

# Резолюция совета экспертов «Современные стратегии терапии системной красной волчанки»

6 апреля 2023 г. в рамках VI Профессорского Форума, организованного Ассоциацией ревматологов России, состоялся совет экспертов с участием ведущих специалистов в области ревматологии, посвященный современным проблемам системной красной волчанки (СКВ). В дискуссии приняли участие академик РАН Е.Л. Насонов, чл.-корр. РАН А.М. Лапа, профессор С.К. Соловьев, д.м.н. Т.В. Попкова, д.м.н. А.С. Авдеева, д.м.н. Т.М. Решетняк, д.м.н. Е.А. Асеева. В ходе дискуссии были обсуждены вопросы диагностики СКВ, поиска путей для улучшения результатов терапии СКВ в реальной клинической практике, внедрения стратегии «лечение до достижения цели» в ведении пациентов с СКВ, возможности применения инновационной таргетной терапии СКВ.

СКВ — системное иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся развитием аутоиммунных нарушений, проявляющихся гиперпродукцией антинуклеарных антител (АНА) [1]. Медико-социальное значение СКВ определяется поражением преимущественно женщин (до 90% пациентов) трудоспособного возраста, ранней инвалидностью, снижением качества и продолжительности жизни. В соответствии с концепцией «лечение до достижения цели» (treat-to-target) [2], в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуальных программ терапии, направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов и улучшения отдаленного прогноза [3–6]. В то же время для контроля активности заболевания часто необходим длительный прием глюкокортикоидов (ГК) и других иммуносупрессивных препаратов, что приводит к накоплению необратимых (асссуал) повреждений внутренних органов, ассоциирующихся с преждевременной летальностью [7]. Прогресс фундаментальных исследований, способствующих лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии СКВ [4–6].

Особое внимание привлечено к нарушениям регуляции интерферона (ИФН) типа I (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ) [8–10], синтез которого имеет критическое значение для поддержания баланса между оптимальной защитой от вирусных инфекций и гиперактивацией иммунной системы под влиянием различных потенциально патогенных стимулов. Среди более 100 генов, ассоциирующихся с развитием СКВ, более половины связаны с регуляцией синтеза и сигнализации ИФН типа I. Ведущий механизм активации синтеза ИФН типа I при СКВ связан с нарушением клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и NETозу (neutrophil extracellular traps) клеток, приводящий к образованию «интерфероногенных» иммунных комплексов (ИК), содержащих НК, НК-связывающие белки и антиядерные антитела.

Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных

антител (мАТ), блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [11]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ) (ранее известный как MEDI-546), представляющий собой человеческие IgG1к мАТ, связывающиеся с клеточными рецепторами для ИФН $\alpha$  — IFNAR1 (interferon alpha and beta receptor subunit 1) с высокой афинностью и специфичностью [12].

При изучении молекулярных механизмов действия АФМ было показано, что блокада IFNAR1-опосредованной сигнализации ассоциируется с широким спектром молекулярных и клеточных эффектов: подавление экспрессии ИФН-отвечающих генов; фосфорилирование STAT 1 (signal transducer and activator of transcription); синтез ИФН типа I и провоспалительных цитокинов; гиперэкспрессия молекул ко-стимуляции на мембране плазматических дендритных клеток (пДК); дифференцировка пДК и В-клеток [10].

Программа клинических исследований АФМ при СКВ изучалась в серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) фазы I, фазы II MUSE [13, 14] и фазы III TULIP-1 (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway) [15], TULIP-2 [16] и у пациентов с волчаночным нефритом (ВН) — в исследовании TULIP-LN [17]. Основные результаты, касающиеся эффективности и безопасности АФМ при СКВ, суммированы в серии обзоров [18–20] и метаанализах РПКИ [21, 22].

Во всех РПКИ продемонстрированы достоверный эффект по индексу BICLA (через 52 нед.) по сравнению с плацебо, положительная динамика индекса SRI (4), стероид-сберегающий эффект, улучшение кожных и суставных проявлений, снижение частоты обострений. Данные метаанализа РПКИ MUSE и TULIP свидетельствуют о более высокой эффективности АФМ по сравнению с плацебо в отношении следующих параметров: эффект по BICALA (отношение шансов (ОШ) — 0,44; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,34–0,59;  $p < 0,00001$ );  $\geq 50\%$ -е снижение счета CLASI (ОШ=0,36; 95% ДИ: 0,21–0,60;  $p=0,0001$ ); ответ по SRI (4) (ОШ=0,52; 95% ДИ: 0,30–0,90;  $p=0,02$ ). Лечение АФМ хорошо переносится и редко вызывает НЛР, общая частота которых составляет 85–89%, в то время как в группе контроля — 77,88% [22]. Наиболее частыми НЛР являются инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, инфузионные реакции. В подавляющем большинстве случаев инфузионные реакции были минимальными или умеренными; сообщается только об одном случае анафилаксии у пациента, получавшего лечение АФМ в дозе 150 мг (TULIP-1). НЛР, ведущие к прерыванию лечения, развиваются очень редко. На фоне лечения АФМ отмечено увеличение частоты герпетической инфекции (5–7%) по сравнению с контролем (1–2%). Связь между эффективностью АФМ при СКВ и гиперэкспрессией ИФН типа I является убедительным подтверждением концепции о существовании ИФН типа I опосредованного субтипа этого заболевания [23].

В 2021 г. на территории Российской Федерации стартовала программа раннего доступа к препарату АФМ,

реализованная в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации «Об утверждении Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию». В рамках данной программы 48 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СКВ из восьми регионов страны получили терапию АФМ в связи с рефрактерным течением СКВ и отсутствием эффекта на другие методы терапии. Регистрация препарата на территории РФ состоялась в феврале 2023 г. Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат анифролумаб может быть показан для терапии взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ, у которых заболевание недостаточно контролируется стандартными методами лечения.

Данные РПКИ АФМ свидетельствуют о том, что в арсенал фармакотерапии СКВ вошел новый эффективный препарат, применение которого является примером быстрого и эффективного внедрения достижений

фундаментальных исследований в клиническую практику.

**В рамках дискуссии экспертов были сформулированы следующие основные положения:**

- Внедрение АФМ позволит оптимизировать терапевтические возможности ведения пациентов с СКВ, создает предпосылки для персонализированной терапии этого заболевания.

- Данные об эффективности и безопасности терапии АФМ свидетельствуют о том, что его применение позволит улучшить исходы СКВ, в том числе в связи с возможностью снизить дозу или отменить ГК. Эксперты рекомендуют применение АНФ для лечения пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ при недостаточном контроле заболевания стандартными методами терапии и включения препарата в «Федеральные рекомендации по лечению СКВ» и рекомендации Ассоциации ревматологов России.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
2. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):146-157. doi: 10.1038/s41584-021-00739-3
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
4. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: New drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403
5. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
6. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
7. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizue-ta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. *J Clin Med*. 2020;9(9):2709. doi: 10.3390/jcm9092709
8. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
9. Bruera S, Chavula T, Madan R, Agarwal SK. Targeting type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Front Pharmacol*. 2023;13:1046687. doi: 10.3389/fphar.2022.1046687
10. Psarras A, Wittmann M, Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):575-590. doi: 10.1038/s41584-022-00826-z
11. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFNαR Mabs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164
12. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261
13. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al.; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an anti-interferon-α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962
14. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetj E, Abreu G, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: Results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):816-825. doi: 10.1002/art.41598
15. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian K, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
16. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Rich- ez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
17. Jayne D, Rovin BH, Mysler E, Furie R, Houssiau F, Trasieva T, et al. POS0690. Randomized, controlled, phase 2 trial of type I IFN inhibitor anifrolumab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:592.
18. Tanaka Y, Tummala R. Anifrolumab, a monoclonal antibody to the type I interferon receptor subunit 1, for the treatment of systemic lupus erythematosus: An overview from clinical trials. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):1-12. doi: 10.1080/14397595.2020.1812201
19. Kirou KA, Dall Era M, Aranow C, Anders HJ. Belimumab or anifrolumab for systemic lupus erythematosus? A risk-benefit assessment. *Front Immunol*. 2022;13:980079. doi: 10.3389/fimmu.2022.980079
20. Loncharich MF, Anderson CW. Interferon inhibition for lupus with anifrolumab: Critical appraisal of the evidence leading

- to FDA approval. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(6):486-491. doi: 10.1002/acr2.11414
21. Bruce IN, Golam S, Steenkamp J, Wang P, Worthington E, Desta B, et al. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res.* 2022;11(10):765-777. doi: 10.2217/cer-2022-0040
22. Liu Z, Cheng R, Liu Y. Evaluation of anifrolumab safety in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis and systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:996662. doi: 10.3389/fimmu.2022.996662
23. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1662-1675. doi: 10.1093/rheumatology/kew431