentage of baseline signature, median (\pm MAD)” = Percentuale della firma basale, mediana (\pm MAD)

“Study week” = Settimana di studio

“Last dose of study medication” = Ultima dose del farmaco in studio

TAVOLA 34/52

Figura 31A

“Density” = Densità

“Dx Score” = Punteggio DX

“Sjogren’s” = Sjogren

Figura 31B

“Control” = Controllo

“Myositis” = Miosite

TAVOLA 35/52

Figura 32A

“Type I IFN-inducible gene signature scores in the WB” = Punteggi
della firma genica inducibile da IFN di tipo I nel WB

“Normal” = Normale

“Disease type” = Tipo di malattia

Figura 32B

“Type I IFN-inducible gene signature scores in the tissue” = Punteggi
della firma genica inducibile da IFN di tipo I nel tessuto

“Normal skin” = Pelle normale

“SLE skin” = Pelle di LES

“SSc skin” = Pelle di SSC

“Normal muscle” = Muscolo normale

“SM muscle” = Muscolo di SM

“PM muscle” = Muscolo di PM

“Normal synovium tissue” = Tessuto sinoviale normale

“RA synovium tissue” = Tessuto sinoviale di AR

“Disease Type” = Tipo di malattia

TAVOLA 36/52

Figura 33

“Eligibility: Adults who met the ACR preliminary criteria for SSc” =
 Idoneità: adulti che hanno soddisfatto i criteri preliminari di ACR per SSc

“6 single-dose groups” = 6 gruppi di singola dose

“or” = o

“3 multiple-dose groups” = 3 gruppi di dose multipla

“mg/kg/week for 4 weeks IV” = mg/kg/settimana per 4 settimane IV

“Screening (28 days)” = Screening (28 giorni)”

“Day *” = Giorno *

“12-week follow up” = follow up di 12 settimane

“Primary objective: Evaluate the safety and tolerability of single and multiple IV escalating anifrolumab doses” = Obiettivo primario: valutare la sicurezza e la tollerabilità di dosi IV singole e multiple incrementali di anifrolumab

“Secondary objective: Assess the PK, immunogenicity, and PD of anifrolumab” = Obiettivo secondario: valutare la PK, l’immunogenicità e la PD di anifrolumab

TAVOLA 37/52

Figura 34A

“Type I IFN-inducible gene signature scores in the WB” = Punteggi della firma genica inducibile da IFN di tipo I nel WB

“Normal” = Normale

“Disease type” = Tipo di malattia

Figura 34B

“Skin vs. Blood Correlation” = Correlazione pelle contro sangue

“IFN score-Disease site (Skin)” = Punteggio di IFN-sito di malattia
(pelle)

“IFN score-Periphery (Blood)” = Punteggio di IFN-Periferia (Sangue)

Figura 34C

“mRTSS score” = Punteggio di mRTSS

“Negative” = Negativo

“Positive” = Positivo

TAVOLA 38/52

Figura 35

“IFNGS Neutralization SD” = SD di neutralizzazione di IFNGS

“Median fold change in 5-gene IFNGS” = Cambiamento delle volte
mediano in IFNGS a 5 geni

“Time (days)” = Tempo (giorni)

“Saphnelo” = Saphnelo

“mg/kg/week” = mg/kg/settimana

TAVOLA 39/52

Figura 36A

“Modulation of Collagen Deposition” = Modulazione della
deposizione di collagene

“% change in collagen marker” = % di cambiamento nel marcatore di
collagene

Figura 36B

“Improvement in Skin Scores” = Miglioramento dei punteggi della
pelle

“Modified Rodnan skin score-Mean with 95% CL” = Punteggio della pelle di Rodnan modificato: media con IC del 95%

“Day” = Giorno

TAVOLA 40/52

Figura 37

“Patients” = Pazienti

“≥18 years old” = ≥18 anni

“Diagnosis of DM (n=26) or PM (n=25)” = Diagnosi di DM (n=26) o PM (n=25)

“PM: muscle biopsy required” =PM: necessaria biopsia muscolare

“No autoantibodies required” = Non sono richiesti autoanticorpi

“First dose” = Prima dose

“Last dose” = Ultima dose

“Week” = Settimana

“Primary objective: To evaluate the safety and tolerability of sifalimumab” = Obiettivo primario: valutare la sicurezza e la tollerabilità di sifalimumab

“Exploratory objective: Assessment of the effects of sifalimumab on pharmacodynamic markers in blood and disease tissue” = Obiettivo esplorativo: valutazione degli effetti di sifalimumab sui marcatori farmacodinamici nel sangue e nei tessuti malati

TAVOLA 41/52

Figura 38

“Fold Change vs. Normal Average” = Cambiamento di volte contro media normale

“WB: Normal” = WB: Normale

“WB: DM” = WB: DM

“WB: PM” = WB: PM

“Muscle: Normal” = Muscolo: normale

“Muscle: DM” = Muscolo: DM

“Muscle: PM” = Muscolo: PM

TAVOLA 42/52

Figura 39

“Blood” = Sangue

“Muscle” = Muscolo

“100% - %Median Target Neutralization” = 100% - % di neutralizzazione di bersaglio mediana

“Muscle” = Muscolo

TAVOLA 43/52

Figura 40A

“Patients with TN (%)” = Paziente con TN (%)

“Target Neutralization Cutoff Score %” = % di punteggio di cutoff di neutralizzazione di bersaglio

“MMT Improvement” = Miglioramento di MMT

Figura 40B

“Leukocyte Extravasation Pathway Genes” = Geni della via di stravaso dei leucociti

“Antigen Presentation Pathway Genes” = Geni della via di presentazione dell'antigene

“% of Patients with >37.5% Suppression of Pathway Genes” = % di pazienti con soppressione dei geni della via > 37,5%

TAVOLA 44/52

Figura 41

“Leukocyte Index” = Indice dei leucociti

“Type I IFN signature neutralization” = Neutralizzazione della firma di IFN di tipo I

TAVOLA 45/52

Figura 42A

“Muscle weakness + Active doses + IFN high” = Debolezza muscolare + Dosi attive + IFN alto

“Patients with >5% MMT-8 change from Day 0 (%)” = I pazienti con >5% di cambiamento di MMT-8 dal giorno 0 (%)

“Placebo patients switch to sifalimumab” = I pazienti con placebo passano a sifalimumab

“Placebo switched to sifalimumab” = Il placebo è passato a sifalimumab

“Day *” = Giorno *

Figura 42B

“Muscle weakness + Active doses” = Debolezza muscolare + Dosi attive

“Patients with >5% MMT-8 change from Day 0 (%)” = I pazienti con >5% di cambiamento di MMT-8 dal giorno 0 (%)

“Placebo patients switch to sifalimumab” = I pazienti con placebo passano a sifalimumab

“Placebo switched to sifalimumab” = Il placebo è passato a sifalimumab

“Day *” = Giorno *

TAVOLA 46/52

Figura 43

“Median 100-%TM (+/- MAD)” = Mediana 100-% di TM (+/- MAD)

“Day” = Giorno

“End of dosing period” = Fine del periodo di dosaggio

“100-%Neutralization” = 100-% di neutralizzazione

TAVOLA 47/52

Figura 44A

“Stratification Factors” = Fattori di stratificazione

“SLEDAI-2K score at Screening (< 10 points vs ≥ 10 points)” = Punteggio di SLEDAI-2K allo screening (< 10 punti contro ≥10 punti)

“Day 1 (Week 0 visit) OCS dose (< 10 mg vs ≥ 10 mg prednisone or equiv.)” = Dose di OCS del giorno 1 (visita della settimana 0) (< 10 mg contro ≥ 10 mg di prednisone o equivalente)

“Results of IFN Test (Hogh versus Low)” = Risultati del test di IFN (alto contro basso)

“Screening Period: Up to 30 days” = Periodo di screening: fino a 30 giorni

“Time (Week)” = Tempo (settimana)

“Mandatory Steroid Taper” = Riduzione graduale di steroide obbligatoria

“Wks. 8-40 in patients with BL OCS \geq 10 mg/day” = Settimane 8-40 in pazienti con BL OCS \geq 10 mg/giorno

“Follow up” = Follow up

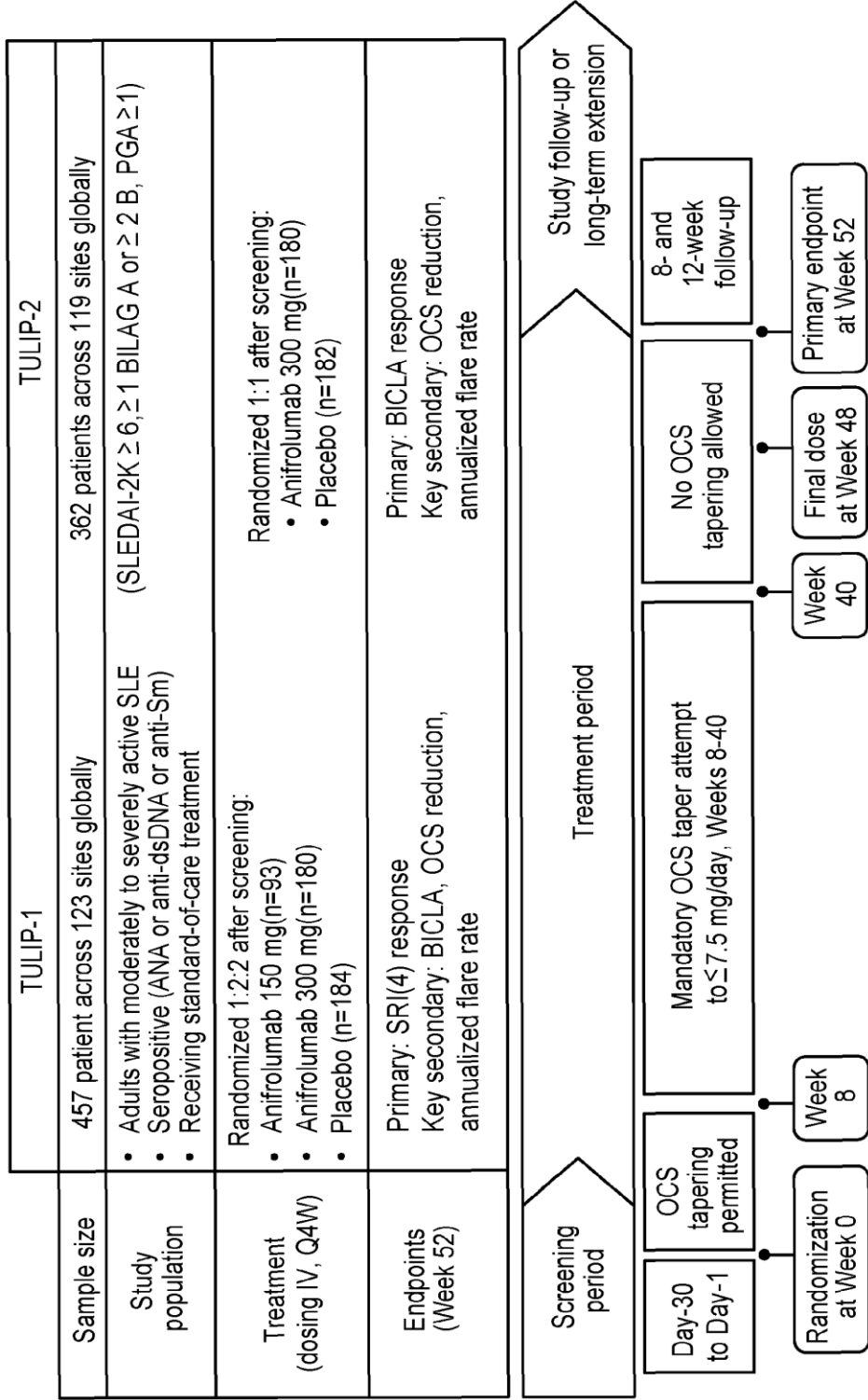
“Primary and key Secondary endpoints” = Endpoint primari e secondari chiave

TAVOLE 51-52/52

Figure 48-49

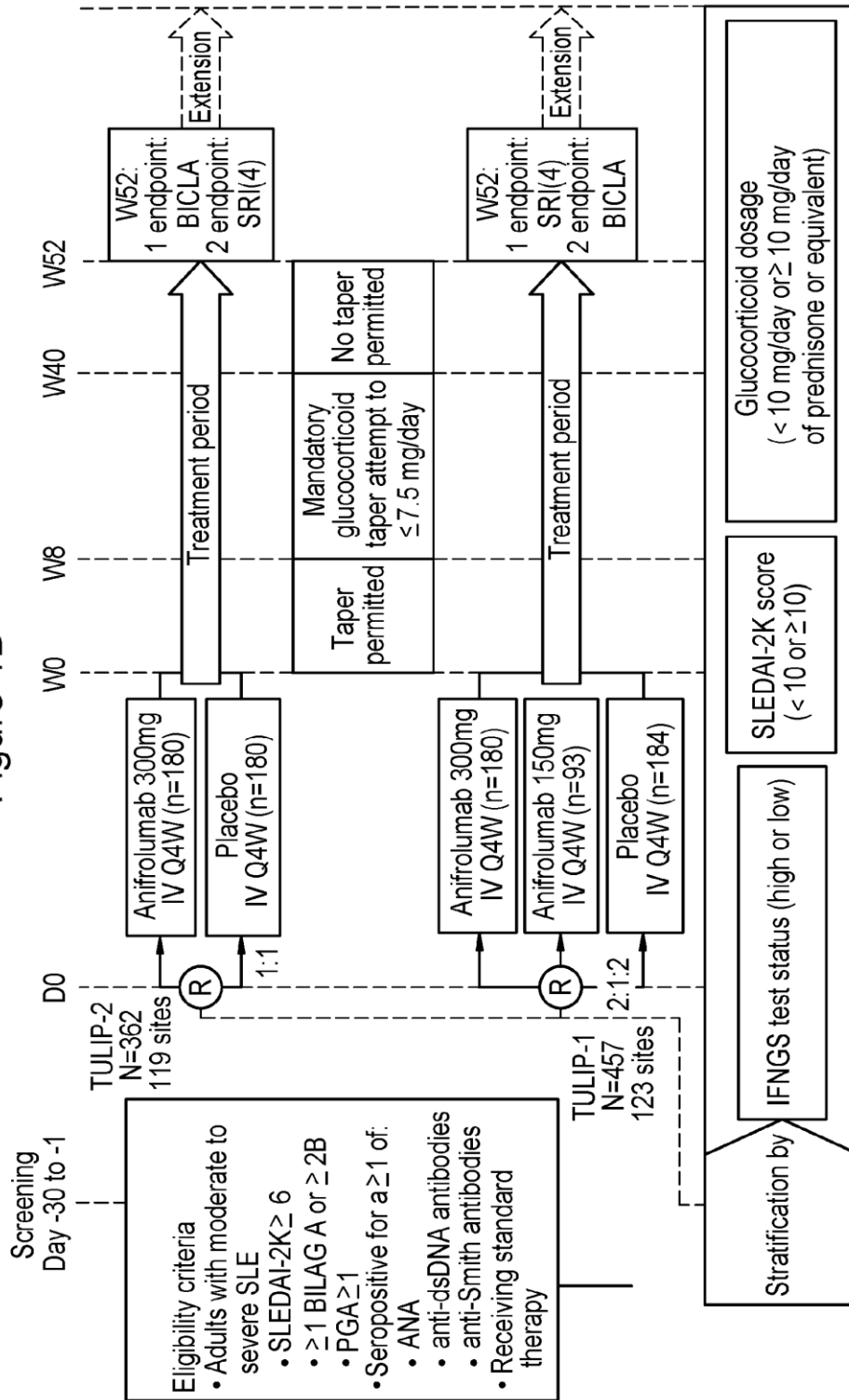
“Consensus” = Consenso

Figure 1A



B

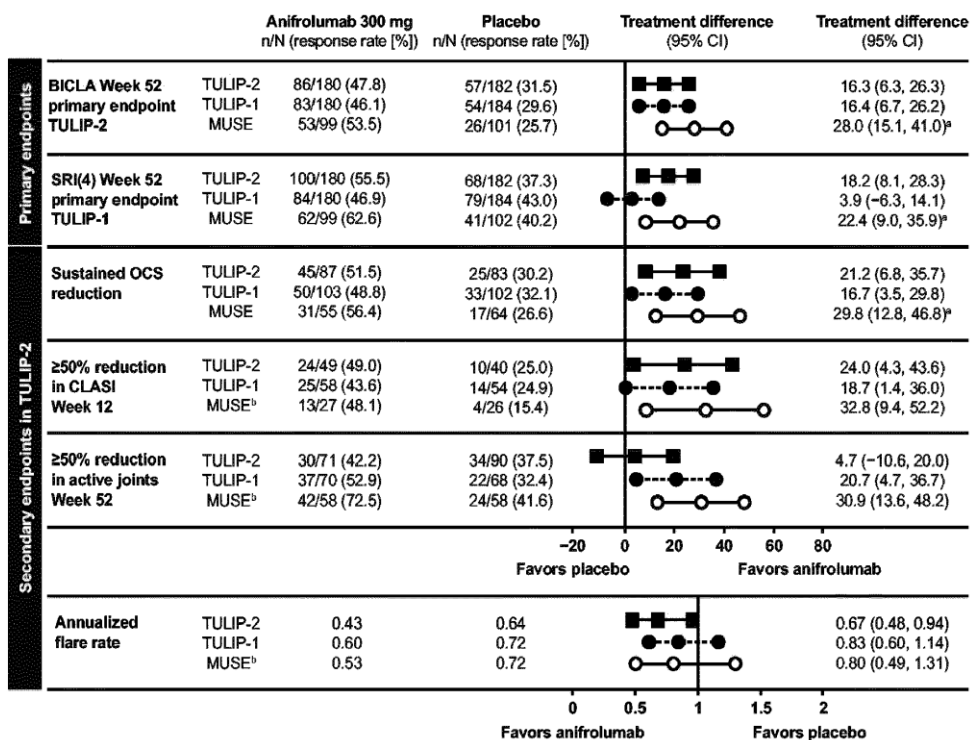
Figure 1B



13

13

Figure 2



13

Figure 3A

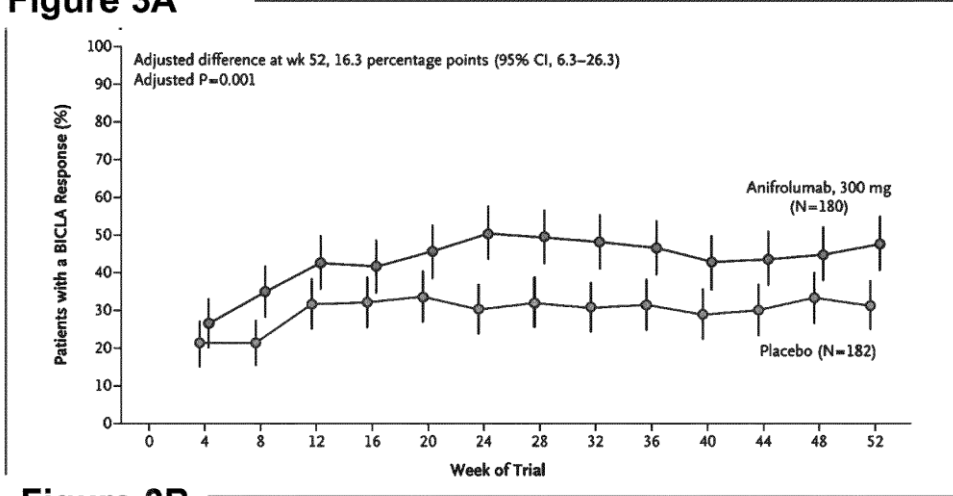
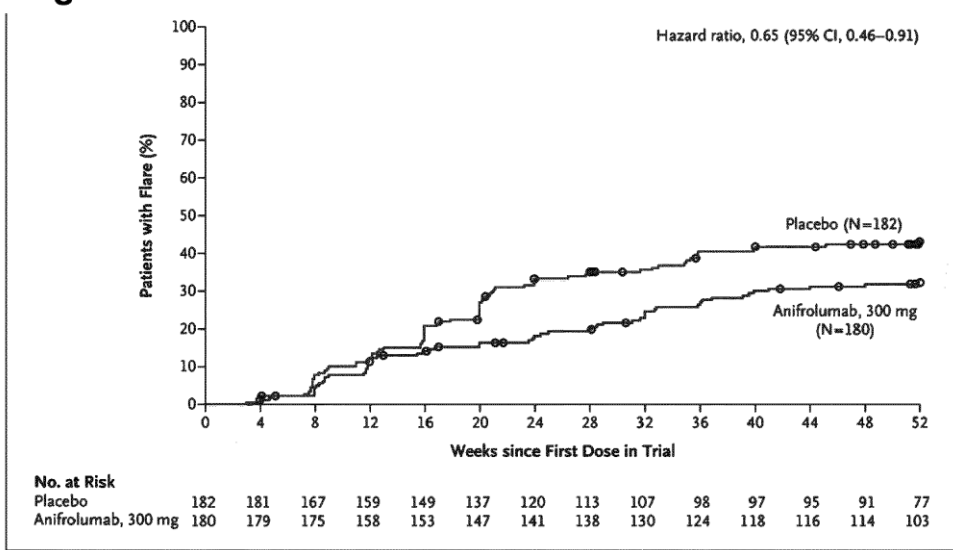
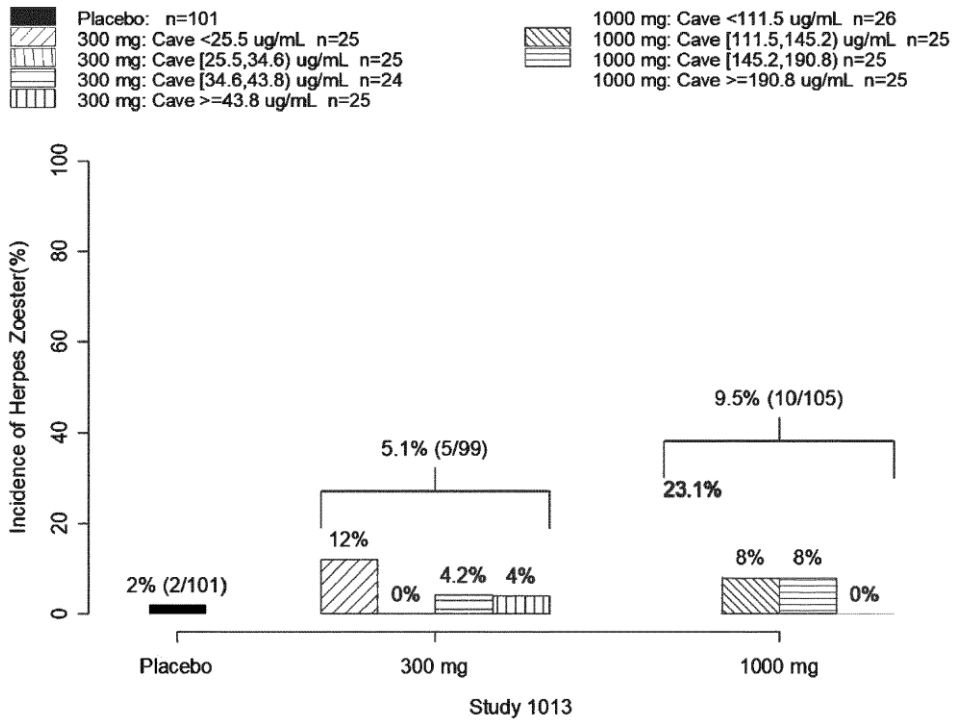


Figure 3B



B

Figure 4



13

Figure 5A

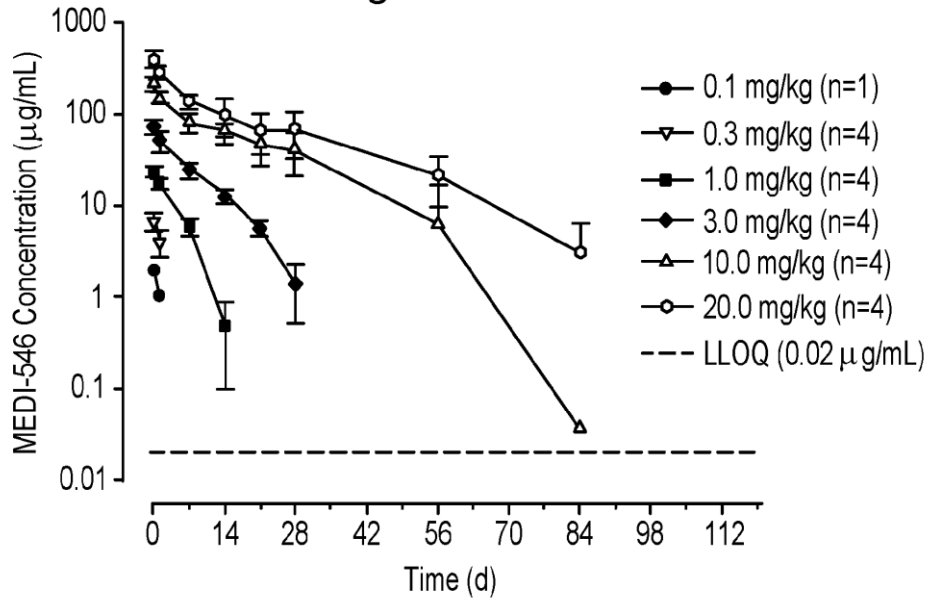
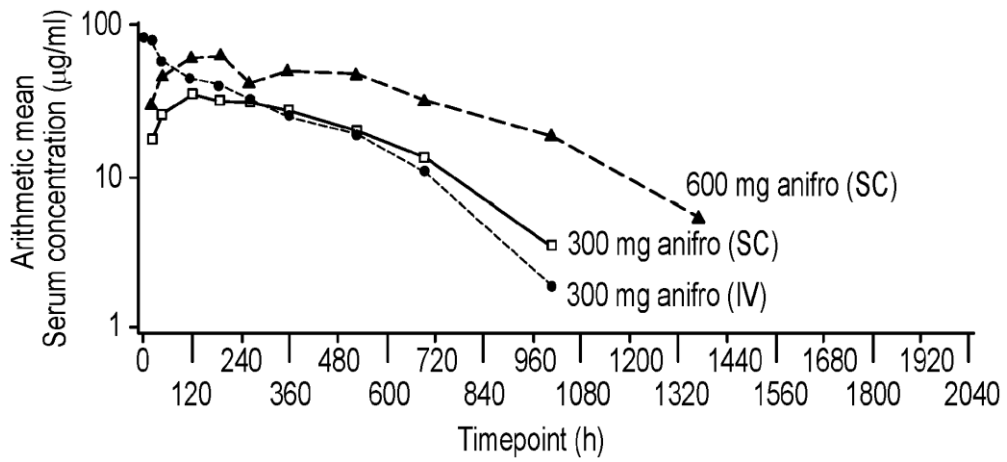
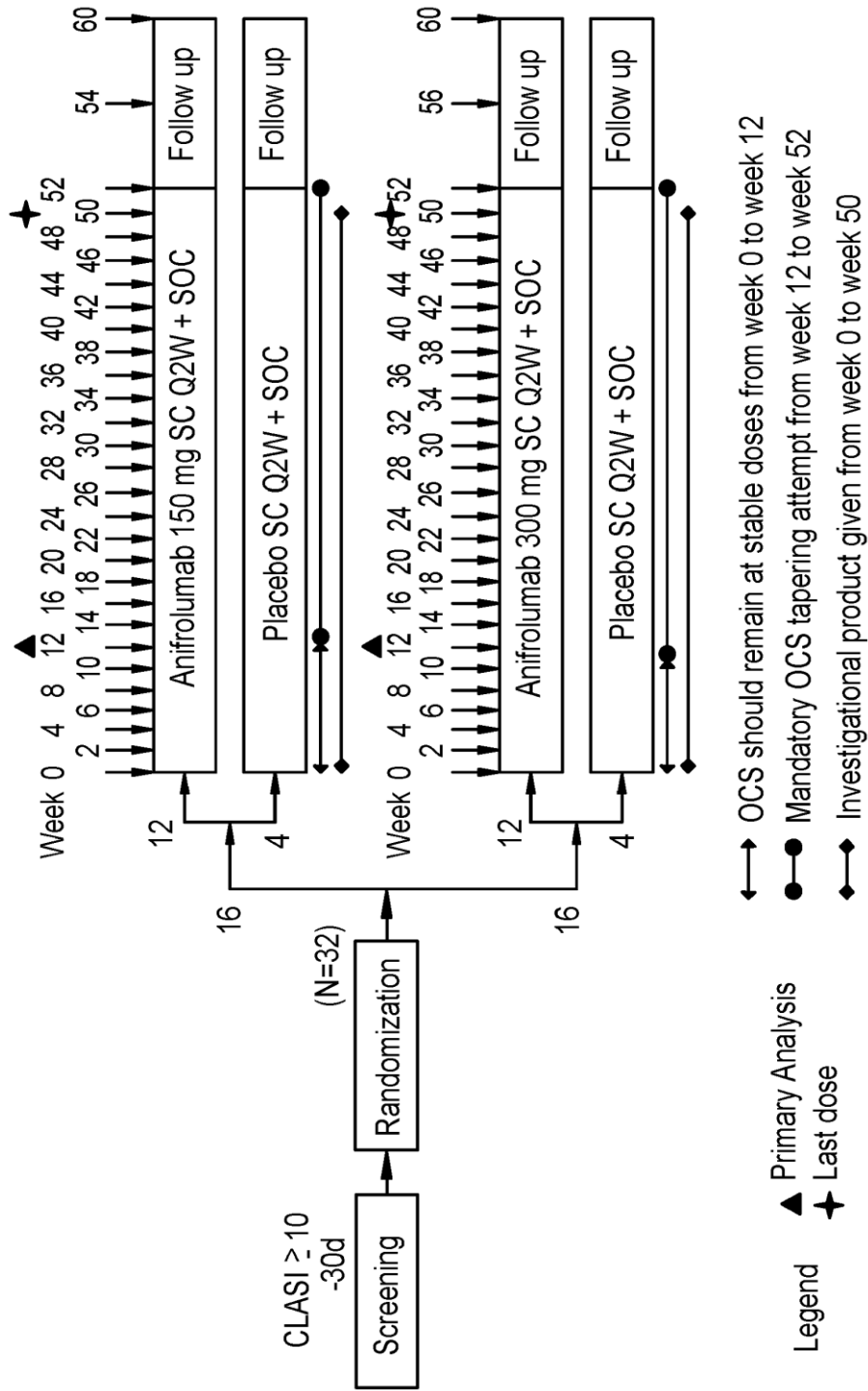


Figure 5B



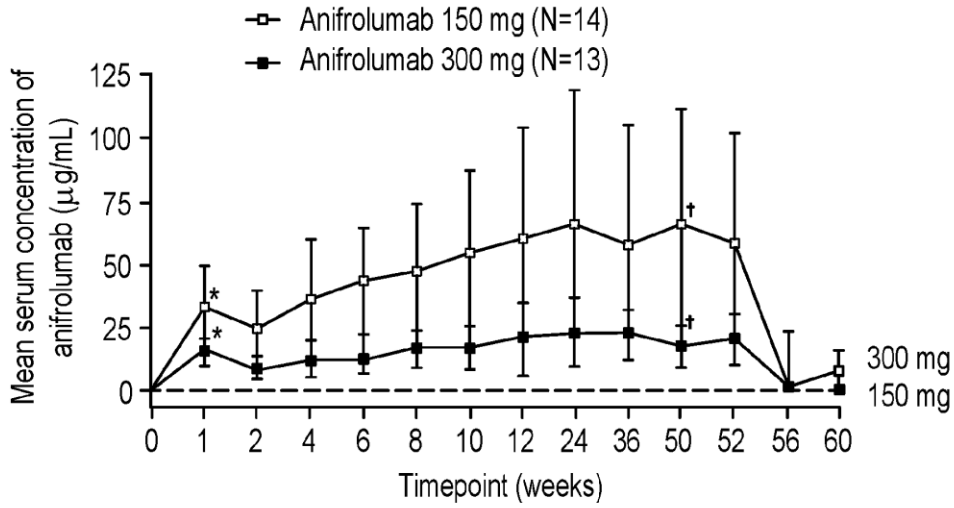
B

Figure 6A



B

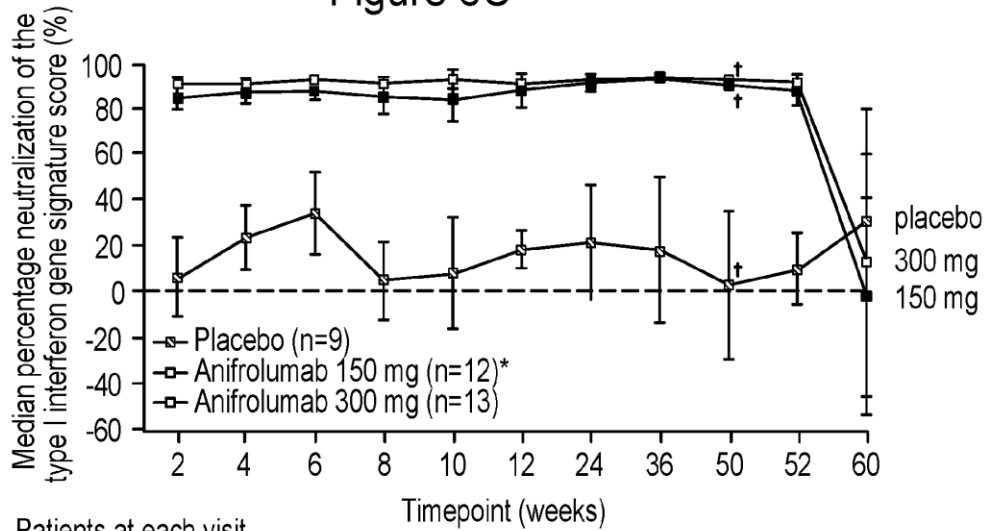
Figure 6B



Patients at each visit

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 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 |

Figure 6C



Patients at each visit

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 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 |

B

Figure 7A

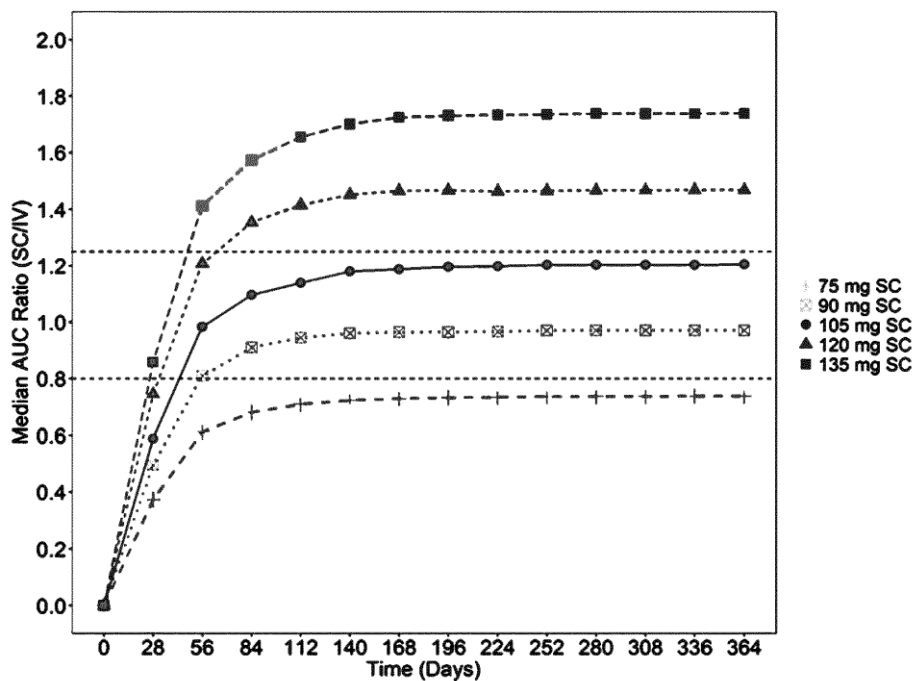
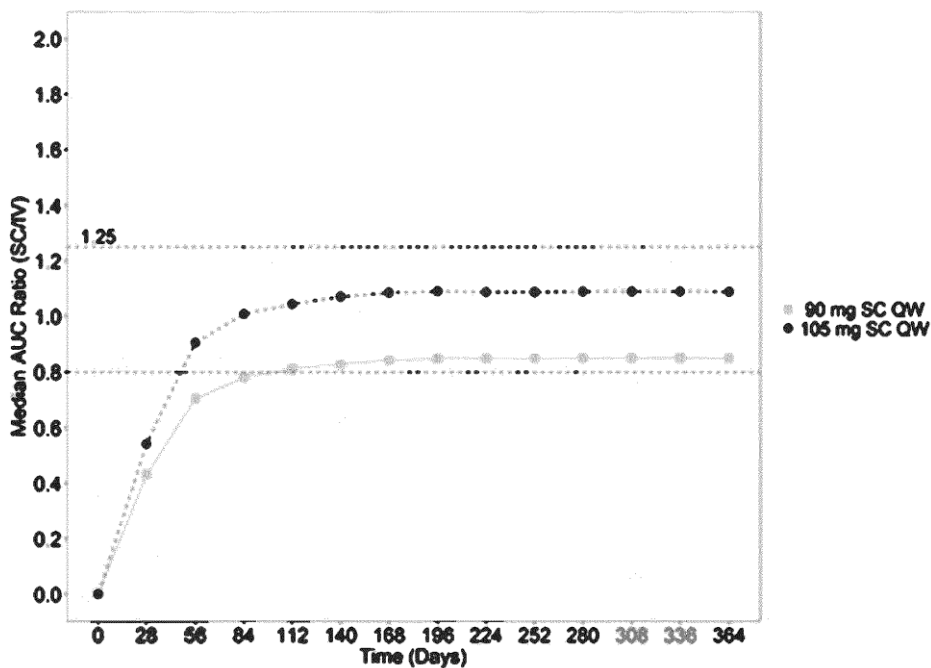


Figure 7B



b

Figure 8A

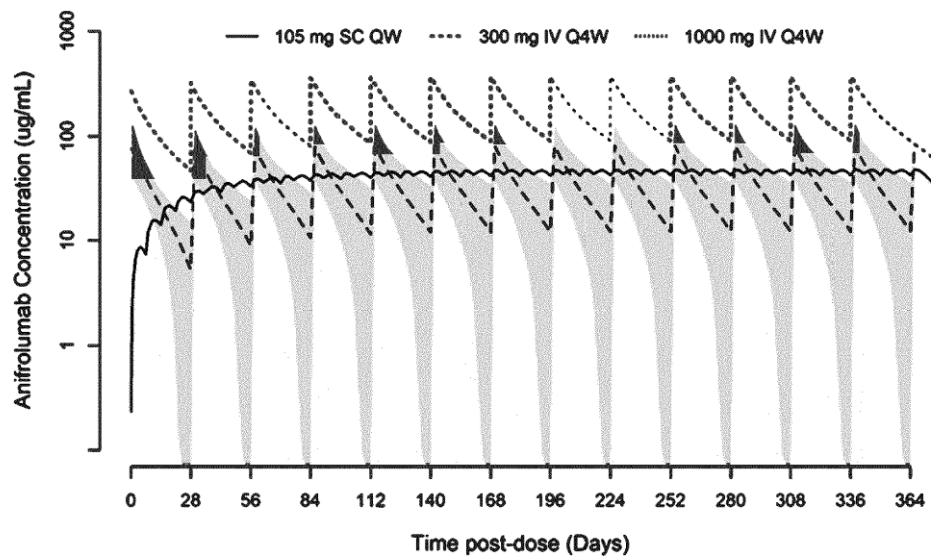
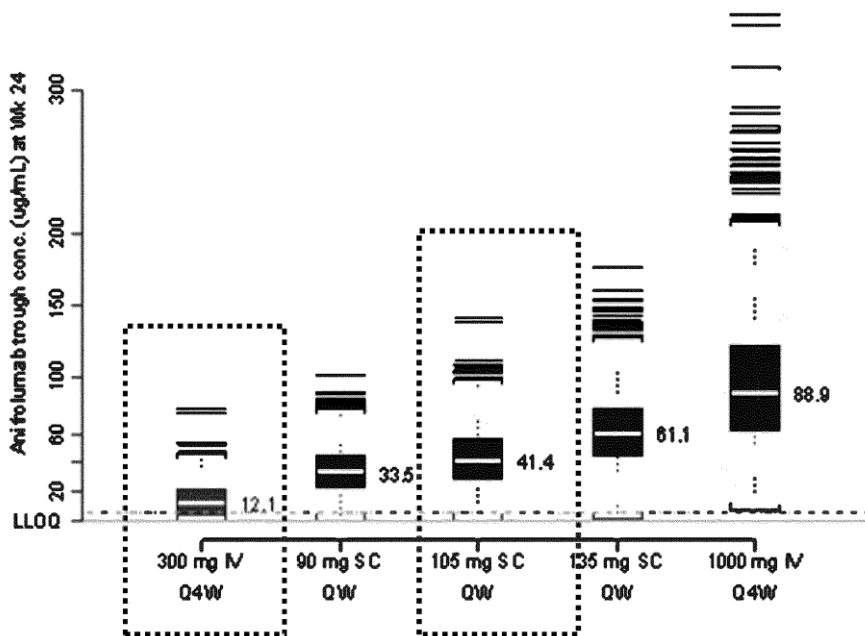


Figure 8B

IFNGS High SLE Subjects



Handwritten signature

Figure 9A

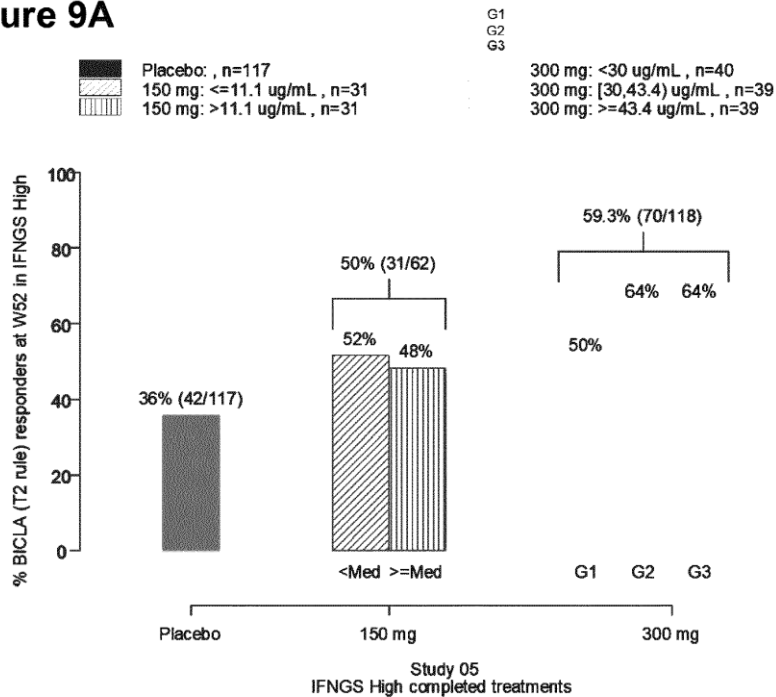
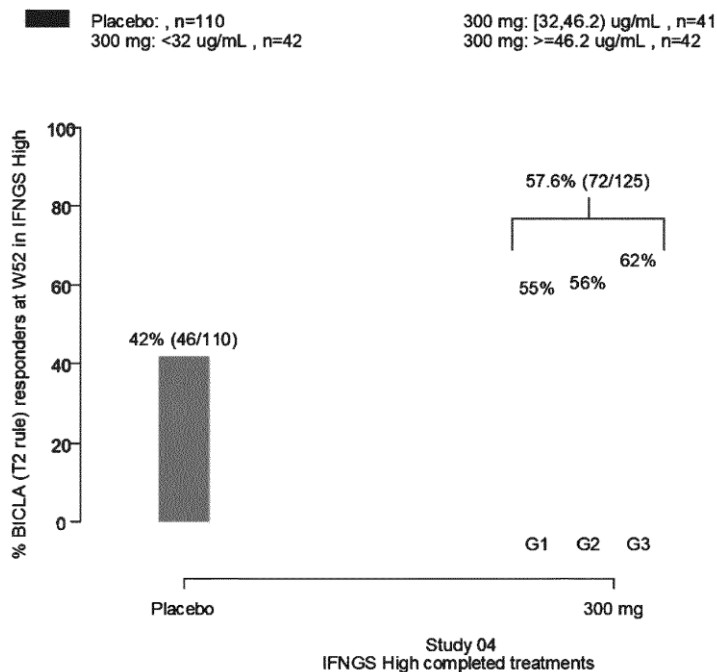


Figure 9B



13

Figure 10A

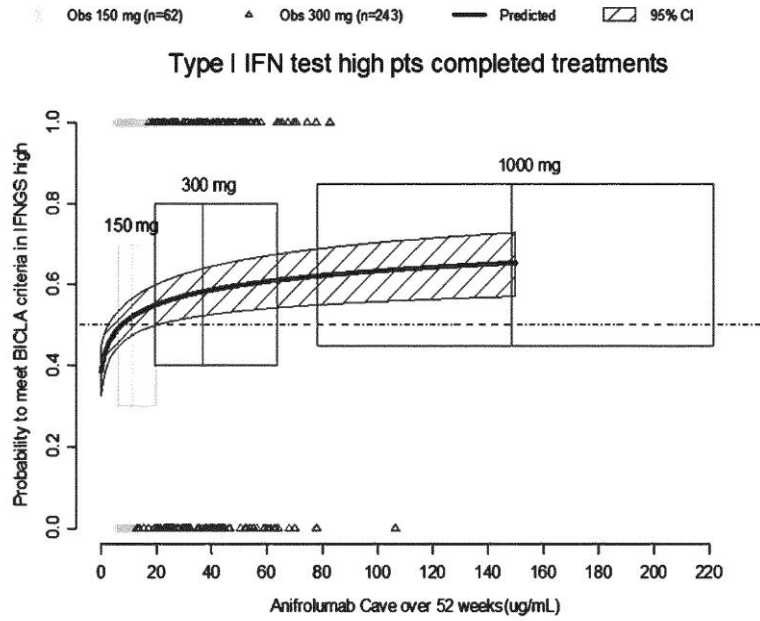
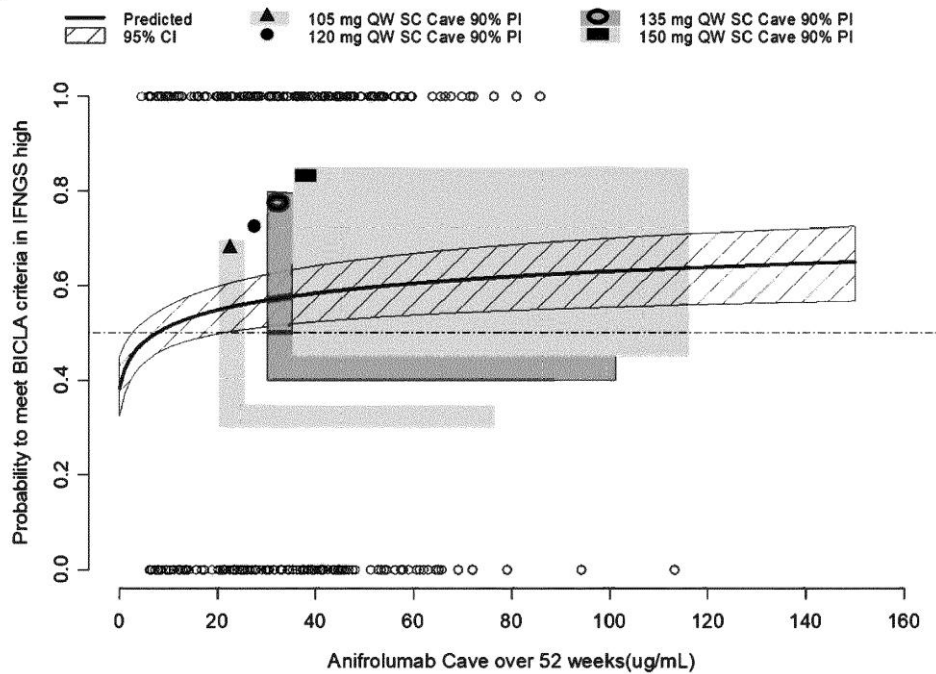


Figure 10B



13

Figure 11A

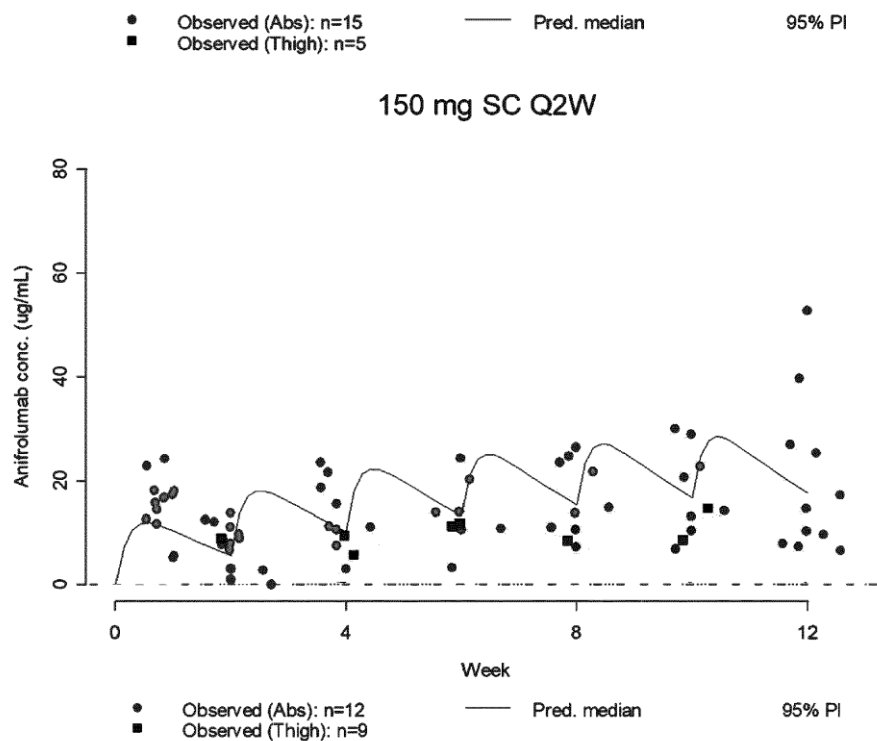
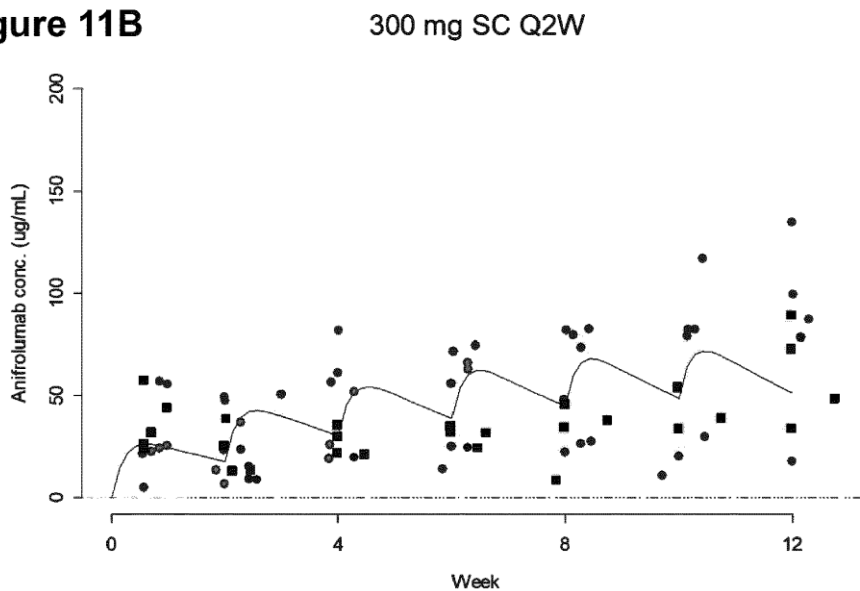
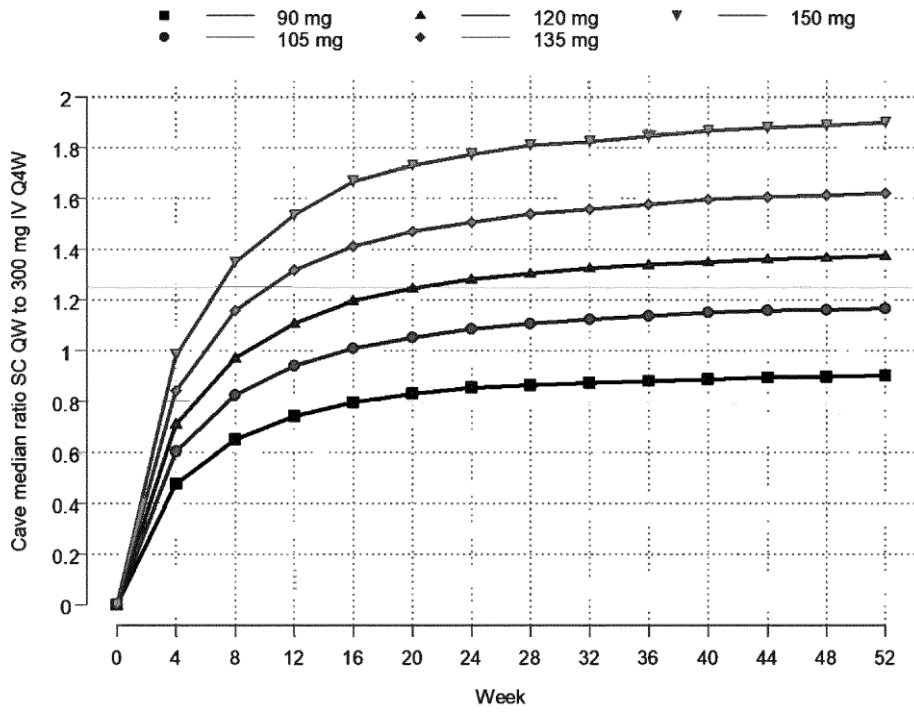


Figure 11B



13

Figure 12



B

Figure 13A

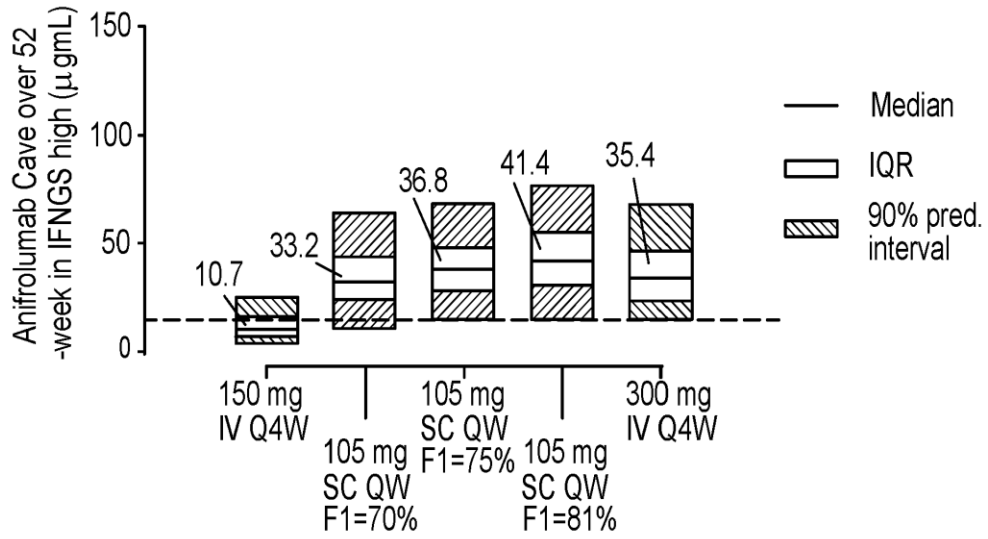


Figure 13B

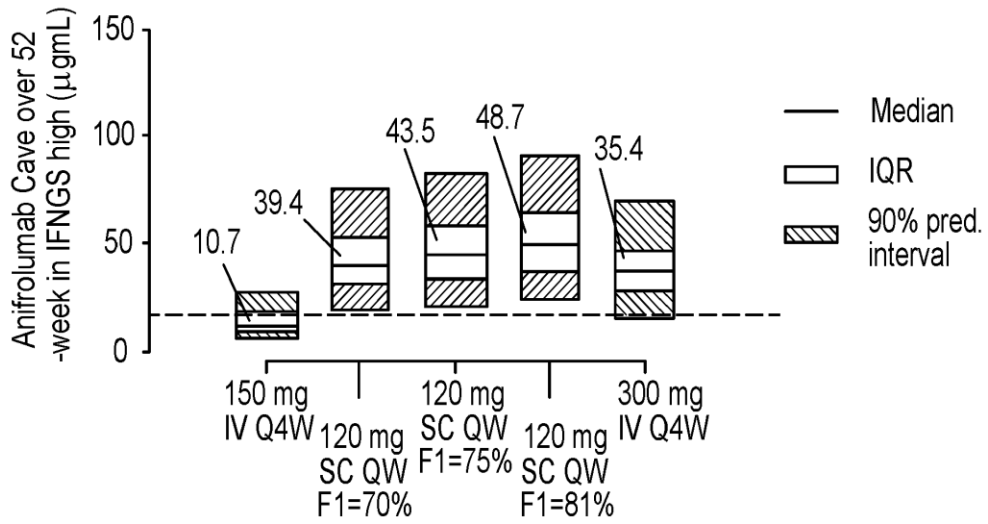
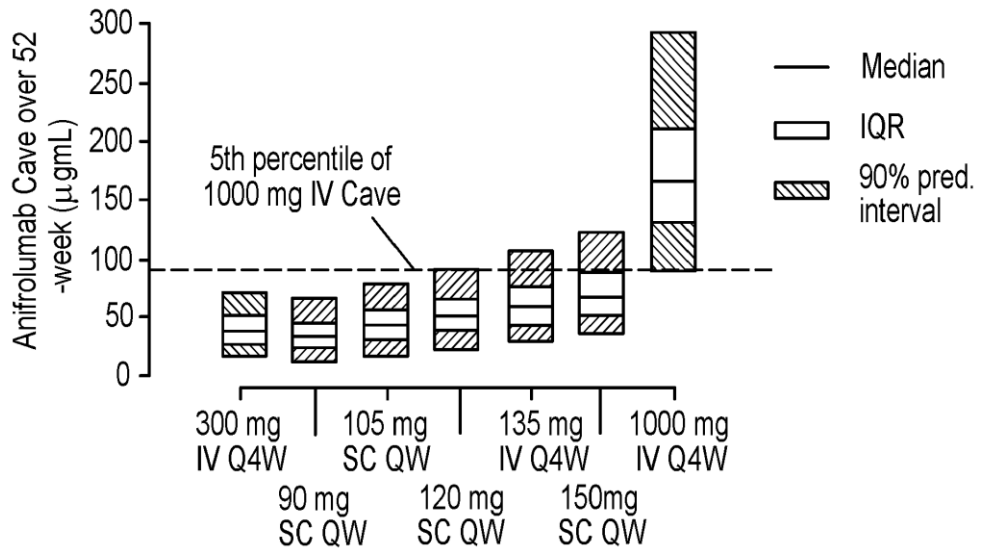


Figure 13C



13

Figure 14A

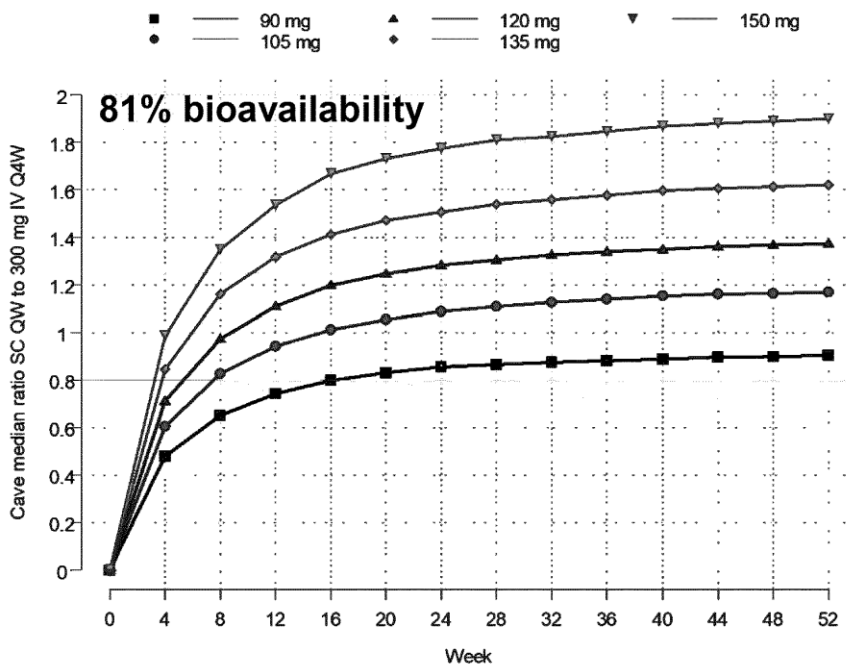
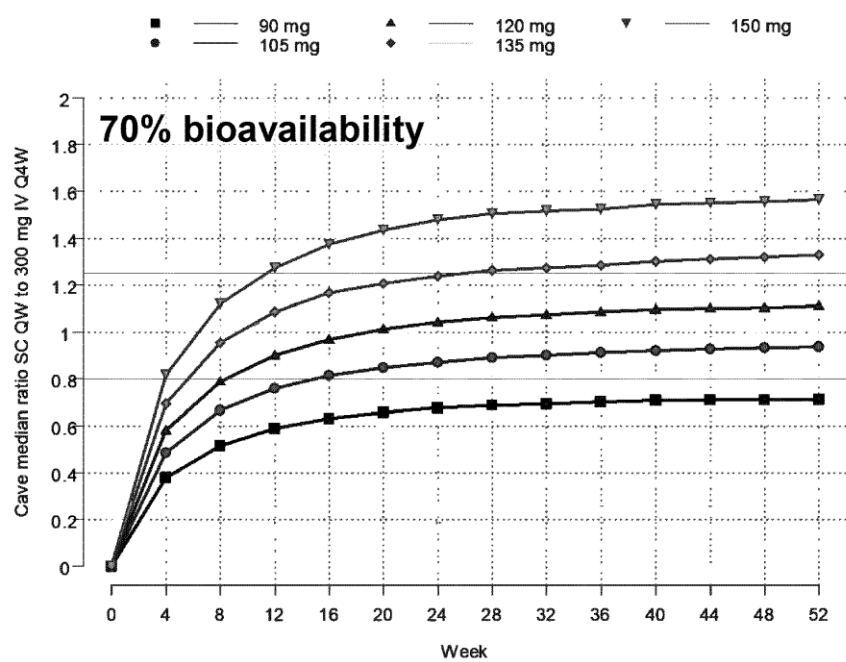
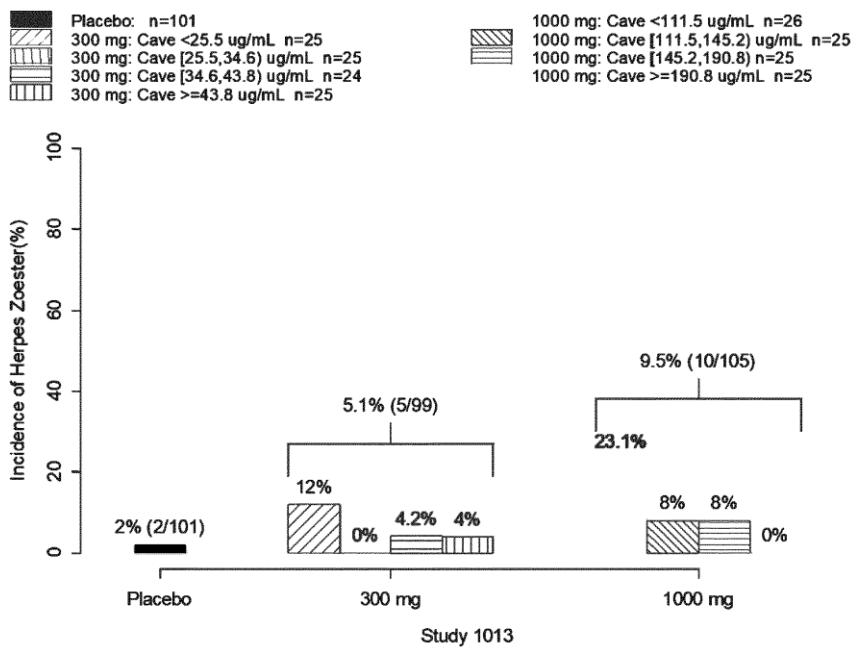


Figure 14B



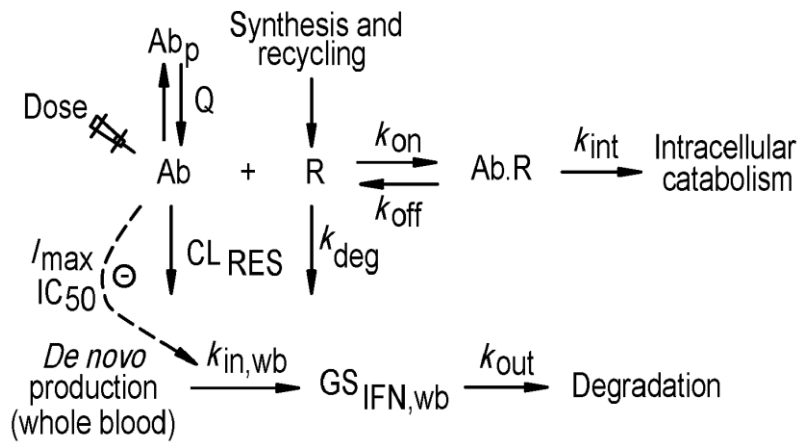
13

Figure 15



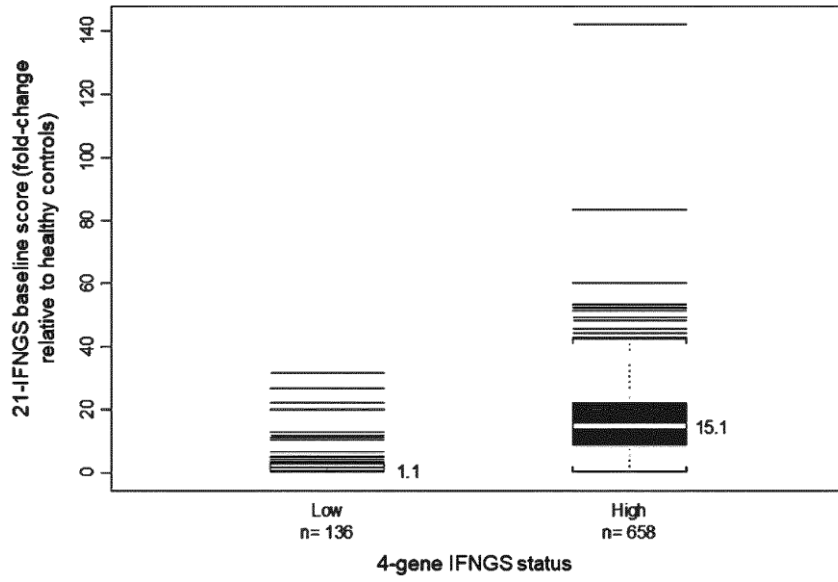
B

Figure 16



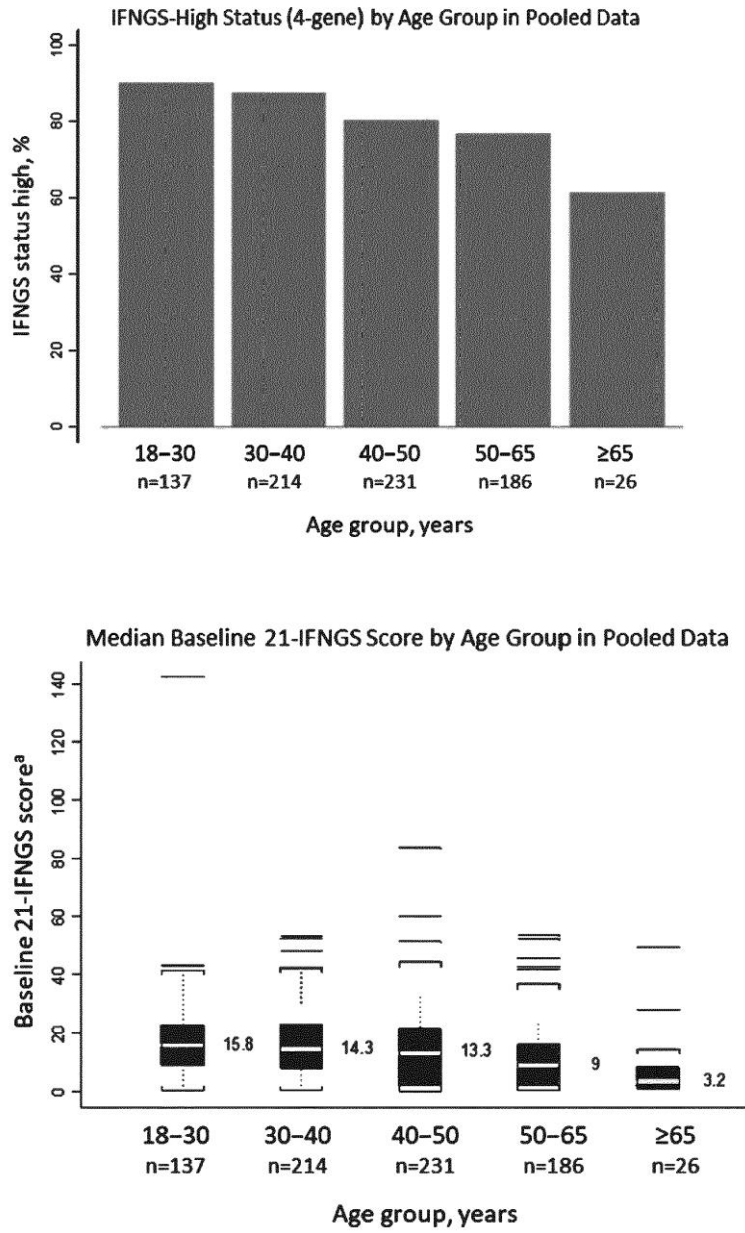
13

Figure 17



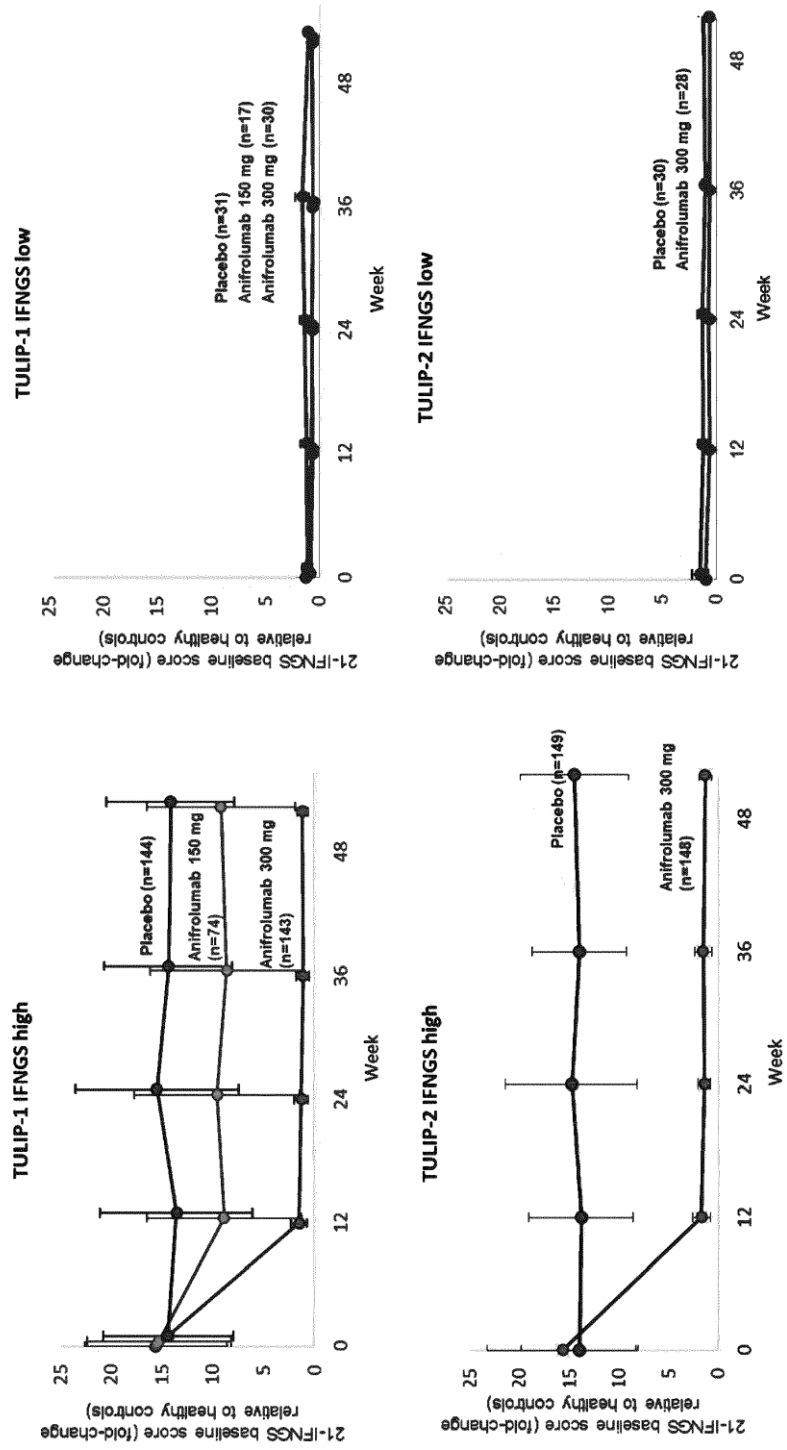
13

Figure 18



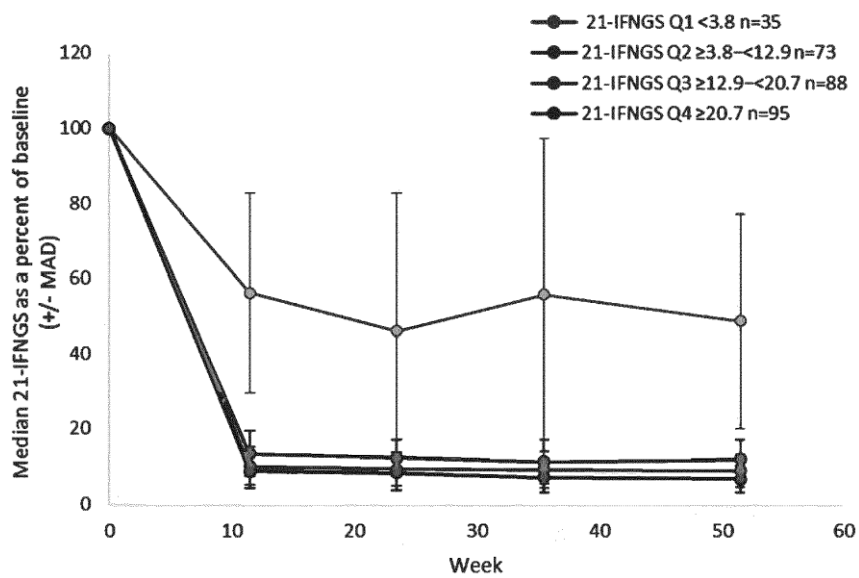
13

Figure 19



13

Figure 20



B

Figure 21A

- Placebo (n=144)
- $C_{ave} \leq 11.5 \mu\text{g/mL}$ (n=42)
- $C_{ave} > 11.5 \mu\text{g/mL}$ (n=30)
- $C_{ave} < 32.0 \mu\text{g/mL}$ (n=63)
- △ $C_{ave} 32.0 - < 44.3 \mu\text{g/mL}$ (n=43)
- ◇ $C_{ave} \geq 44.3 \mu\text{g/mL}$ (n=35)

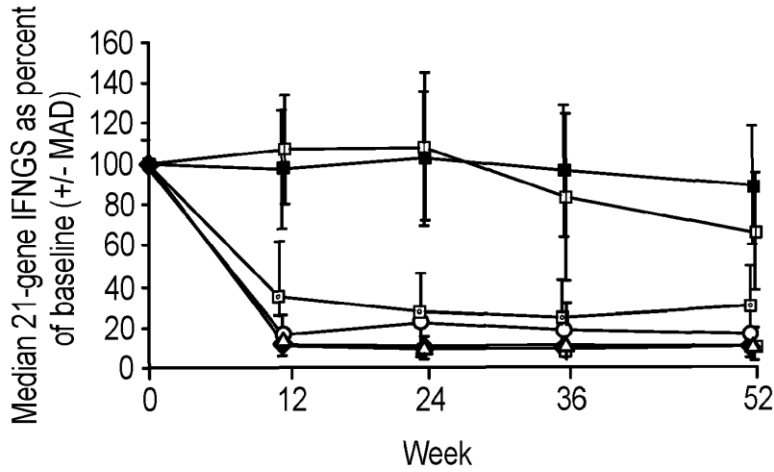
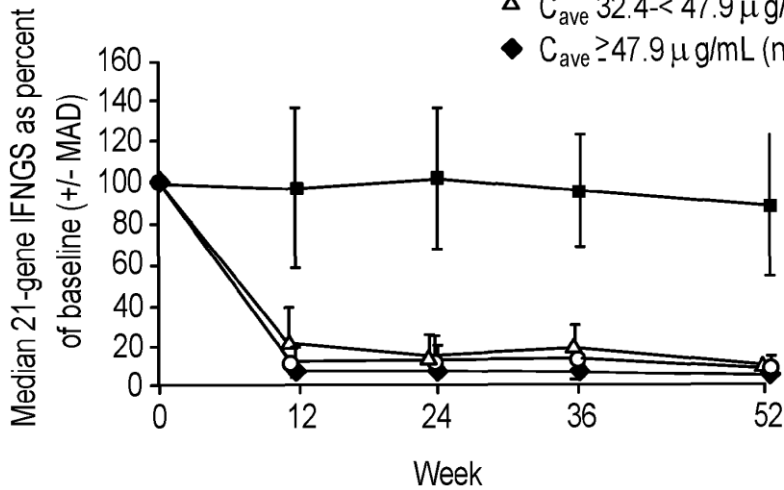


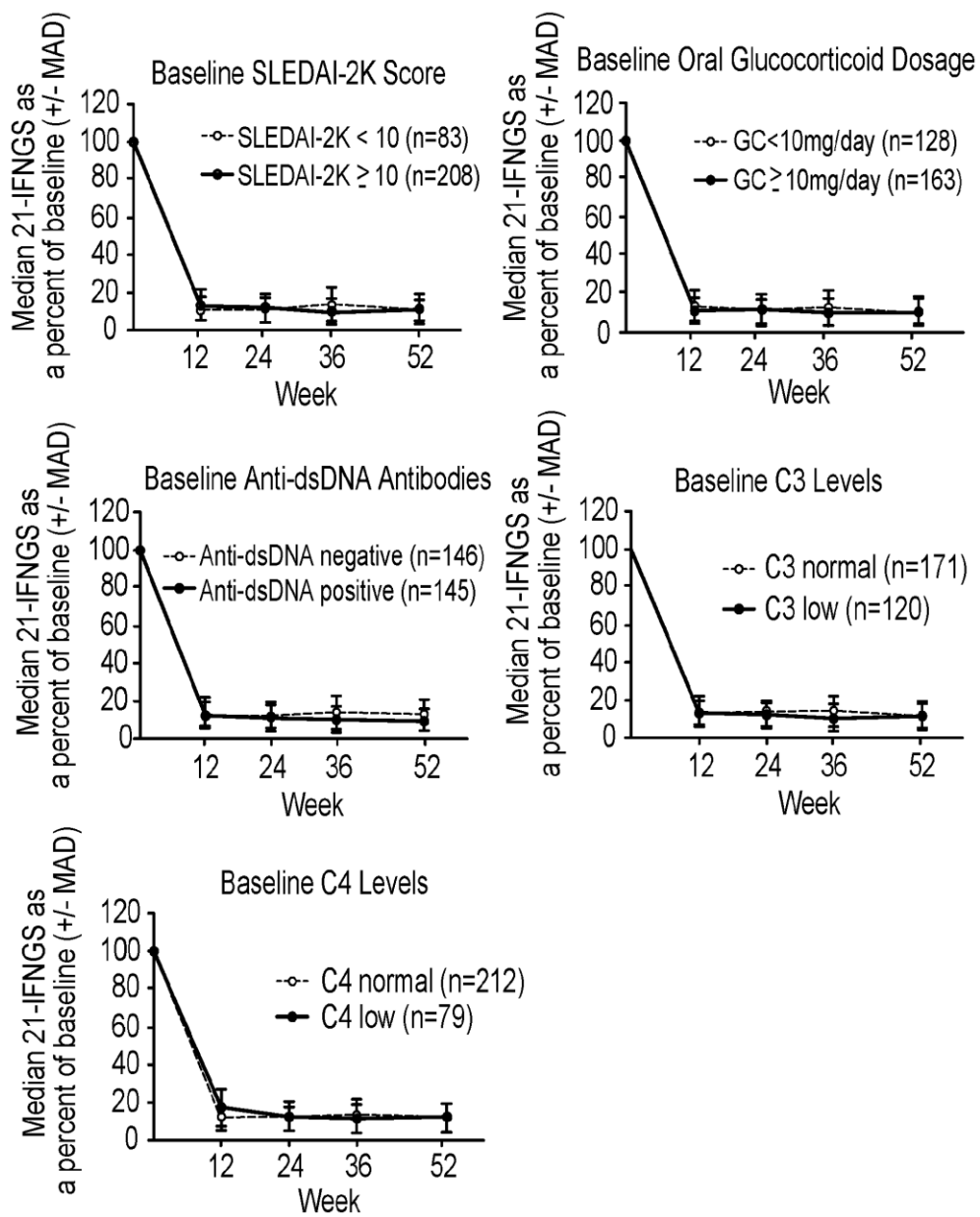
Figure 21B

- Placebo (n=149)
- $C_{ave} < 32.4 \mu\text{g/mL}$ (n=58)
- △ $C_{ave} 32.4 - < 47.9 \mu\text{g/mL}$ (n=48)
- ◆ $C_{ave} \geq 47.9 \mu\text{g/mL}$ (n=42)



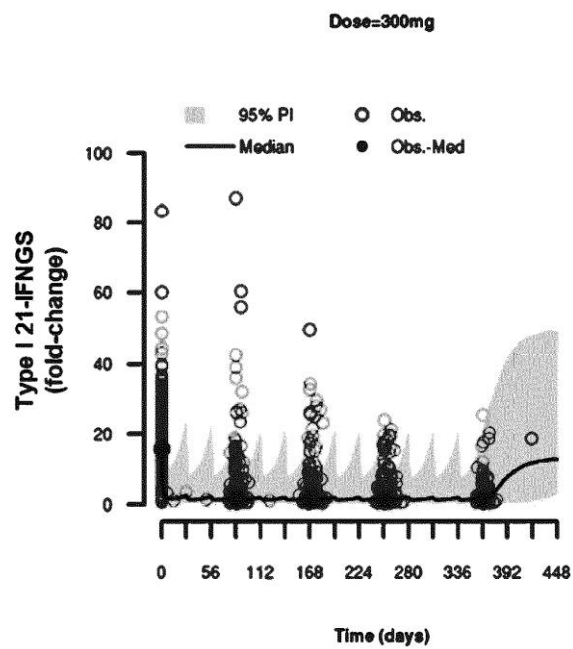
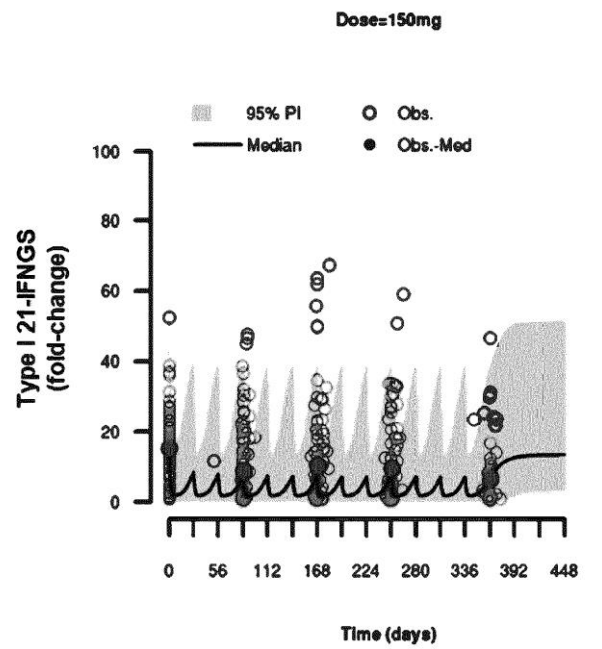
B

Figure 22



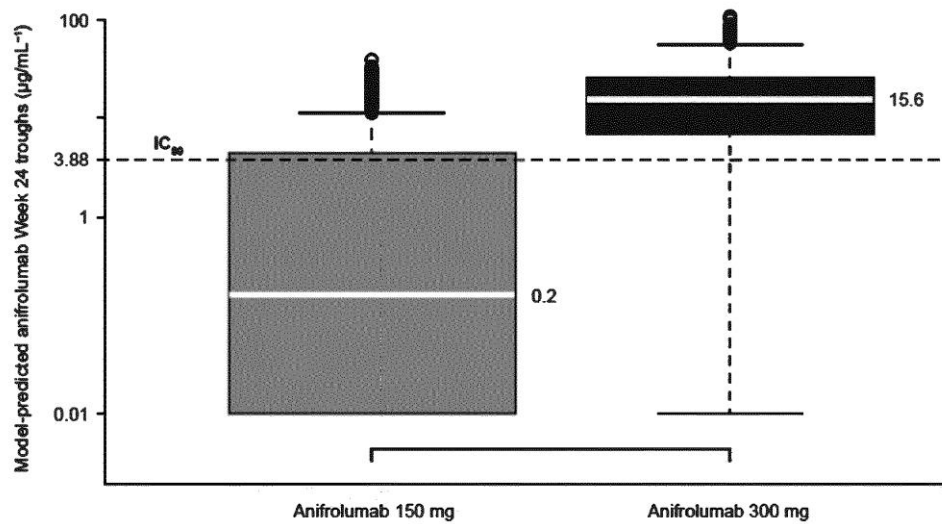
13

Figure 23



13

Figure 24



B

Figure 25A

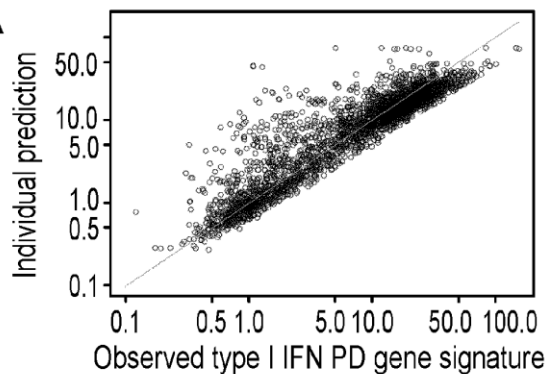


Figure 25B

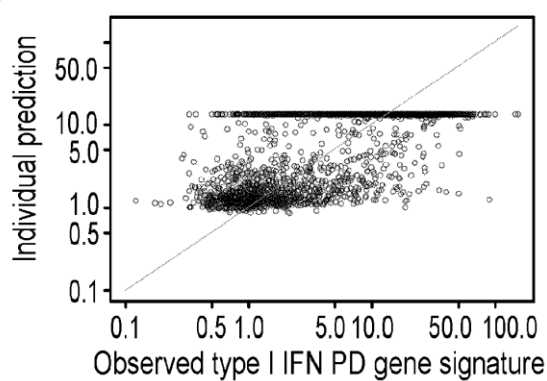


Figure 25C

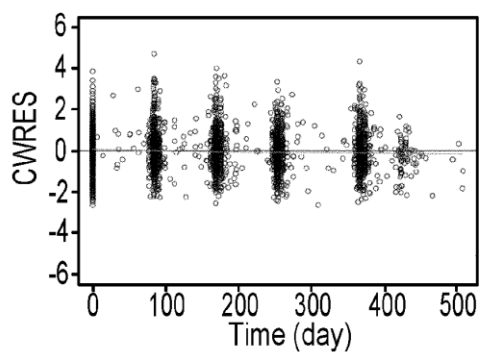
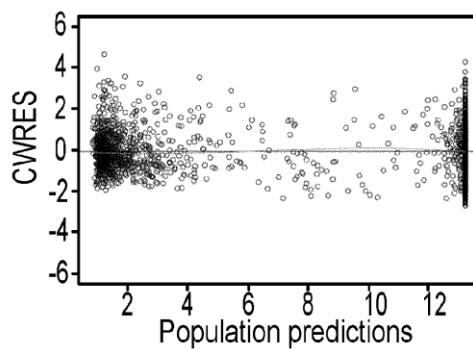


Figure 25D



B

Figure 26A

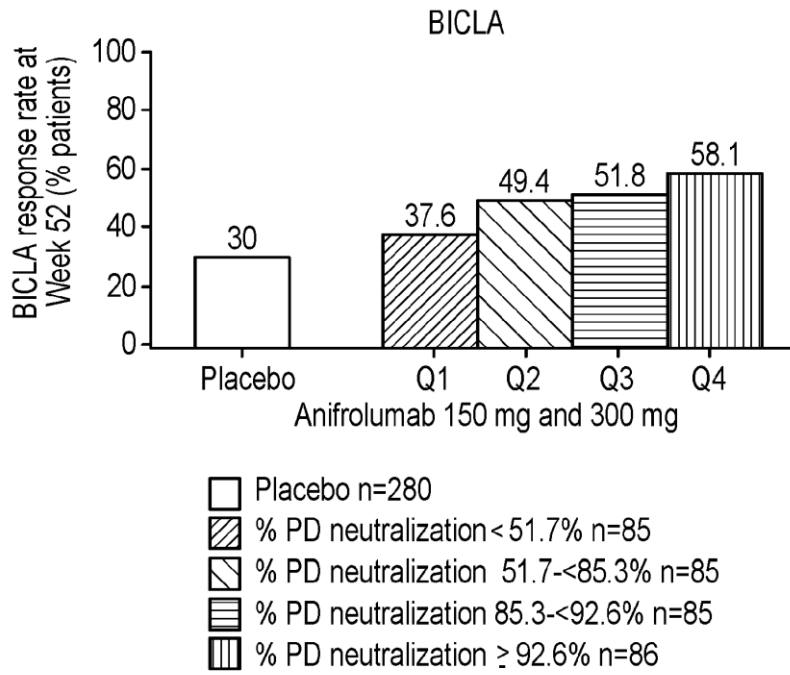
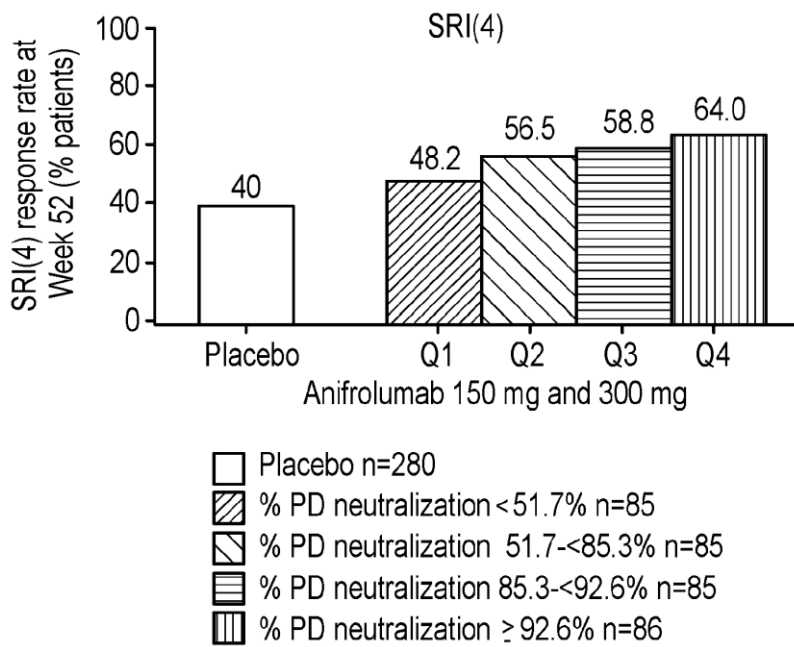


Figure 26B



B

Figure 27

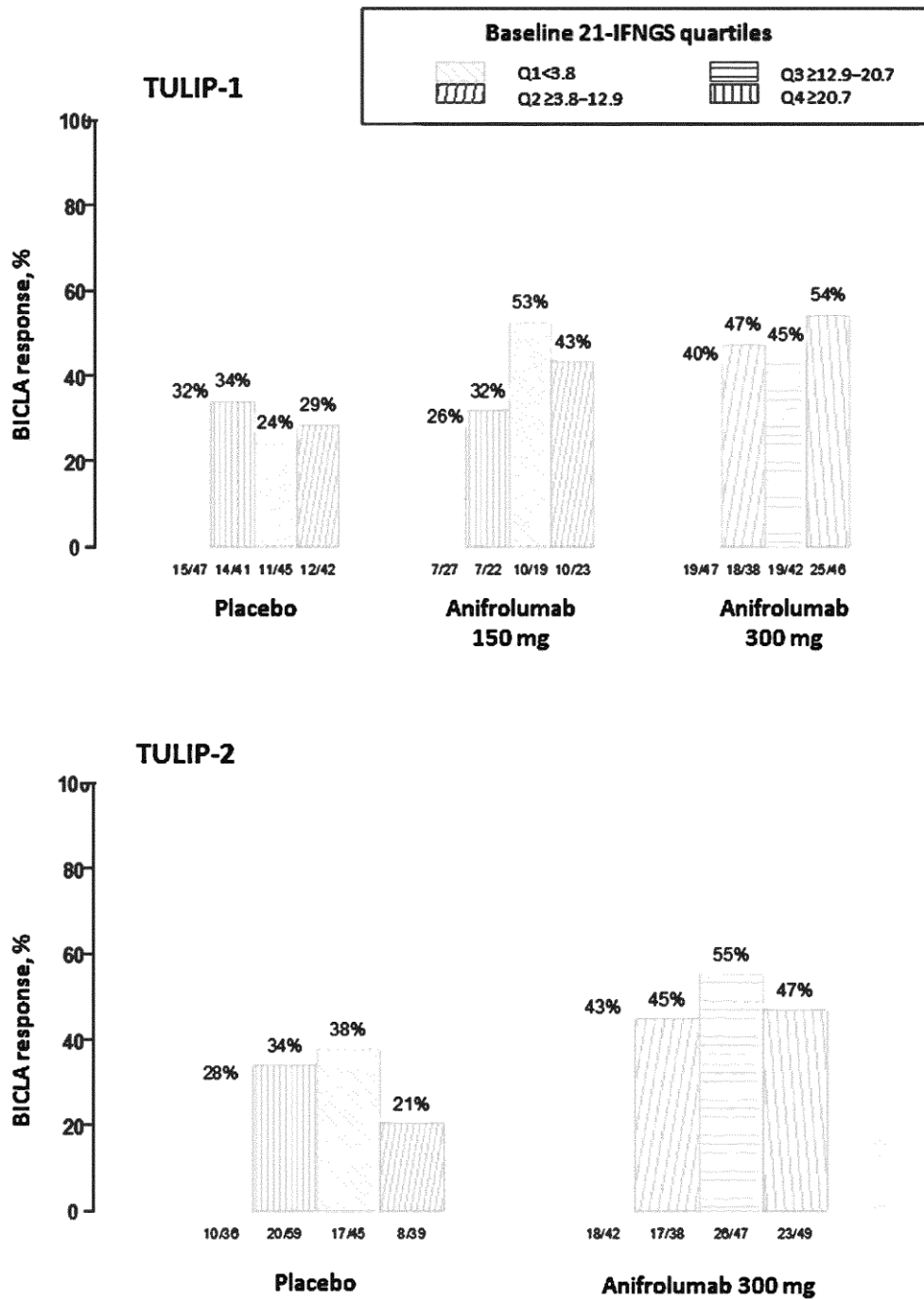


Figure 28

| Gene title | Gene symbol | Gene Probe ID |
|---|-------------|---------------|
| Interferon, alpha-inducible protein 27 | IFI27 | 202411 |
| Interferon, alpha-inducible protein 6 | IFI6 | 204415 |
| Radical S-adenosyl methionine domain containing 2 | RSAD2 | 213797 |
| Interferon-induced protein 44 | IFI44 | 214059 |
| Interferon-induced protein 44-like | IFI44L | 204439 |
| Ubiquitin specific peptidase 18 | USP18 | 219211 |
| Lymphocyte antigen 6 complex, locus E | LY6E | 202145 |
| 2,5-oligoadenylate synthetase 1, 40/46 kDa | OAS1 | 202869 |
| Sialic acid binding Ig-like lectin 1, sialoadhesin | SIGLEC1 | 44673 |
| ISG15 ubiquitin-like modifier | ISG15 | 205483 |
| Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1 | IFIT1 | 203153 |
| 2'-5'-oligoadenylate synthetase 3, 100 kDa | OAS3 | 218400 |
| Hect domain and RLD 5 | HERC5 | 219863 |
| Myxovirus (influenza virus) resistance 1 | MX1 | 202086 |
| Lysosomal-associated membrane protein 3 | LAMP3 | 205569 |
| Epithelial stromal interaction 1 (breast) | EPSTI1 | 227609 |
| Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 | IFIT3 | 204747 |
| 2'-5'-oligoadenylate synthetase 2, 69/71 kDa | OAS2 | 204972 |
| Receptor (chemosensory) transporter protein 4 | RTP4 | 219684 |
| Phospholipid scramblase 1 | PLSCR1 | 241916 |
| DNA polymerase-transactivated protein 6 | DNAPT6 | 241812 |

Figure 29A

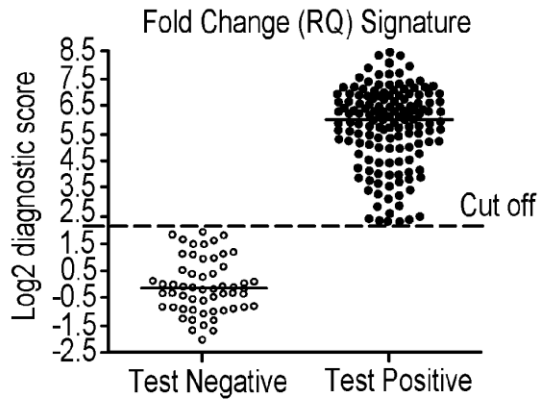


Figure 29B

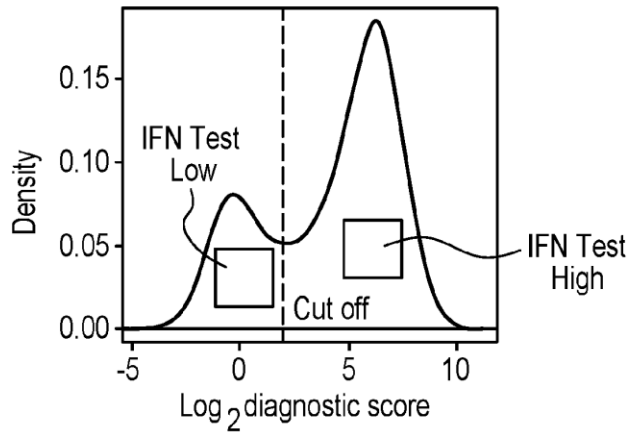
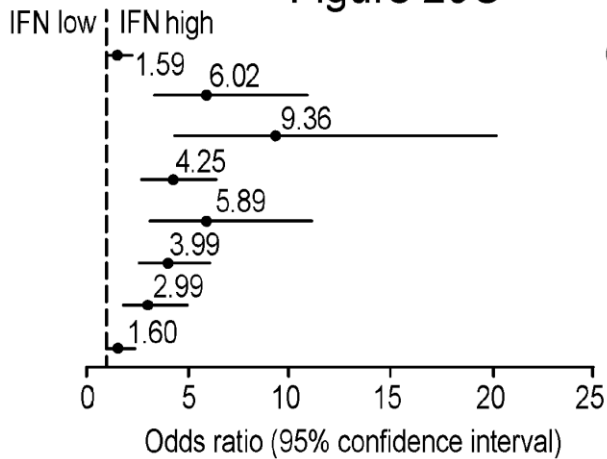


Figure 29C



- Pooled data
- OCS dosage ≥ 10 mg/day, $p=0.01$
- Anti-RNP positive, $p<0.001$
- Anti-SM positive, $p<0.001$
- Anti-dsDNA positive, $p<0.001$
- Complement 4 low, $p<0.001$
- Complement 3 low, $p<0.001$
- CLASI ≥ 10 , $p<0.001$
- SLEDAI- 2k ≥ 10 , $p<0.001$

Figure 30A

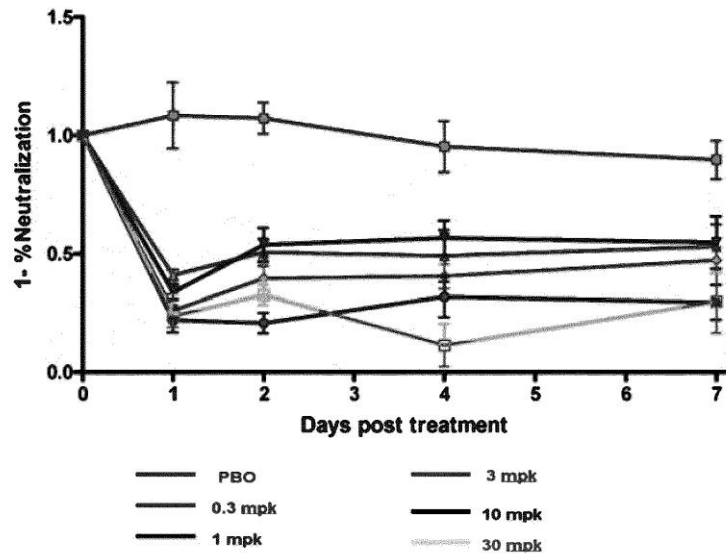
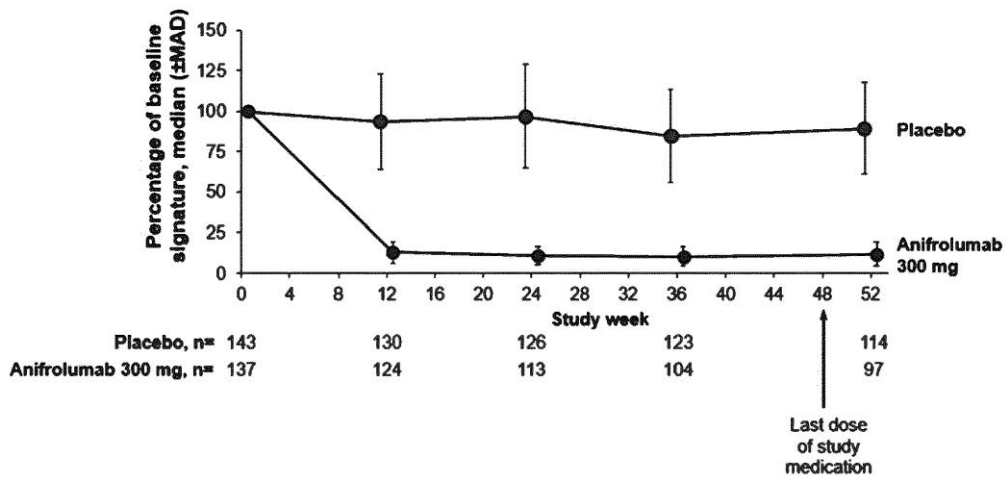


Figure 30B



13

Figure 31A

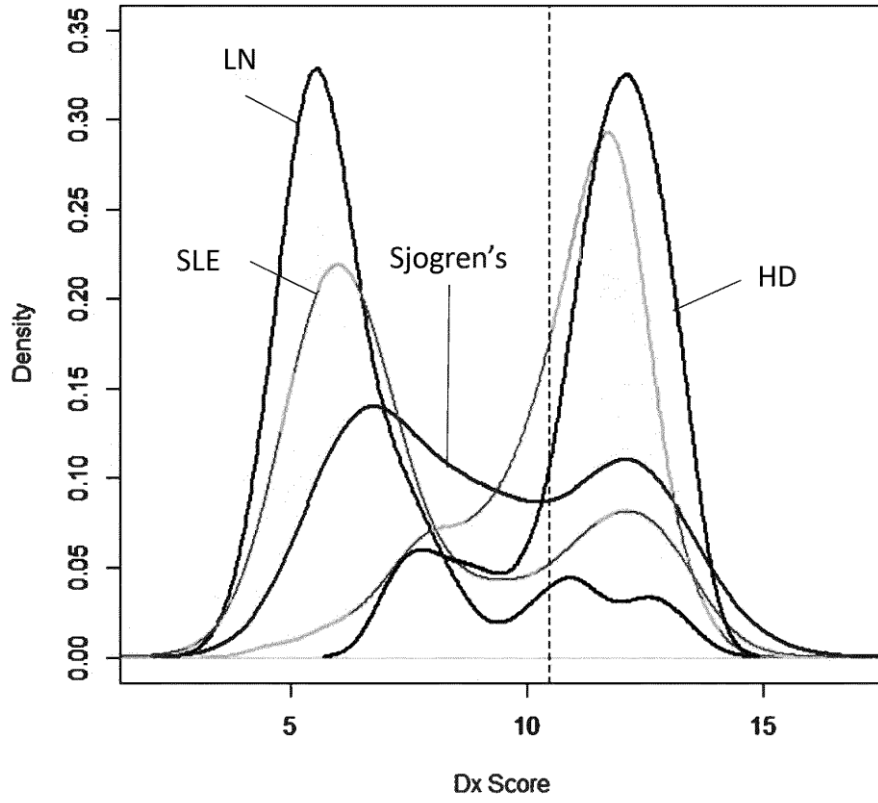


Figure 31B

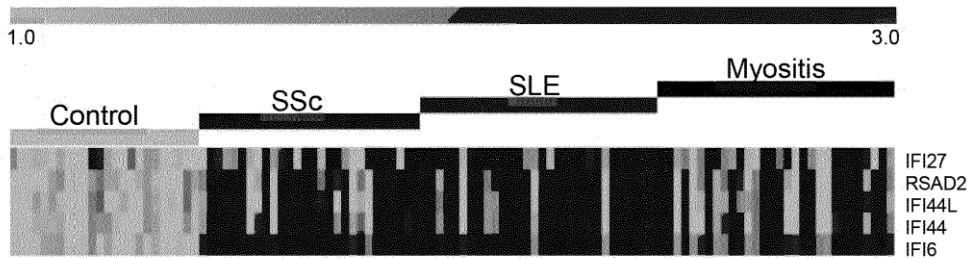


Figure 32A

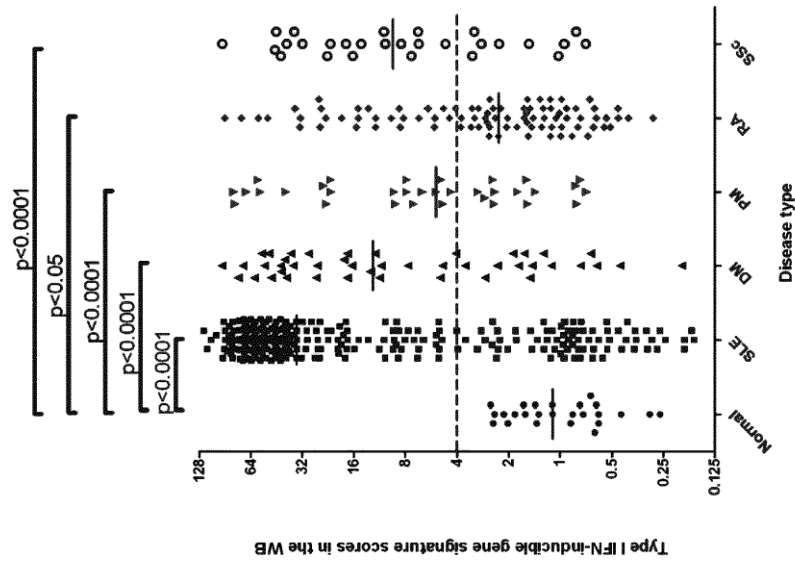
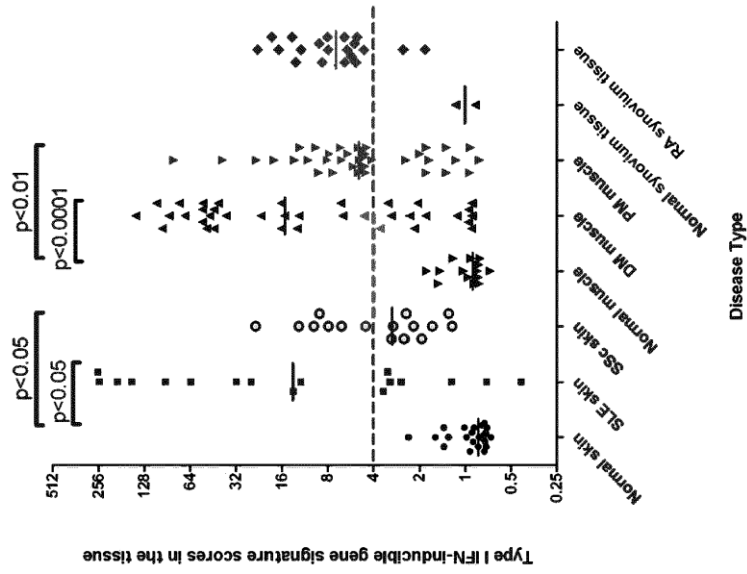
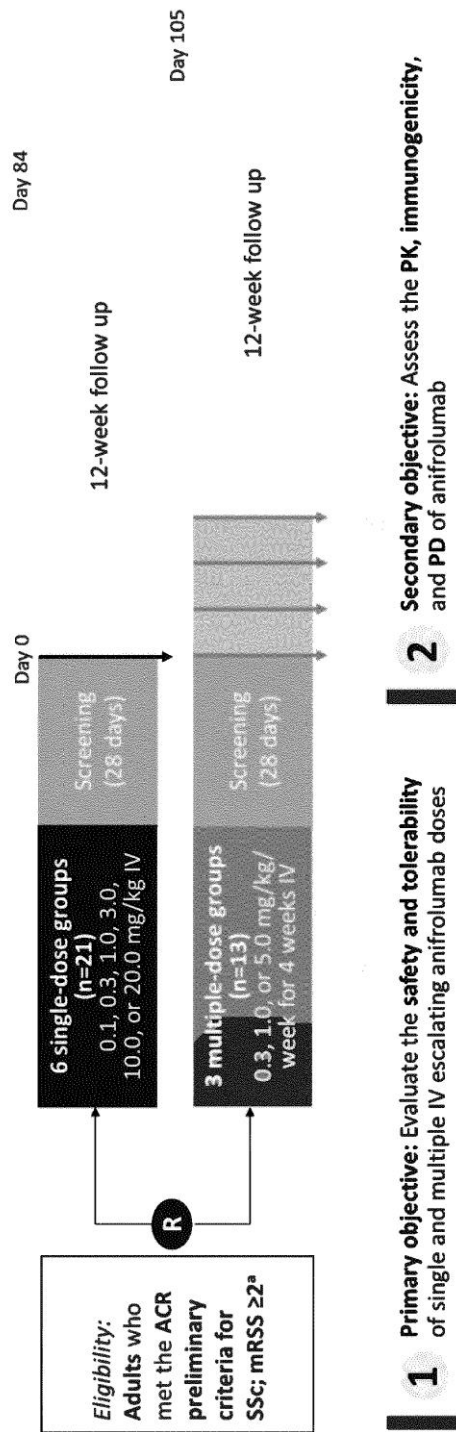


Figure 32B



B

Figure 33



B

13

Figure 34A

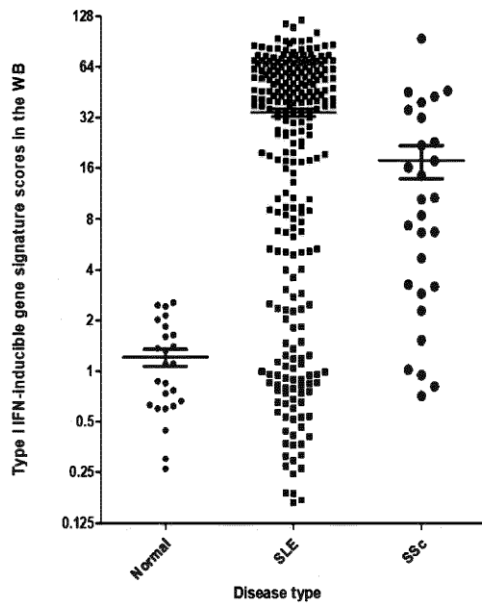


FIG. 34B

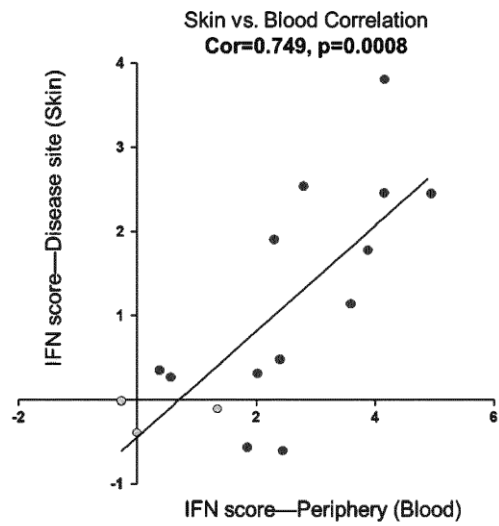


Figure 34C

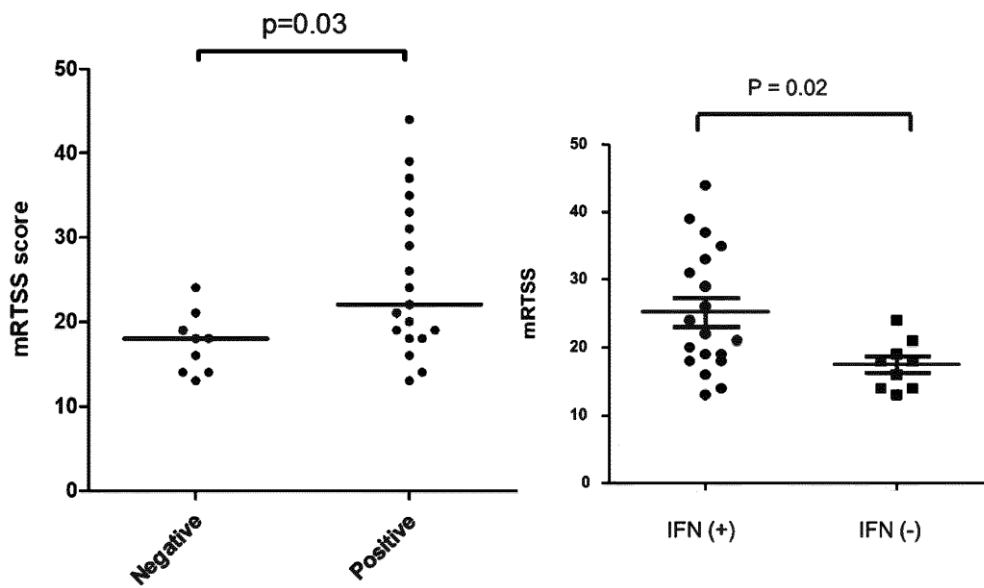


Figure 35

IFNGS Neutralization SD

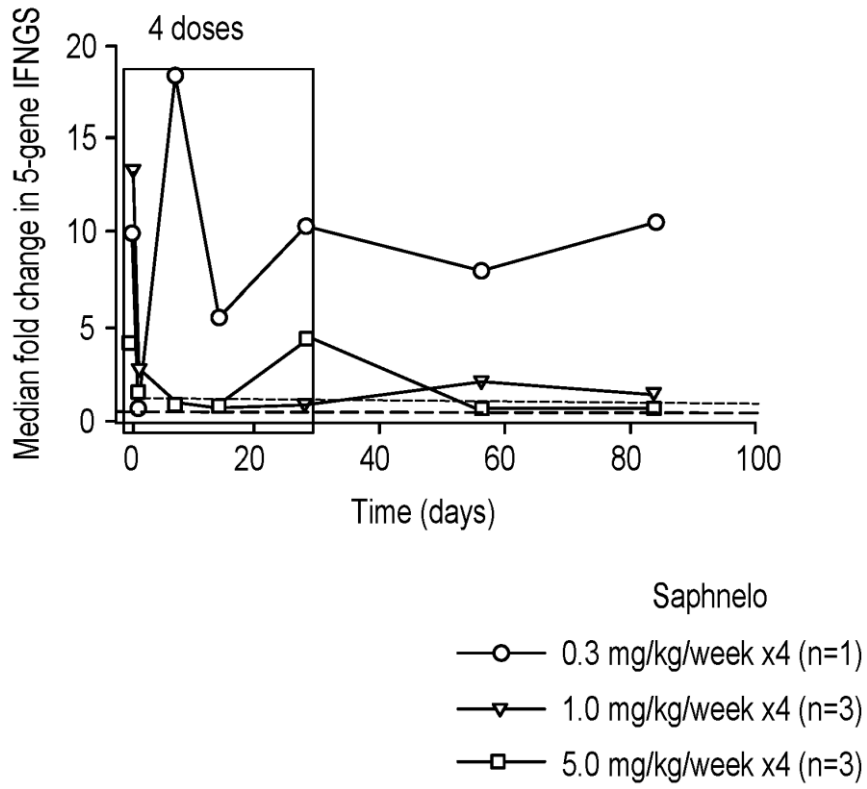


Figure 36A

Modulation of Collagen Deposition

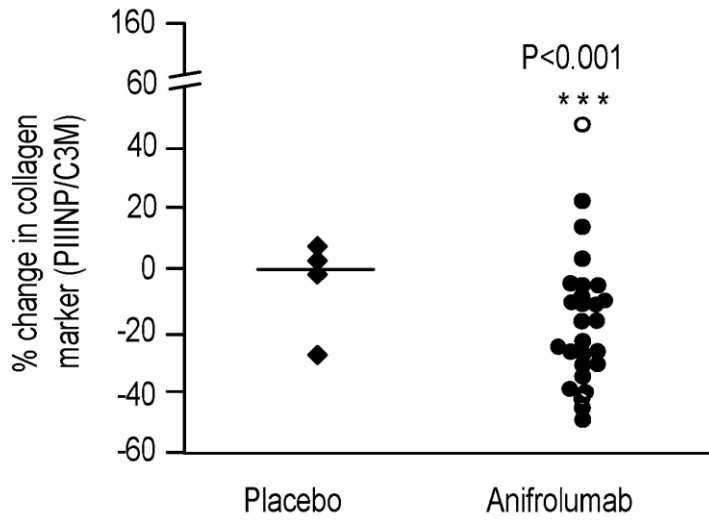


Figure 36B

Improvement in Skin Scores

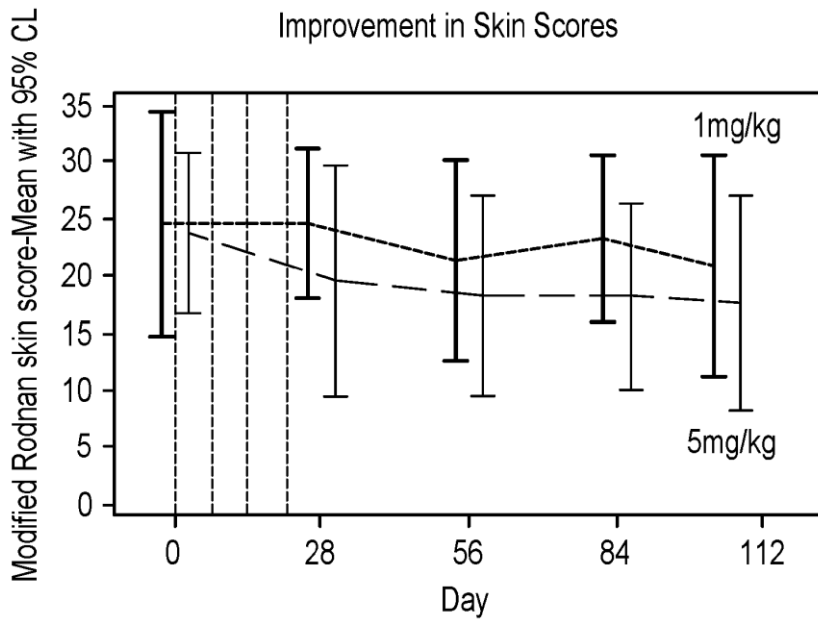
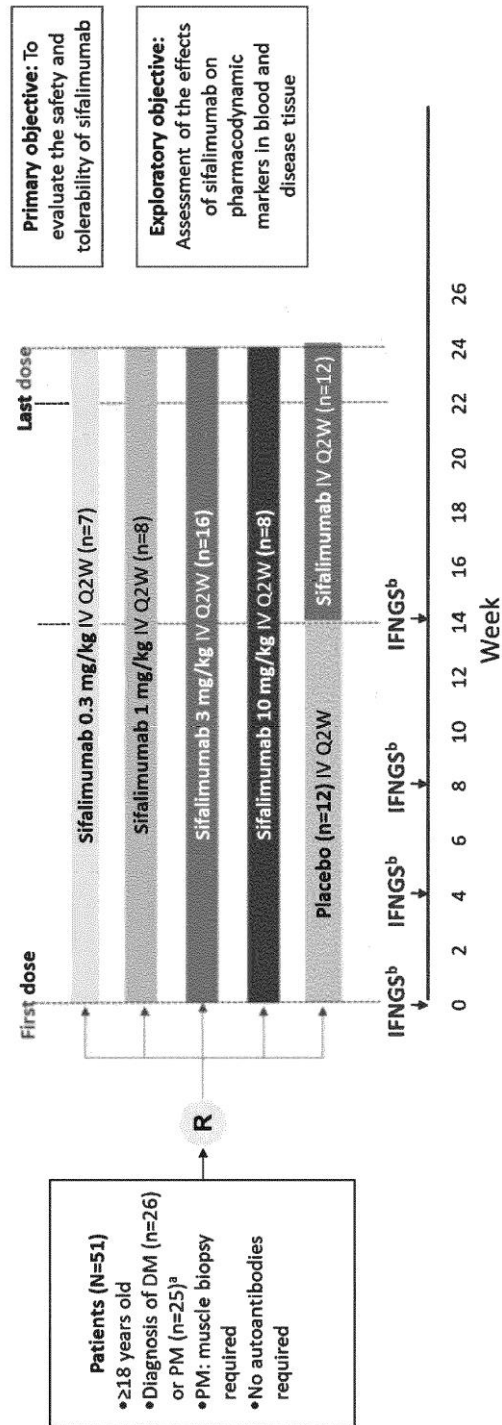


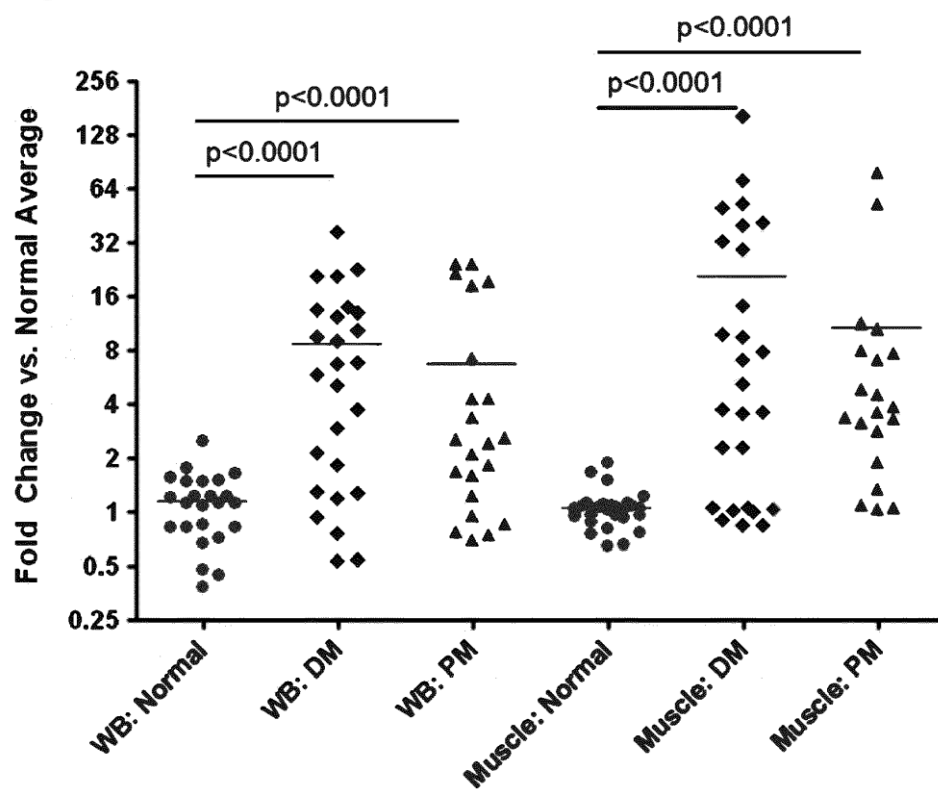
Figure 37



B

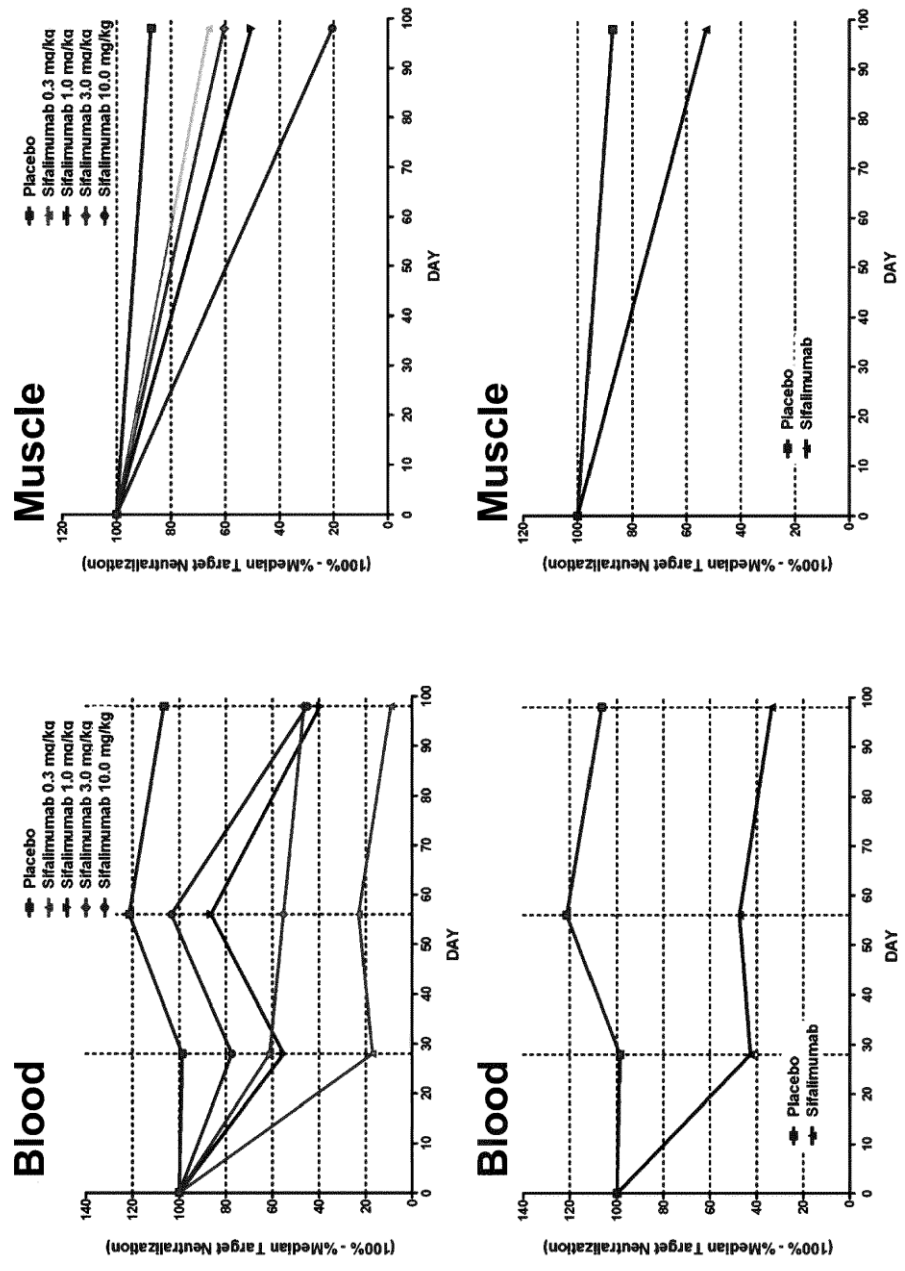
13

Figure 38



13

Figure 39



13

Figure 40A

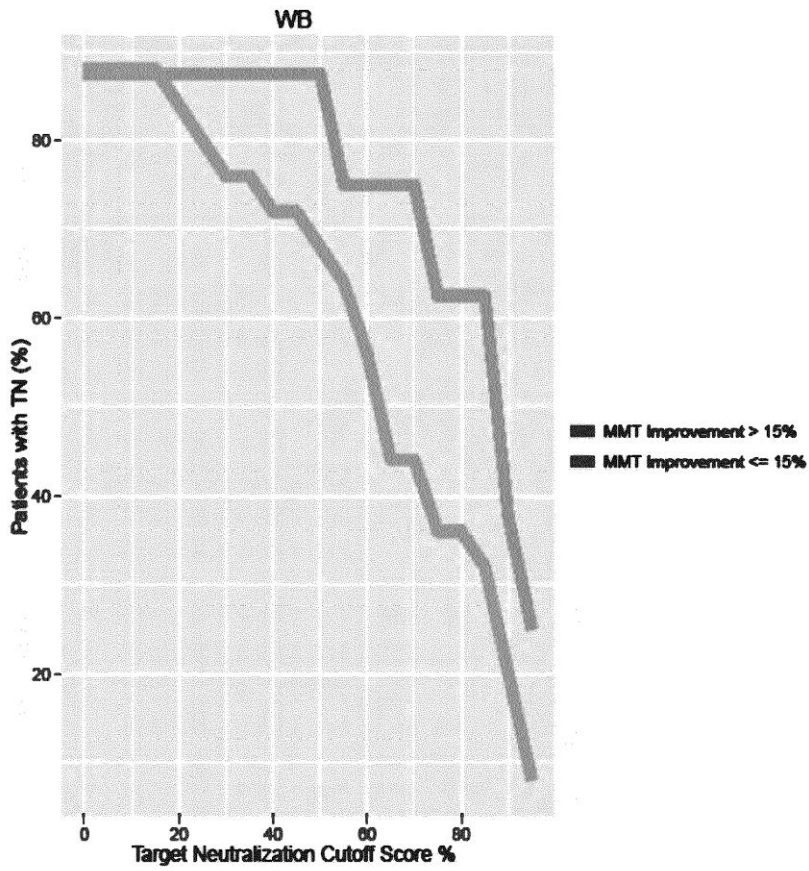
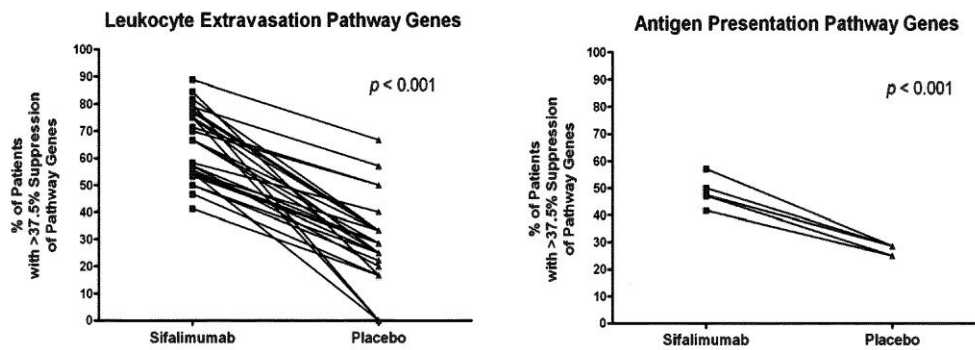
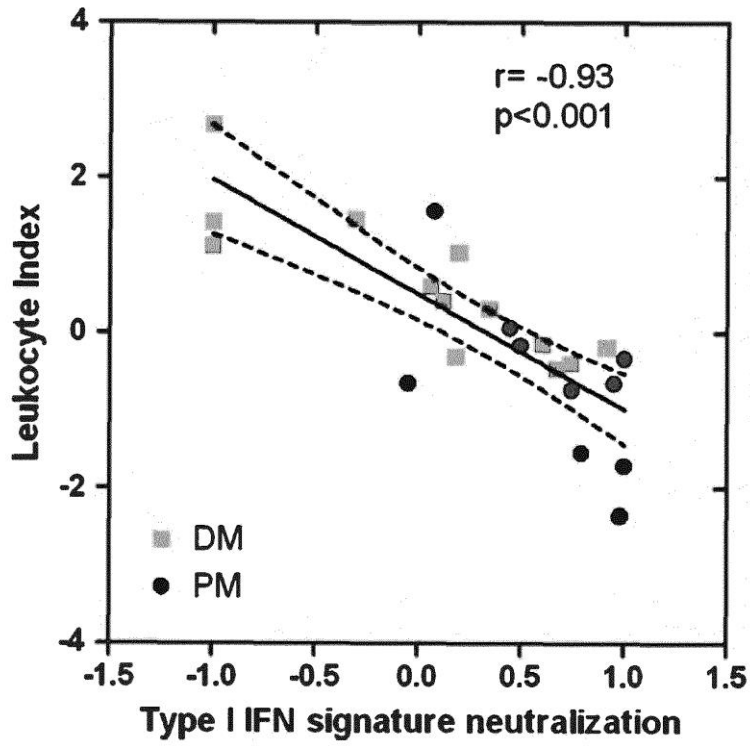


Figure 40B



13

Figure 41



B

Figure 42A

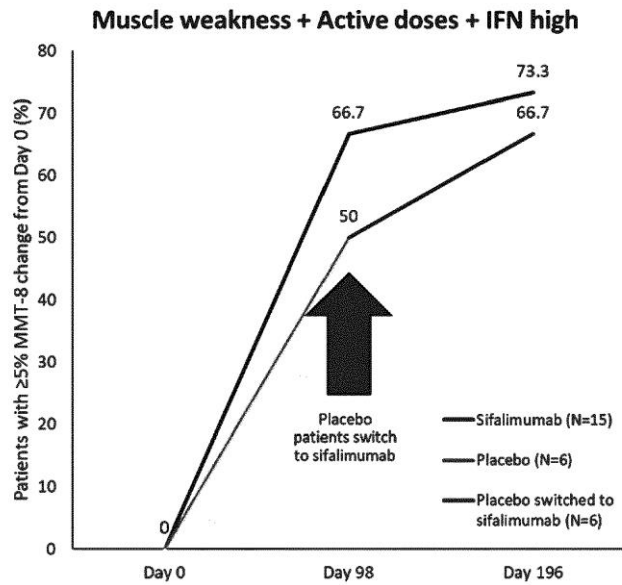
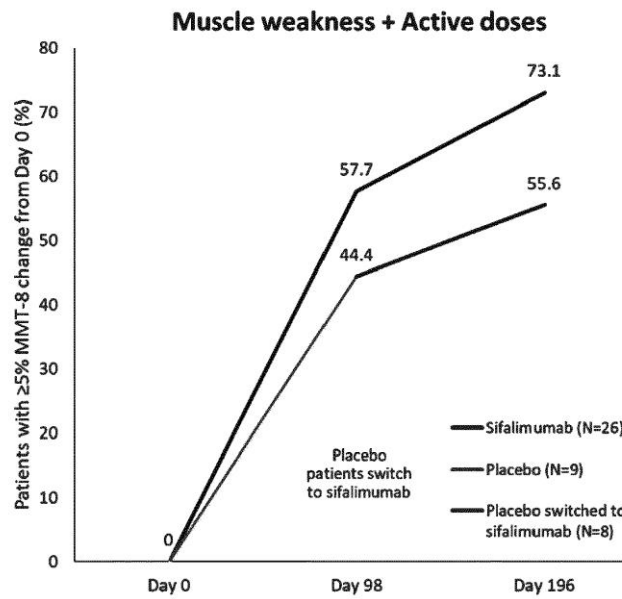


Figure 42B



13

Figure 43

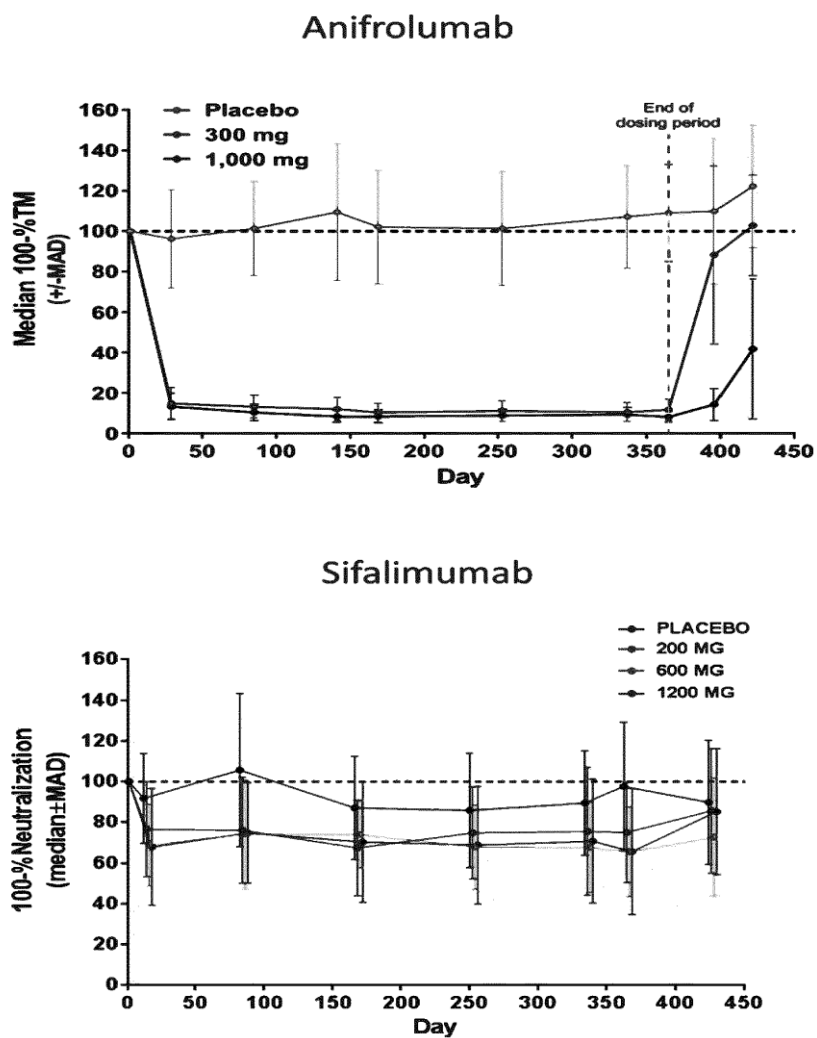


Figure 44A

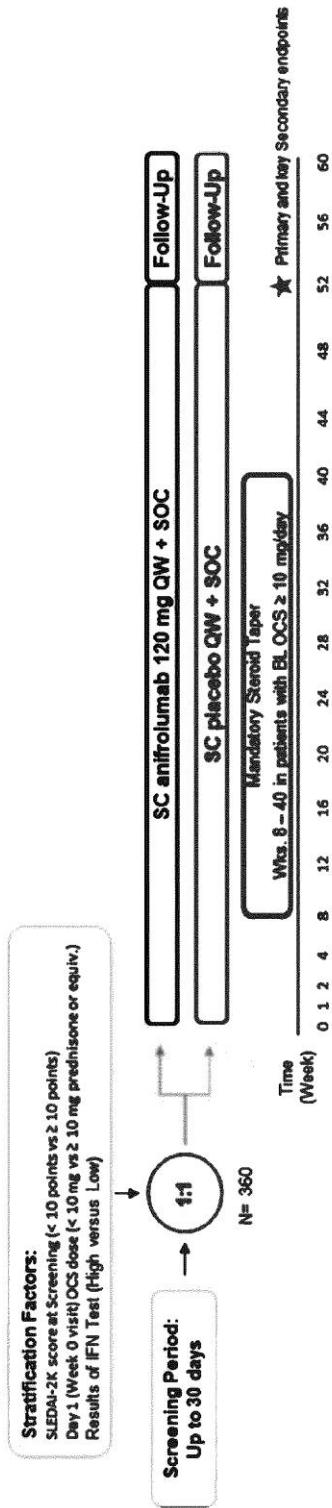


Figure 44B

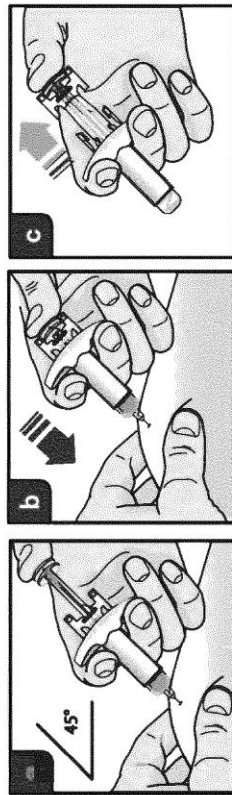
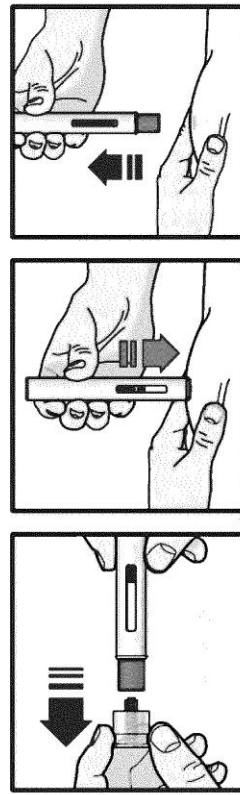


Figure 44C



B

Figure 45A

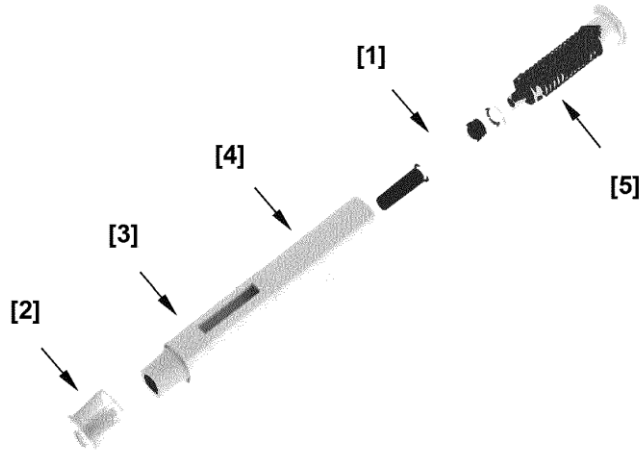


Figure 45B

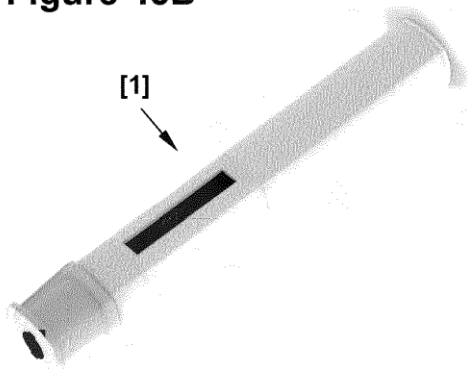
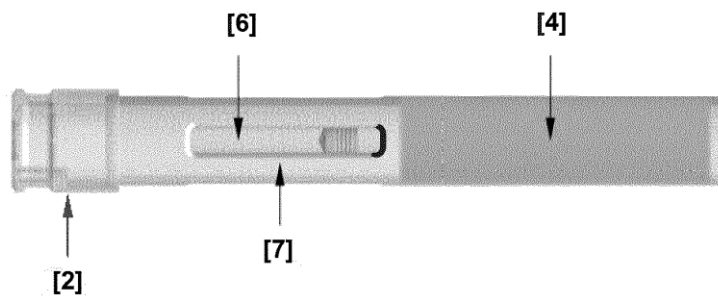


Figure 39C



B

Figure 46A

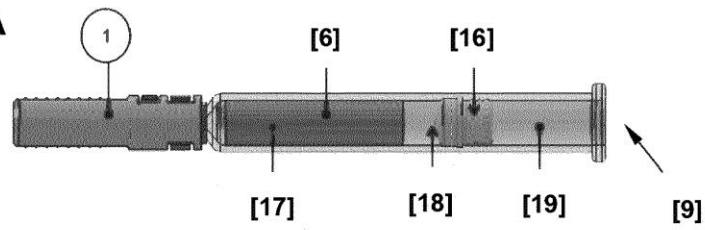


Figure 46B

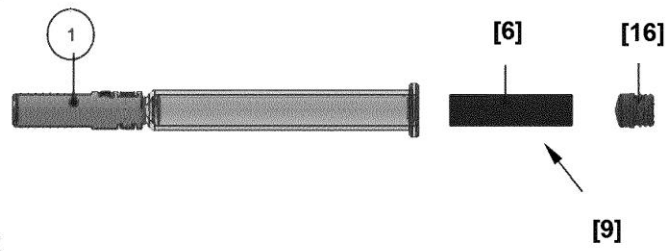


Figure 46C

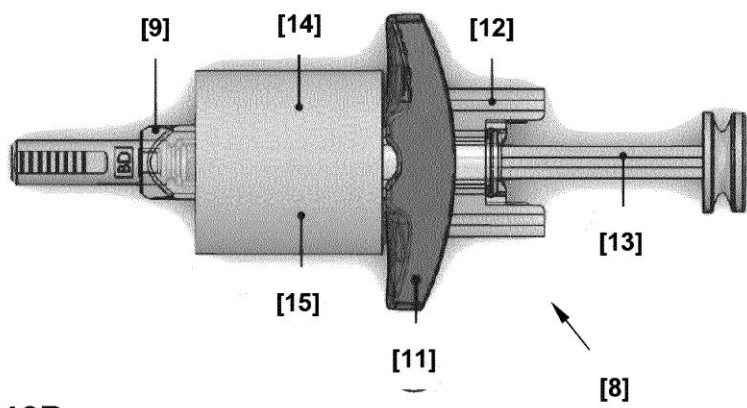
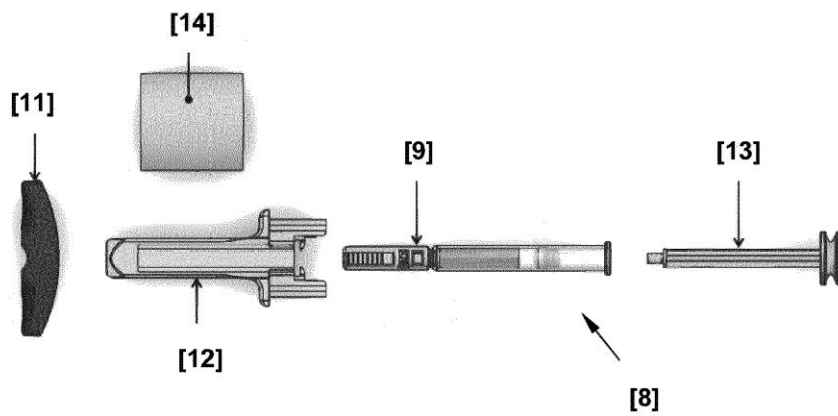
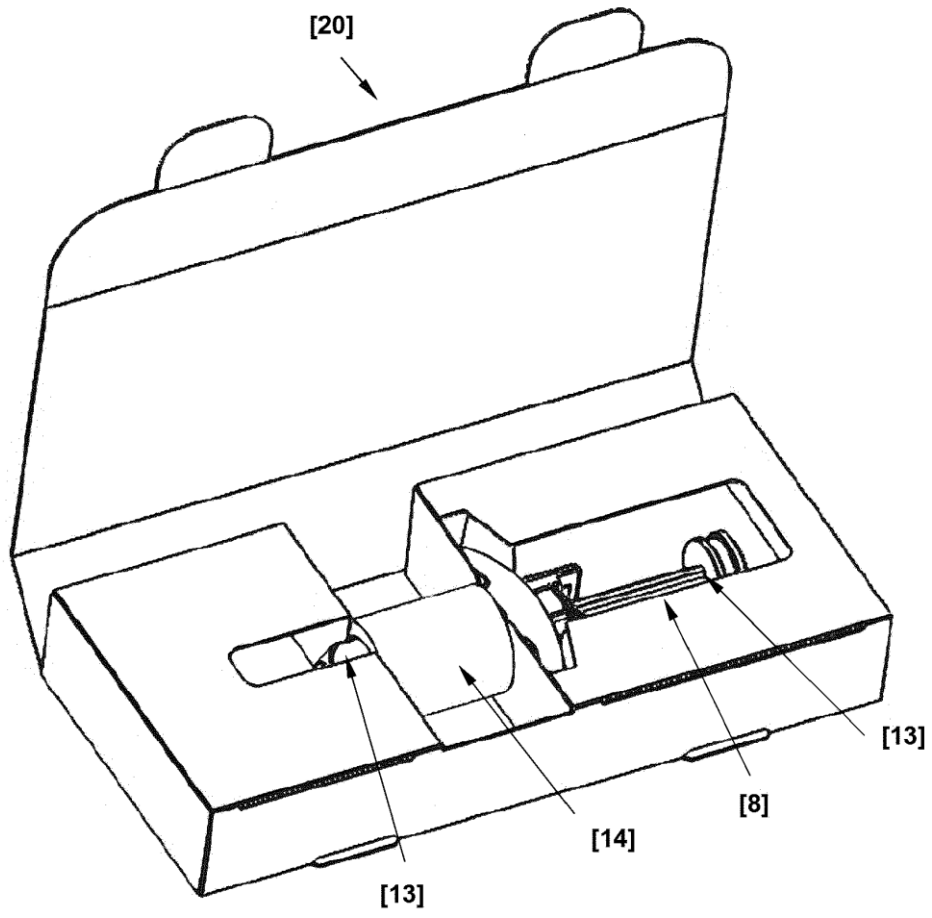


Figure 46D



B

Figure 47



B

Figure 48

| | | |
|---------------------------|---|-----|
| Consensus | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKGLSEMGIIYPGDSDIRYSPSFQGGVITISADKSITAY | 80 |
| SEQ ID NO: 1_anifro-VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKGLSEMGIIYPGDSDIRYSPSFQGGVITISADKSITAY | 80 |
| SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1 | -----NYMTA----- | 50 |
| SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2 | -----IYPGDSDIRYSPSFQG----- | 31 |
| SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2 | ----- | |
| SEQ ID NO: 10_anifro-HFc | ----- | |
| SEQ ID NO: 11_anifro-HC | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKGLSEMGIIYPGDSDIRYSPSFQGGVITISADKSITAY | 80 |
| INN - anifro-HC | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWIAWVRQMPGKGLSEMGIIYPGDSDIRYSPSFQGGVITISADKSITAY | 80 |
| | | |
| Consensus | LQWSSLKASDTAMYYCARHDIIEGFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS | 160 |
| SEQ ID NO: 1_anifro-VH | LQWSSLKASDTAMYYCARHDIIEGFDYWGRGTLVTVSS----- | 160 |
| SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1 | ----- | 130 |
| SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2 | ----- | 111 |
| SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2 | -----HDIEGFDY----- | 62 |
| SEQ ID NO: 10_anifro-HFc | -----ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS | 43 |
| SEQ ID NO: 11_anifro-HC | LQWSSLKASDTAMYYCARHDIIEGFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS | 160 |
| INN - anifro-HC | LQWSSLKASDTAMYYCARHDIIEGFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS | 160 |
| | | |
| Consensus | GALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNWNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPV | 240 |
| SEQ ID NO: 1_anifro-VH | ----- | 240 |
| SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1 | ----- | 210 |
| SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2 | ----- | 191 |
| SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2 | ----- | 142 |
| SEQ ID NO: 10_anifro-HFc | GALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNWNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPV | 123 |
| SEQ ID NO: 11_anifro-HC | GALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNWNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPV | 240 |
| INN - anifro-HC | GALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSSSLGTQTYICNWNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPV | 240 |
| | | |
| Consensus | FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFMWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDMLNGKEYK | 320 |
| SEQ ID NO: 1_anifro-VH | ----- | 320 |
| SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1 | ----- | 290 |
| SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2 | ----- | 271 |
| SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2 | ----- | 222 |
| SEQ ID NO: 10_anifro-HFc | FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFMWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDMLNGKEYK | 203 |
| SEQ ID NO: 11_anifro-HC | FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFMWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDMLNGKEYK | 320 |
| INN - anifro-HC | FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFMWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDMLNGKEYK | 320 |
| | | |
| Consensus | CKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLD | 400 |
| SEQ ID NO: 1_anifro-VH | ----- | 400 |
| SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1 | ----- | 370 |
| SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2 | ----- | 351 |
| SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2 | ----- | 302 |
| SEQ ID NO: 10_anifro-HFc | CKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLD | 283 |
| SEQ ID NO: 11_anifro-HC | CKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLD | 400 |
| INN - anifro-HC | CKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLD | 400 |
| | | |
| Consensus | DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK | 447 |
| SEQ ID NO: 1_anifro-VH | ----- | 117 |
| SEQ ID NO: 3_anifro-HCDR1 | ----- | 5 |
| SEQ ID NO: 4_anifro-HCDR2 | ----- | 17 |
| SEQ ID NO: 5_anifro-HCDR2 | ----- | 8 |
| SEQ ID NO: 10_anifro-HFc | DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK | 330 |
| SEQ ID NO: 11_anifro-HC | DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK | 447 |
| INN - anifro-HC | DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK | 447 |

Figure 49

```

Consensus
SEQ ID NO: 2_anifro-VK      EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSFFAMVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSGTDFTLITIRLE      80
SEQ ID NO: 6_anifro-LCDR1  EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSFFAMVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSGTDFTLITIRLE      80
SEQ ID NO: 7_anifro-LCDR2  -----RASQSVSSFFA-----
SEQ ID NO: 8_anifro-LCDR3  -----GASSRAT-----
SEQ ID NO: 09_anifro-LFc   -----
SEQ ID NO: 12_anifro-LC    EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSFFAMVYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGSGTDFTLITIRLE      80

Consensus
SEQ ID NO: 2_anifro-VK      PEDFVYVCQQYDSSAITFGQTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS    160
SEQ ID NO: 6_anifro-LCDR1  PEDFVYVCQQYDSSAITFGQTRLEIK-----
SEQ ID NO: 7_anifro-LCDR2  -----
SEQ ID NO: 8_anifro-LCDR3  -----QQYDSSAIT-----
SEQ ID NO: 09_anifro-LFc   -----RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS    52
SEQ ID NO: 12_anifro-LC    PEDFVYVCQQYDSSAITFGQTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS    160

Consensus
SEQ ID NO: 2_anifro-VK      QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEHKHYVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC      215
SEQ ID NO: 6_anifro-LCDR1  -----
SEQ ID NO: 7_anifro-LCDR2  -----
SEQ ID NO: 8_anifro-LCDR3  -----
SEQ ID NO: 09_anifro-LFc   QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEHKHYVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC      9
SEQ ID NO: 12_anifro-LC    QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEHKHYVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC      215

```