

Автономная некоммерческая
образовательная организация высшего образования
«НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «СИРИУС»

Научный центр информационных технологий и искусственного интеллекта
направление «Математическое моделирование в биомедицине и геофизике»

К ЗАЩИТЕ ДОПУСТИТЬ
Руководитель направления
«Математическое моделирование в
биомедицине и геофизике»
к.т.н., д.э.н.
_____ М.В. Ширяев
« ____ » _____ 2025 г.

**«СРАВНЕНИЕ ПРОФИЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АУТОИММУННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА БАЗЕ МЕТА-РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ»**

Магистерская диссертация
по направлению подготовки 01.04.02 Прикладная математика и информатика
направленность (профиль) «Математическое моделирование процессов и
материалов»

Студент гр. М01ММ-23
_____ В.Д. Баторова
« ____ » _____ 2025 г.

Согласовано
Консультант
научный сотрудник
ИВМ РАН им. Г.И. Марчука,
к.б.н.
_____ А.А. Волкова
« ____ » _____ 2025 г.

Руководитель
доцент направления
«Математическое моделирование в
биомедицине и геофизике», к.б.н.
_____ К.В. Песков
« ____ » _____ 2025 г.

Автономная некоммерческая
образовательная организация высшего образования
«НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «СИРИУС»

Научный центр информационных технологий и искусственного интеллекта
направление «Математическое моделирование в биомедицине и геофизике»

УТВЕРДИТЬ

Руководитель направления
«Математическое моделирование в
биомедицине и геофизике»

К.Т.Н., д.Э.Н.

_____ М.В. Ширяев

« ____ » _____ 2025 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

на выполнение магистерской диссертации
по направлению подготовки 01.04.02 Прикладная математика и информатика
направленность (профиль) «Математическое моделирование процессов и
материалов»

Баторова Валентина Дмитриевна

1. Тема: «Сравнение профилей эффективности таргетных лекарственных средств в аутоиммунных заболеваниях на базе мета-регрессионной модели».
2. Цель: провести сравнение эффективности таргетных терапий против системной красной волчанки и ее осложнений – волчаночного нефрита и кожной красной волчанки путем построения мета-регрессионной модели, описывающей динамику изменения комплексных индексов активности заболеваний и определить факторы, влияющие на эффективность терапии.
3. Задачи:
 - провести систематический обзор рандомизированных клинических исследований таргетных терапий против системной красной волчанки и ее осложнений в соответствии с международным стандартом PRISMA;
 - сформировать базу данных клинических испытаний, включающую в себя информацию о дизайне исследований, исходных характеристиках

пациентов, временных профилей изменения индексов активности заболевания;

– выполнить разведочный анализ данных с целью определения и визуализации распределений популяционных характеристик пациентов, проведения корреляционного анализ данных и оценки полноты данных;

– разработать мета-регрессионную модель индексов оценки статуса заболевания с учетом влияния эффекта терапии, демографических и клинических показателей исследуемой популяции.

4. Рабочий график (план) выполнения магистерской диссертации:

№	Перечень заданий	Сроки выполнения
1.	Подготовка литературного обзора	18.02.2025 – 21.03.2025
2.	Изложение материалов и методов	01.03.2025 – 30.04.2025
3.	Представление полученных результатов	01.05.2025 – 28.05.2025

Дата выдачи: «18» февраля 2025 г.

Руководитель:

_____ К.В. Песков

Задание принял к исполнению:

Студент группы _____

_____ В.Д. Баторова

«__» _____ 20__ г.

Реферат

Выпускная квалификационная работа, 93 страницы, 26 рисунков, 9 таблиц, 66 источников, 7 приложений.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, МЕТА-АНАЛИЗ, АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КРАСНАЯ СИСТЕМНАЯ ВОЛЧАНКА, ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ, КОЖНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Объектом исследования являются рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования (РКИ) II-III фаз таргетных биологических препаратов против системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита (ВН) и кожной красной волчанки (ККВ).

Цель работы: сравнение эффективности таргетных препаратов против СКВ и ее основных осложнений путем построения мета-регрессионной модели индексов оценки статуса заболевания с учетом влияния эффекта терапии, демографических и клинических показателей исследуемой популяции.

Был проведен систематический обзор РКИ таргетных терапий для лечения СКВ и ее осложнений, данные о временных профилях клинических конечных точек, демографических и клинических характеристиках пациентов, дозовые режимы терапий были внесены в базу данных, построена мета-регрессионная модель, описывающая динамику изменения клинических конечных точек во времени, на основе которой проведена сравнительная оценка эффективности таргетных препаратов для комплексных индексов оценки активности заболевания SRI-4/5/6/7/8/9, BICLA, CRR.

Разработанная модель может быть использована в качестве инструмента принятия решения, позволяющего проводить сравнение эффективности терапий, оптимизировать дизайн РКИ. Модель имеет потенциал расширения для изучения зависимости «доза – эффект» и моделирования взаимосвязи между различными клиническими конечными точками.

The Abstract

Final Qualification Thesis, 93 pages, 26 figures, 9 tables, 66 references, 7 appendices.

MATHEMATICAL MODELING, META-ANALYSIS, AUTOIMMUNE DISEASES, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, LUPUS NEPHRITIS, CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS, DRUG DEVELOPMENT

The object of this study is randomized, placebo-controlled phase II–III clinical trials (RCTs) of targeted biological therapies for systemic lupus erythematosus (SLE), lupus nephritis (LN), and cutaneous lupus erythematosus (CLE).

The aim of the study is to compare the efficacy of targeted therapies for SLE and its major complications by developing a meta-regression model of disease activity indices that accounts for treatment effects as well as demographic and clinical characteristics of the study population.

A systematic review of RCTs evaluating targeted therapies for SLE and its manifestations was conducted. Data on the time profiles of clinical endpoints, patient demographics and clinical characteristics, and treatment regimens were compiled into a structured database. A meta-regression model was developed to describe the longitudinal dynamics of clinical endpoints. Based on this model, a comparative analysis of the efficacy of targeted treatments was performed for composite disease activity indices, including SRI-4/5/6/7/8/9, BICLA, and CRR.

The developed model can serve as a decision-support tool for comparing treatment efficacy and optimizing clinical trial design. It also has the potential to be extended for dose–response modeling and for analyzing interrelations between multiple clinical endpoints.

Сокращения, обозначения, термины и определения

В настоящей работе применяют следующие сокращения и обозначения:

- СКВ – системная красная волчанка;
- ВН – волчаночный нефрит;
- ККВ – кожная красная волчанка;
- МВМА – модельно-ориентированный мета-анализ (Model-Based Meta-Analysis);
- MIDD – модельно-информированная разработка лекарственных средств (Model Informed Drug Development);
- NLME – нелинейные модели со смешанными эффектами (Nonlinear Mixed Effects Models);
- SRI – индекс клинического ответа (Systemic Lupus Responder Index);
- BICLA – индекс улучшения состояния при СКВ по критериям BILAG (British Isles Lupus Assessment Group-Based Composite Lupus Assessment);
- CRR – полный почечный ответ (Complete Renal Response);
- RSE – относительная стандартная ошибка (Residual Standard Error);
- EM – метод максимизации ожидания (Expectation-maximization algorithm);
- VPC – визуальная предиктивная проверка (Visual Predicted Check);
- CWRES – условные стандартизованные остатки (Conditional Weighted Residuals);
- NPDE – нормализованные ошибки предсказания (Normalized Prediction Distribution Errors);
- CLASI – индекс активности кожной формы СКВ (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index);
- LLDAS – Состояние низкой активности СКВ (Lupus Low Disease Activity State);

- IFN – интерферон;
- JAK – янус-киназа;
- BTK – брутон-тирозинкиназа;
- IL – интерлейкин;
- BAFF – фактор активации В-клеток (B-cell Activating Factor);
- APRIL – пролиферационный лиганд; индуцируемый активатором (A Proliferation-Inducing Ligand);
- TACI – трансмембранный активатор и SAML-интерактор;
- CD – кластер дифференцировки;
- CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4;
- TYK2 – тирозинкиназа 2;
- CELMoD – модификаторы E3-лигазы;
- BDCA2 – антиген; ассоциированный с плазмацитоидными дендритными клетками;
- ILT7 – Immunoglobulin-Like Transcript 7;
- LTE – долгосрочная фаза наблюдения исследования (Long-Term Extension);
- PGA – Глобальная оценка врача (Physician's Global Assessment);
- BCR – В-клеточный рецептор;
- ISG – Интерферон-стимулируемые гены;
- FIM – Матрица информации Фишера (Fisher Information Matrix);
- AIC – Информационный критерий Акаике (Akaike Information Criterion);
- BIC – Байесовский информационный критерий;
- FDA – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration);
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Оглавление

Введение.....	11
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Системная красная волчанка и ее основные осложнения.....	13
1.1.1 Абатасепт.....	18
1.1.2 Атацисепт.....	19
1.1.3 Барцицитиниб.....	19
1.1.4 Анифролумаб.....	19
1.1.5 Белимумаб.....	20
1.1.6 Вобарализумаб.....	20
1.1.7 Ритуксимаб.....	21
1.1.8 Обинтузумаб.....	21
1.1.9 Дапиролизумаб.....	22
1.1.10 Телитасисепт.....	22
1.1.11 Литифилимаб.....	22
1.1.12 Деукравацитиниб.....	23
1.1.13 Устекинумаб.....	23
1.1.14 Даксдилимаб.....	24
1.1.15 Ибердомид.....	24
1.1.16 Лулизумаб-пегол.....	24
1.1.17 Люпузор.....	25
1.1.18 Сифалимумаб.....	25
1.1.19 Табалумаб.....	25
1.1.20 Эпратузумаб.....	26
1.1.21 Фенебрутиниб.....	26
1.1.22 Эвобрутиниб.....	26
1.1.23 Окрелизумаб.....	27
1.1.24 PF-04236921.....	27
1.2 Индексы оценки состояния заболевания.....	27

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	31
2.1 Систематический обзор литературы	31
2.2 Формирование базы данных исследований.....	31
2.3 Разведочный анализ данных	32
2.4 Модельно-ориентированный мета-анализ.....	33
2.4.1 Структурная модель	34
2.4.2 Статистическая модель	35
2.4.3 Модель модификаторов эффекта.....	36
2.4.4 Статистическая оценка соответствия модели наблюдаемым данным.....	36
2.4.5 Оценка идентифицируемости параметров модели.....	37
2.4.6 Графическая диагностика модели	40
3 РЕЗУЛЬТАТЫ	42
3.1 Систематический обзор литературы	42
3.2 База данных исследований	43
3.3 Разведочный анализ данных	45
3.4 Модельно-ориентированный мета-анализ.....	48
3.4.1 Построение структурной модели	49
3.4.2 Построение статистической модели.....	50
3.4.3 Анализ модификаторов эффекта.....	52
3.4.4 Построение модели с учетом эффекта терапии.....	53
3.4.5 Диагностика модели.....	54
3.4.6 Сравнение эффективности таргетных препаратов.....	62
Заключение	66
Список использованных источников	68
Приложение А (обязательное) Стратегия поиска.....	77
Приложение Б (обязательное) Перечень включенных в мета-анализ групп терапий	79

Приложение В (справочное) Сравнение моделей модификаторов эффекта по значениям диагностических критериев	85
Приложение Г (обязательное) Графики корреляций индивидуальных параметров модели и модификаторов эффекта	88
Приложение Д (справочное) Сравнение моделей влияния эффекта терапий по значению диагностических критериев.....	89
Приложение Е (справочное) Параметры модели 6.5.1	90
Приложение Ж (обязательное) Visual-Predicted Check графики диагностики итоговой модели.....	92

Введение

Разработка таргетных терапий для лечения аутоиммунных заболеваний, направленных на специфические элементы их патофизиологии, позволяет увеличить эффективность лечения и снизить необходимость в применении иммуносупрессивных препаратов общего действия. Однако разработка подобных препаратов затруднена ввиду высокой гетерогенности механизмов возникновения аутоиммунных заболеваний. Так, для системной красной волчанки (СКВ) было одобрено применение только двух таргетных препаратов – анифролумаб и белимумаб. Разработка и сравнение эффективности препаратов для лечения СКВ также осложняется использованием в качестве клинических конечных точек различных комплексных индексов оценки состояния пациента, характеризующих общее состояние систем органов и тканей организма. Выбор этих индексов существенно влияет на доказательство эффективности препарата. Целью данного исследования является оценка эффективности таргетных препаратов против СКВ и её основных осложнений (волчаночный нефрит, кожная красная волчанка) в сравнении с плацебо, находящихся на этапе разработки II-III фаз клинических исследований и ранее одобренных терапий путем построения мета-регрессионной модели индексов оценки статуса заболевания (SRI, BICLA, CRR и др.) с учетом демографических и клинических показателей исследуемой популяции.

Предлагаемый подход основан на методологии проведения модельно-ориентированного мета-анализа, позволяющего обобщить агрегированные данные по параметрам эффективности клинических исследований, дать единую оценку эффективности терапий на основании моделей латентной переменной, описывающих динамику различных клинических исходов, а также ценить влияние различных факторов на эффект терапии.

Результаты данной работы могут быть использованы для оптимизации дизайнов клинических исследований, проведения сравнительной оценки

эффективности таргетных препаратов, изучения влияния дозы и характеристик популяции на эффект терапии, а также моделирования взаимосвязи между различными клиническими исходами.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 23-71-10051.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Системная красная волчанка и ее основные осложнения

Системная красная волчанка представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее ткани, органы и системы организма человека, течению заболевания характерны эпизоды обострений и периоды ремиссии, преимущественно болезнь поражает почки, центральную нервную систему, суставы, легкие и кожу [1]. В более 90% случаев заболеванием страдают женщины детородного возраста от 18 до 35 лет, распространенность заболевания варьируется в зависимости от расы и этнической принадлежности. Отмечено, что среди пациентов азиатской, латиноамериканской и африканской рас частота тяжелых проявлений СКВ выше, в сравнении с европеоидной расой [2]. Возникновение и развитие заболевания связывают с генетическими и эпигенетическими факторами, воздействием окружающей среды (ультрафиолетового излучения, перенесенных инфекционных заболеваний, стрессовые состояния), гормональным фоном, а также приемом некоторых лекарственных средств (изониазид, гидралазин, ингибиторы фактора некроза опухолей) [3].

СКВ характеризуется утратой иммунологической толерантности к собственным антигенам организма человека, повышенной продукцией аутоантител и формированием иммунных комплексов, что ведёт к их отложению в тканях и развитию системного воспаления. Патогенез СКВ охватывает как врождённые, так и адаптивные звенья иммунной системы, включая активацию плазмацитоидных дендритных клеток (pDC), гиперпродукцию интерферонов I типа, активацию В- и Т-лимфоцитов, а также дисрегуляцию провоспалительных цитокиновых каскадов.

Первичный запуск аутоиммунного ответа обусловлен нарушением клиренса апоптотических клеток: ядерные антигены, не удалённые своевременно, сохраняются в межклеточном пространстве и становятся

мишенями для иммунной системы. Данные антигены образуют иммунные комплексы с аутоантителами, активируют систему комплемента и вызывают инфильтрацию тканей иммунокомпетентными клетками, что лежит в основе неспецифического воспалительного механизма и развития клинических проявлений СКВ [3].

Гиперпродукция интерферонов I типа (в частности, IFN- α и IFN- β) осуществляется преимущественно pDC в ответ на нуклеиновые кислоты, образующиеся при апоптозе. Интерфероны активируют рецепторы IFNAR1 и IFNAR2, индуцируя экспрессию интерферон-стимулируемых генов (ISG), усиливающих активацию врождённого и адаптивного иммунитета. Это способствует созреванию и активации дендритных клеток, пролиферации В-лимфоцитов и активации Т-клеток.

Активация В-лимфоцитов является ключевым звеном патогенеза СКВ, приводящим к выработке широкого спектра аутоантител, включая ANA (антинуклеарные антитела), anti-dsDNA, anti-Sm, антифосфолипидные антитела (aPL), а также anti- β 2GPI. Циркулирующие иммунные комплексы, формируемые с участием этих антител, откладываются в тканях и вызывают органоспецифическое воспаление. Цитокины BAFF (B-cell activating factor) и APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) играют центральную роль в поддержании выживания и дифференцировки В-клеток. Повышенный уровень BAFF в сыворотке крови коррелирует с активностью СКВ. Передача сигналов в В-клетках осуществляется через рецепторы BCR, CD20, CD22, CD40, а также TACI и BR3.

Т-лимфоциты, особенно субпопуляция Т-хелперов (Th), играют важную роль в инициации и поддержании гуморального аутоиммунного ответа. Важными ко-стимулирующими взаимодействиями являются пары CD28/B7 и CD40L/CD40. Связывание CD40L, экспрессируемого на активированных Т-хелперах, с CD40 на В-лимфоцитах и дендритных клетках способствует их активации и дальнейшей дифференцировке. Дополнительный вклад в поддержание эффекторных функций Т-клеток и продукцию

провоспалительных цитокинов вносит повышенная экспрессия рецептора OX40 (CD134).

Ключевые тирозинкиназы JAK1/2 и TYK2 участвуют в передаче сигналов от интерферонов и интерлейкинов (IL-6, IL-12, IL-23), способствуя активации транскрипции генов воспаления и поддержанию хронического воспалительного процесса.

Тирозинкиназа Брютонна (ВТК) регулирует передачу сигнала от В-клеточного рецептора, а также участвует в активации врождённых иммунных клеток – макрофагов и дендритных клеток. Таким образом, ВТК играет ключевую роль в патогенезе как адаптивного, так и врождённого иммунного ответа. Фармакологическая блокада ВТК снижает активацию В-клеток, продукцию аутоантител и активность провоспалительных путей, обеспечивая выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие.

Цитокины IL-6, IL-12 и IL-23 активируют Т-хелперы 1-го и 17-го типов (Th1 и Th17), стимулируют продукцию IFN- γ и IL-17, усиливая воспалительный процесс и способствуя развитию кожных и суставных проявлений СКВ. IL-6 также повышает выживаемость В-лимфоцитов, усиливая гуморальный компонент аутоиммунного ответа.

Волчаночный нефрит (ВН) является одним из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений СКВ, значительно повышающий риск смертности и приводящий к терминальной стадии развития хронической почечной недостаточности [4]. Патогенетически ВН представляет собой воспалительное поражение почек, вызванное накоплением иммунных комплексов в почечных клубочках и активацией системы комплимента, приводящей к прогрессирующему повреждению почечной ткани. В клинических рекомендациях диагностирование ВН проводится по критериям ACR [5].

Кожная красная волчанка (ККВ) является наиболее распространенной формой кожных проявлений СКВ. ККВ может проявляться как в составе системного заболевания, так и в самостоятельной форме. ККВ

характеризуется широким разнообразием поражений кожного покрова, вызванных гиперактивацией интерферон-зависимых путей, активацией pDC и отложением иммунных комплексов, вызывающих воспалительные процессы в дерме и эпидермисе кожи.

Системная и таргетная терапия для лечения СКВ и ее осложнений

До включения в клинические рекомендации биологических таргетных препаратов стандарт лечения СКВ включал в себя системную неспецифичную терапию, включающую следующие препараты [8]:

- антималярийные препараты (гидроксихлорин);
- глюкокортикоиды (преднизолон и эквиваленты);
- нестероидные (цитостатические) иммуносупрессанты:
- циклофосфамид;
- азатиоприн;
- метотрексат
- микофенолата мофетил;
- ингибиторы сигнального пути кальциневрина (такролимус, циклоспорин, воклоспорин,);
- неспецифические противовоспалительные средства.

Данные терапии направлены на купирование активного воспалительного процесса, контроля почечных, кожных и суставных проявлений СКВ, и как итог, снижение активности заболевания. Однако, неспецифичность и токсичность данного вида лечения на длительном горизонте применения не показывает удовлетворительного профиля безопасности и эффективности перечисленных опций терапий [8,9]. В настоящее время одобрено два таргетных биологических препарата – анифролумаб и белимумаб. Статус разработки иных таргетных препаратов представлен в таблице 1.1.

Таблица 1.1 - Биологические таргентные терапии

Терапия	Таргет	РКИ	Статус разработки
Абатасепт	CTLA-4	ACCESS, NCT00430677	Не показана эффективность по CRR на фазе 3 для ВН
Анифролумаб	IFNAR1	TULIP-1/2, TULIP-LN, TULIP-LTE, MUSE	Одобрено
Атацисепт	TACI (BAFF, APRIL)	ADDRESS II, APRIL-SLE, ADDRESS-LTE, ORIGIN	ORIGIN фаза 3 – активное исследование для нефропатии
Барицитиниб	JAK1/2	SLE-BRAVE-I/II	Программа разработки прекращена на фазе 3 ввиду неудовлетворительных результатов по достижению ответа на первичные и вторичные конечные точки.
Белимумаб	BAFF	BLISS-52, BLISS-76, BLISS-LN, BLISS-SC, EMBRACE	Одобрено
Вобарилизумаб	IL-6R	NCT02437890	Не показана эффективность на фазе 2
Даксидилимаб	OX40	RECAST-SLE	Не показана эффективность на фазе 2
Дапиролизумаб	CD40L	RISE, PHOENYCS GO (NCT04294667), PHOENYCS FLY (NCT06617325)	На стадии follow-up фазы 3 PHOENYCS FLY
Деукравацитиниб	TYK2	PAISLEY	Показана эффективность для ККВ по величине ответа на CLASI-A, в сравнении с плацебо, анифролумабом и литифилимабом
Ибередомид	CELMoD	NCT03161483	Показан положительный эффект при добавлении к системной терапии для пациентов с подострой и хронической формой ККВ
Литифилимаб	BDCA2	NCT02847598, AMETHYST (NCT05531565)	Активная фаза РКИ AMETHYST фазы 2-3 для ККВ
Обинутузумаб	CD20	NOBILITY, REGENCY (NCT04221477)	На стадии КИ (фаза 3)

Окончание таблицы 1.1

Окрелизумаб	CD20	BELONG (NCT00626197)	Исследование фазы 3 было прекращено из-за дисбаланса серьезных и оппортунистических инфекций у пациентов, получавших окрелизумаб, по сравнению с группой плацебо.
Сифалимумаб	IFN-alpha	NCT01283139	Показана эффективность в фазе 2.
Табалумаб	BAFF	ILLUMINATE-1/2	Разработка прекращена ввиду неудовлетворительного профиля безопасности в рамках испытания фазы 3.
Телитасисепт	BAFF и APRIL	NCT02885610	Фаза 2 (в разработке)
Устекинумаб	IL-12/23	LOTUS	Исследования в рамках терапии СКВ прекращены
Фенебрутиниб	ВТК	NCT02908100	Не показана эффективность на фазе 2
Эвобрутиниб	ВТК	NCT02975336	Не показана эффективность на фазе 2
Эпратузумаб	CD22	EMBODY-1/2, EMBLEM	Не показана эффективность на фазе 3
PF-04236921	IL-6	BUTTERFLY (NCT01405196)	Показана наилучшая эффективность в группе 10 мг. В группе 200 мг показан неприемлемый профиль безопасности.
Ритуксимаб	CD20	EXPLORER, LUNAR, CALIBRATE	Применяется вне показаний
Лулизумаб-пегол	CD28	NCT02265744	Не показана эффективность на фазе 2 по показателям ответа на BICLA, CLASI, SLEDAI
Люпузор	PEPDC	NCT01135459, NCT02504645	Не показана эффективность на фазе 2

1.1.1 Абатасепт

Абатасепт – гибридный белок, содержащий внеклеточную часть CTLA- 4, соединённую с Fc-фрагментом IgG1. Механизм действия абатасепта заключается в блокировании сигнала ко-стимуляции между антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами через взаимодействие CD80/CD86 и CD28, что приводит к снижению активности Т-клеток. В клинических исследованиях ACCESS и NCT00430677 препарат изучался в

терапии волчаночного нефрита, однако не показал статистически значимых различий по основным конечным точкам. На текущий момент препарат продолжает изучаться в отдельных протоколах, включая комбинации с белимумабом и другими иммуносупрессорами.

1.1.2 Атацисепт

Атацисепт – рекомбинантный белок, связывающий BAFF и APRIL, регулирующие пролиферацию и выживание В-клеток. Механизм действия препарата основан на связывании с рецептором TACI, что приводит к снижению продукции аутоантител. В РКИ ADDRESS II и APRIL-SLE препарат продемонстрировал некоторое снижение активности заболевания, однако высокие показатели инфузионных реакций и инфекционных осложнений, а также отсутствие статистической значимости по первичным точкам привели к приостановке дальнейшей разработки.

1.1.3 Барицитиниб

Барицитиниб – ингибитор JAK1/2, влияющий на пути передачи сигнала от провоспалительных цитокинов, включая IFN, IL-6, IL-12. Блокада данного типа киназ приводит к подавлению воспалительных реакций. Препарат исследовался в рамках РКИ SLE-BRAVE-I и SLE-BRAVE-II – несмотря на достигнутое улучшение ряда вторичных конечных точек, ответ на первичные конечные точки в обоих исследованиях достигнуты не были, вопрос об одобрении терапии при СКВ остаётся открытым.

1.1.4 Анифролумаб

Анифролумаб – человеческое моноклональное антитело, направленное против субъединицы 1 рецептора интерферона I типа (IFNAR1). Механизм

действия анифролумаба основан на ингибировании активации сигнального каскада интерферонов, играющего ключевую роль в патогенезе СКВ. Анифролумаб был впервые одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) [6] в 2021 году для лечения тяжелых форм СКВ. РКИ TULIP-2 [7] (362 пациента) продемонстрировало статистически значимую разницу по эффективности терапии по показателю доли ответивших пациентов на индекс BICLA в сравнении с плацебо группой, принимавшей в качестве стандарта лечения системную терапию (47,8% против 31,5%, $p = 0.001$). Также в исследованиях TULIP-1/2 [7, 8] наблюдалось значимое улучшение кожных проявлений, снижение дозы приема глюкокортикостероидов и повышение вероятности достижения индекса LLDAS [9].

1.1.5 Белимумаб

Белимумаб – моноклональное антитело, связывающееся с фактором активации В-лимфоцитов (BAFF, B-lymphocyte stimulator). Его действие направлено на снижение выживаемости В-клеток, уменьшение продукции аутоантител и снижение активности заболевания. Белимумаб стал первым биологическим таргетным препаратом, одобренным FDA для лечения СКВ в 2011 году, а в 2020 году показания были расширены для лечения волчаночного нефрита. В РКИ BLISS-52 [10] и BLISS-76 [11] применение белимумаба в дозе 10 мг/кг в дополнение к стандартной терапии привело к достоверному увеличению доли ответивших по индексу SRI-4 (по данным BLISS-52: 57.6% против 43.6%, $p = 0.0024$). В исследовании BLISS-LN [12] у пациентов с волчаночным нефритом белимумаб показал снижение риска почечного исхода и улучшение ответа по критериям полной и частичной ремиссии.

1.1.6 Вобарализумаб

Вобарализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное

антитело, направленное против рецептора интерлейкина-6 (IL-6R). Его действие основано на блокировании сигнального каскада IL-6, что приводит к снижению воспалительной активности и уменьшению выработки аутоантител. В клиническом исследовании фазы II (NCT02437890) препарат продемонстрировал ограниченную клиническую эффективность и нейтральный профиль безопасности, однако статистически значимых результатов достигнуто не было, в связи с чем его дальнейшая разработка находится на стадии пересмотра.

1.1.7 Ритуксимаб

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело против CD20, экспрессируемого на поверхности В-клеток. Ритуксимаб вызывает элиминацию В-клеток иммунитета за счёт комплемент-зависимого и антитело-зависимого цитолиза. Несмотря на отсутствие одобрения FDA для терапии СКВ, ритуксимаб широко применяется вне зарегистрированных показаний (off-label). В РКИ LUNAR [13] (волчаночный нефрит) ритуксимаб продемонстрировал улучшение некоторых почечных лабораторных показателей, но не достиг статистической значимости по первичной конечной точке. Однако в РКИ EXPLORER [14] при тяжелых формах СКВ ритуксимаб не продемонстрировал преимуществ в сравнении с плацебо.

1.1.8 Обинутузумаб

Обинутузумаб – гуманизированное моноклональное антитело второго поколения, направленное против CD20-антигена В-лимфоцитов. Механизм действия препарата основан на усилении антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и индуцировании апоптоза В-клеток. В РКИ NOBILITY [15] у пациентов с волчаночным нефритом обинутузумаб в комбинации с микофенолата мофетиллом и глюкокортикостероидами

обеспечил значимое увеличение доли пациентов с полным почечным ответом на 52-й неделе (CRR 35% против 23%, $p < 0.05$). Препарат не одобрен FDA, но данные предполагают потенциал для терапии СКВ и ВН.

1.1.9 Дапиролизумаб

Дапиролизумаб – пегилированное моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие CD40–CD40L, направлено на модуляцию ко-стимуляции Т-клеток. Препарат препятствует активации В-клеток и продукции аутоантител. В фазе II РКИ RISE [16] препарат не продемонстрировал существенного превосходства над плацебо по индексу SRI-4 (57% против 45%, $p = 0.07$), несмотря на благоприятный профиль безопасности. В связи с этим дальнейшая разработка была приостановлена.

1.1.10 Телитасисепт

Телитасисепт – рекомбинантный гибридный белок, сочетающий домены связывания к BAFF и APRIL, являющиеся двумя ключевыми факторами, участвующими в выживании и активации В-клеток. Механизм действия направлен на двойное ингибирование данных цитокинов с целью снижения аутоиммунного воспаления. В РКИ II фазы (NCT02885610) [17] у пациентов с умеренной СКВ телитасисепт в дозе 160 мг/неделю обеспечил достоверное увеличение доли ответивших пациентов по индексу SRI-4 (75.8% против 33.9%, $p < 0.001$). Препарат пока не одобрен FDA, но находится в фазе дальнейшей разработки.

1.1.11 Литифилимаб

Литифилимаб – моноклональное антитело, селективно ингибирующее BDCA2 - рецептор, экспрессируемый на поверхности плазмацитоидных

дендритных клеток. Действие препарата приводит к снижению продукции интерферона I типа и провоспалительных цитокинов. РКИ LILAC [18] II фазы показало статистически значимое улучшение кожных проявлений у пациентов с кожной формой СКВ по индексу CLASI-A. Однако по общему индексу BICLA достоверной разницы не наблюдалось, на данный момент продолжается исследование эффективности препарата в более крупных исследованиях.

1.1.12 Деукравацитиниб

Деукравацитиниб – селективный ингибитор тирозинкиназы TYK2, участвующей в передаче сигнала от интерферонов, IL-12 и IL-23. Блокада TYK2 приводит к подавлению воспаления при аутоиммунных заболеваниях. В РКИ II фазы PAISLEY [19] (362 пациента) деукравацитиниб в дозе 3 мг дважды в сутки обеспечил достоверное увеличение доли ответивших пациентов по SRI-4 (58% против 34%, $p = 0.0006$). Препарат продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности и рассматривается как потенциальная терапия СКВ.

1.1.13 Устекинумаб

Устекинумаб – моноклональное антитело, блокирующее общую p40 субъединицу интерлейкинов IL-12 и IL-23, что в свою очередь приводит к ингибированию Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа. В РКИ LOTUS фазы III [20] у пациентов с активной СКВ препарат показал положительные тенденции по индексу SRI-4 и стабилизации кожных проявлений, однако исследование было остановлено досрочно, и дальнейшее развитие было приостановлено.

1.1.14 Даксдилимаб

Даксдилимаб – гуманизированное моноклональное антитело, специфически нацеленное на рецептор IL7 (immunoglobulin-like transcript 7), экспрессируемый на поверхности pDC. Механизм действия препарата основан на антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, в результате которой происходит селективная элиминация pDC. Поскольку pDC являются основным источником интерферонов I типа, их удаление приводит к снижению интерферон-опосредованного воспаления и активации иммунной системы при аутоиммунных заболеваниях. Такой подход рассматривается как перспективный в терапии СКВ.

1.1.15 Ибердомид

Ибердомид – иммуномодулятор нового поколения (CELMoD), действующий на деградацию Ikaros/Aiolos транскрипционных факторов, регулирующих дифференцировку В- и Т-клеток. В РКИ фазы II (NCT03161483) препарат показал перспективный профиль активности и переносимости, особенно при кожной и суставной форме СКВ.

1.1.16 Лулизумаб-пегол

Лулизумаб-пегол – пегилированное моноклональное антитело, ингибирующее CD28-сигнальный путь активации Т-клеток. Механизм направлен на уменьшение Т-клеточной активности без полной деплеции. В РКИ NCT02265744 (фаза II) препарат продемонстрировал ограниченную эффективность и на текущий момент не прошёл в последующие стадии разработки.

1.1.17 Люпузор

Люпузор (иммуноцит) – синтетический пептид (PEPDC), индуцирующий иммунную толерантность к аутоантигенам. Его механизм направлен на восстановление специфического иммунного контроля при СКВ. В РКИ NCT01135459 и NCT02504645 препарат не достиг первичной конечной точки, несмотря на отдельные сигналы положительного ответа в подгруппах пациентов. Разработка была приостановлена.

1.1.18 Сифалимумаб

Сифалимумаб – моноклональное антитело против IFN-альфа, блокирующее интерферон-опосредованную активацию иммунных клеток. В исследовании фазы II (NCT01283139) препарат не продемонстрировал клинически значимого улучшения по сравнению с плацебо при СКВ, что стало причиной остановки дальнейших исследований.

1.1.19 Табалумаб

Табалумаб – моноклональное антитело, направленное против В-клеточного активирующего фактора (BAFF), ключевого цитокина, участвующего в выживании и дифференцировке В-лимфоцитов. Несмотря на обоснованность выбора данной терапевтической мишени с точки зрения патогенеза системной красной волчанки, клиническая разработка препарата не оправдала ожиданий. В двух многоцентровых рандомизированных исследованиях III фазы – ILLUMINATE-1 и ILLUMINATE-2 – табалумаб не продемонстрировал статистически значимого превосходства над плацебо по заранее определённым первичным конечным точкам. В связи с этим дальнейшая разработка препарата была прекращена.

1.1.20 Эпратузумаб

Эпратузумаб – моноклональное антитело против CD22, участвующего в активации В-клеток. Механизм направлен на частичную деплецию В-клеток и снижение продукции аутоантител. В РКИ EMBODY-1/2 и EMBLEM препарат показал незначительную разницу с плацебо и не оправдал ожиданий, что привело к завершению разработки.

1.1.21 Фенебрутиниб

Фенебрутиниб – селективный ингибитор Bruton's tyrosine kinase (ВТК), ключевого фермента в передаче сигнала от В-клеточного рецептора, играющего критическую роль в активации и дифференцировке В-лимфоцитов. Механизм действия фенебрутиниба направлен на подавление В-клеточной активности, аутоантителогенеза и связанных с ними воспалительных реакций. В исследовании фазы II (NCT02908100) препарат продемонстрировал умеренное снижение активности заболевания у пациентов с кожными и суставными проявлениями СКВ, а также приемлемый профиль безопасности. Тем не менее, исследование носило предварительный характер, и необходимы более масштабные РКИ для подтверждения эффективности и определения терапевтической ниши.

1.1.22 Эвобрутиниб

Эвобрутиниб – высокоселективный необратимый ингибитор ВТК, предназначенный для модуляции В-клеточного сигнального пути и подавления аутоиммунного воспаления. В клиническом исследовании фазы II (NCT02975336) у пациентов с умеренно активной формой СКВ наблюдалось улучшение клинических симптомов, преимущественно со стороны кожных и суставных проявлений, при сохранении удовлетворительной переносимости.

Несмотря на отсутствие достижения первичных конечных точек с высокой статистической значимостью, полученные данные свидетельствуют о потенциале препарата, и он рассматривается как перспективный кандидат для дальнейших этапов разработки.

1.1.23 Окрелизумаб

Окрелизумаб – гуманизированное антитело против CD20. Несмотря на эффективность при других аутоиммунных заболеваниях (например, рассеянном склерозе), в исследовании по СКВ (NCT00626197) препарат не продемонстрировал достаточного эффекта, и разработка была прекращена.

1.1.24 PF-04236921

PF-04236921 – моноклональное антитело к интерлейкину-6 (IL-6). В исследовании фазы II препарат не показал клинически значимого эффекта у пациентов с СКВ, и разработка была прекращена.

1.2 Индексы оценки состояния заболевания

Разработка и сравнение эффективности препаратов для лечения СКВ осложняется использованием в качестве клинических конечных точек различных комплексных индексов оценки состояния пациента, характеризующих общее состояние систем органов и тканей организма. Также, для ВН и ККВ существуют специализированные индексы оценки, учитывающие специфику заболеваний и их проявлений. Согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению СКВ\ВН\ККВ EULAR [21, 22] оценка состояния пациента и течения заболевания должна быть проведена с использованием валидированных индексов активности, включающие в себя оценку степени тяжести повреждения органов и систем

организма, лабораторные показатели, оценку качества жизни и общего состояния пациента, наличие сопутствующих заболеваний, длительность и дозовый режим приема системной терапии. Все современные индексы активности, представляющие собой комбинацию клинических и лабораторных критериев, были разработаны с целью стандартизации оценки активности заболевания. Перечень наиболее применяемых в клинической практике индексов представлен в таблице 1.2.

Таблица 1.2 - Перечень клинических индексов активности СКВ, ВН, ККВ

Индекс	Полное название	Диапазон значений / Категории	Описание
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index	0–105	Изначальная версия шкалы SLEDAI, включающая 24 признака активности заболевания, каждый из которых оценивается от 1 до 8 баллов.. Учитываются только новые или рецидивирующие проявления за последние 10 дней наблюдения.
SELENA-SLEDAI	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index	0–105	Модифицированная версия индекса SLEDAI. Исключаются судороги, обусловленные необратимыми изменениями центральной нервной системы (ЦНС). Добавлены симптомы, такие как склерит и эписклерит, головокружение и исключение симптомов, вызванных гипертонией. Высыпания и изъязвления учитываются даже при продолжающемся течении. Серозиты засчитываются при наличии субъективных или объективных признаков.

Продолжение таблицы 1.2

SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000	0–105	Используется чек-лист из 24 симптомов, каждый из которых оценивается от 1 до 8 баллов. Учитываются признаки за последние 28 дней. Актуализированная версия SLEDAI, в которой учитываются как новые, так и продолжающиеся симптомы. Применяется в большинстве современных исследований. Высыпания и алопеция засчитываются, даже если они сохраняются. Серозиты – при наличии субъективных и объективных признаков.
BILAG-2004	British Isles Lupus Assessment Group Index (2004 версия)	А – тяжелое В – среднее С – легкое D – неактивное, но ранее затронутое Е – никогда не вовлечено	Оценивается по 9 органным системам: общее состояние, кожа/слизистые, нервная система, опорно-двигательный аппарат, кардио-респираторная, желудочно-кишечный тракт, глаза, почки, кровеносная система.
PGA	Physician's Global Assessment	0 – 3	Визуальная аналоговая шкала, отражающая общее мнение врача о текущей активности СКВ.
SRI-N	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index	Доля ответивших пациентов, %	Комплексный индекс ответа: 1) снижение SLEDAI-2K на $\geq N$ баллов; 2) отсутствие новых тяжелых проявлений BILAG; 3) увеличение показателя PGA < 0.3 ; 4) отсутствие отмены лечения.
BICLA	BILAG-based Composite Lupus Assessment	Доля ответивших пациентов, %	Ответ оценивается по улучшению BILAG ($A \rightarrow \leq B$, $B \rightarrow \leq C$), отсутствию ухудшений в других органах, стабильности показателей SLEDAI и PGA, отсутствию отмены лечения и нарушений протокола.

Окончание таблицы 1.2

CRR	Complete Renal Response	Доля ответивших пациентов, %	Почечный ответ: 1) Протеинурия (UPCR) < 0.5; 2) Скорость клубочковой фильтрации (eGFR) ≥ 90 мл/мин/1.73м ² или ≤10% отклонения от исходного; 3) отсутствие отмены лечения.
CLASI-A	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index – Activity	0–9: легкое 10–20: умеренное >20: тяжелое	Оценка активности кожного поражения по степени эритемы, гипертрофии и локализации (13 участков тела), а также воспалительной алопеции и поражений слизистых.
CLASI-50	≥50% снижение CLASI-A	Доля ответивших пациентов, %	Доля пациентов, у которых наблюдается ≥50% снижение активности кожных проявлений по шкале CLASI по сравнению с исходным уровнем.
LLDAS	Lupus Low Disease Activity State	Доля ответивших пациентов, %	Комплексный показатель низкой активности СКВ, включает 5 критериев: 1) SLEDAI-2K ≤ 4 без проявления признаков ухудшения в основных органах (почки, ЦНС, сердце, сосуды), появление лихорадки, анемии и ЖКТ-симптомов; 2) отсутствие новых симптомов по сравнению с предыдущим наблюдением; 3) PGA ≤ 1; 4) преднизолон ≤ 7.5 мг/сут; 5) допустимые дозы поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Систематический обзор литературы

Проведен систематический обзор двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований таргетных терапий для лечения СКВ, ВН и ККВ в соответствии с международным стандартом PRISMA [23] (рекомендуемым набором пунктов отчетности для систематических обзоров и мета-анализов) в базах данных Pubmed и ClinicalTrials.gov. Сформированы поисковые запросы для каждой из баз данных в соответствии с критериями включения/исключения публикаций. Отбор публикаций производился с помощью системы управления библиографической информацией Zotero.

Критерии включения публикаций:

- популяция: взрослые пациенты (≥ 18 лет) с диагностированным заболеванием СКВ, волчаночный нефрит или кожная красная волчанка;
- рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) II-III фаз, оценивающие эффективность таргетных терапий на фоне приема системной терапии;
- критерии эффективности: индексы оценки статуса заболевания (SRI, BICLA, SLEDAI-2K и др.).

2.2 Формирование базы данных исследований

Опубликованные в исследованиях кривые изменения конечных клинических точек во времени и таблицы с демографическими характеристиками пациентов были оцифрованы с помощью программного обеспечения WebPlotDigitizer, по оцифрованным данным были восстановлены динамические кривые ответа на индексы активности заболевания, данные валидированы двумя независимыми исследователями. Оцифрованная информация была систематизирована и внесена в единую базу данных с

использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2021. Для стандартизации структуры данных и их последующей обработки был разработан скрипт на языке R. Визуализация, статистический анализ и обработка данных выполнялись в программной среде RStudio версии 2022.07.2 с использованием языка R версии 4.2.1.

2.3 Разведочный анализ данных

Проведен разведочный анализ данных совокупных данных, включающих демографические характеристики пациентов, сведения о группах терапии и сравнения (стандарт терапии), а также временные профили изменения индексов активности заболевания. В рамках анализа были исследованы распределения популяционных характеристик пациентов, осуществлена визуализация полученных данных, проведен корреляционный анализ и оценена полнота имеющейся информации. Анализ количественных признаков (например, возраст, доля женщин от общей популяции, длительность заболевания) проводился с использованием гистограмм, диаграмм размаха (box-plot), а также посредством вычисления описательных статистик. Для категориальных переменных (пол, расовая принадлежность и др.) использовались сводные частотные таблицы и графическое представление в виде столбчатых диаграмм. Корреляционный анализ между количественными переменными осуществлялся на основе коэффициента Пирсона или Спирмена – в зависимости от предварительной оценки нормальности распределений, результаты визуализировались с использованием матриц корреляции. Дополнительно выполнена количественная оценка полноты данных, позволившая выявить переменные с высоким уровнем пропусков и определить их пригодность для последующего моделирования.

Таким образом разведочный анализ данных обеспечил обоснование выбора значимых переменных и структурных элементов будущей модели, а

также позволил выявить потенциальные модификаторы терапевтического эффекта.

2.4 Модельно-ориентированный мета-анализ

Модельно-ориентированный мета-анализ (Model-Based Meta-Analysis, MBMA) представляет собой интегративный количественный подход, позволяющий объединять агрегированные и индивидуальные данные, полученных в рамках различных исследований. В дополнение к классическим методам попарного и сетевого мета-анализа, MBMA позволяет учитывать временную динамику клинических эффектов, оценивать зависимости типа «доза-эффект» и влияние потенциальных модификаторов эффекта (характеристик пациентов, прием системной терапии и др.) [24]. MBMA относится к классу инструментов, применяющихся в рамках подхода модельно-информированной разработки лекарственных средств (Model - Informed Drug Development, MIDD) [25] – признанной методологии, одобренной регуляторными органами в качестве надежной основы для принятия решений в ходе клинической разработки. Применение MBMA позволяет проводить оценку эффекта лечения и профиля безопасности терапий, находящихся в разработке, проводить рациональный выбор дозовых режимов, а также оптимизировать протоколы будущих исследований, снижая затраты и повышая статистическую мощность испытаний.

Модельно-ориентированный мета-анализ основывается на методологии разработки моделей нелинейных смешанных эффектов (Nonlinear Mixed - Effects Models, NLME), представляющие собой иерархические модели, объединяющие структурный уровень описания динамики ответа, статистическую модель межисследовательской вариабельности. Ниже поэтапно изложена формализация и разработка моделей данного типа.

Таким образом, методология модельно-ориентированного мета-анализа представляет собой мощный и многофункциональный инструмент для

количественной интеграции разнородных данных клинических исследований, обеспечивая научно обоснованную платформу для сравнения терапевтической эффективности, планирования разработки и последующего внедрения новых лекарственных средств.

2.4.1 Структурная модель

Пусть y_{ij} – агрегированный ответ в i -ом исследовании в j -ой группе k -го типа ответа в момент времени t (например, средний индекс SLEDAI на 24 неделе), тогда структурная модель может быть записана как:

$$y_{ijk} = f(t_{ij}, \theta_{ijk}) + \varepsilon_{ijk}, \quad (2.1)$$

где $f(t_{ij}, \theta_i)$ - функция временного отклика (например, линейная, экспоненциальная или модель Emax);

θ_i - вектор параметров модели для i -го исследования;

ε_{ijk} – размер остаточной ошибки, зависящей от размера выборки i -го исследования или размера стандартной ошибки.

В качестве функции $f(t_{ij}, \theta_i)$ могут применяться следующие типы моделей:

– линейная модель:

$$f(t) = \beta_0 + \beta_1 t; \quad (2.2)$$

– экспоненциальная модель:

$$f(t) = E_{max}(1 - e^{-kt}); \quad (2.3)$$

– модель максимального эффекта (Emax):

$$f(t) = E_0 + \frac{E_{max} \cdot t}{t + ET_{50}}, \quad (2.4)$$

где E_{max} – размер максимального эффекта;

ET_{50} – время достижения половины максимального эффекта;

E_0 – значение эффекта в начальный момент времени.

2.4.2 Статистическая модель

Для учёта гетерогенности между РКИ параметры модели для каждого i -го исследования j -ой группы k -го типа ответа моделируются с учетом случайных эффектов, учитывающих межисследовательскую вариабельность:

$$\theta_{ijk} = \theta_k + \eta_{ik}, \eta_{ik} \sim \mathcal{N}(0, \omega_k^2), \quad (2.5)$$

где θ_k – популяционное значение k -го параметра по всем исследованиям;

η_{ik} – случайное отклонение параметра для i -го исследования, отражающее межисследовательскую вариабельность;

ω_k^2 – дисперсия случайного эффекта для параметра θ_k .

В зависимости от ожидаемого диапазона и природы k -го параметра могут применяться различные методы трансформации и типы распределений параметров в зависимости от их диапазонов значений:

– нормальное распределение:

$$\theta_i = \theta_{\text{pop}} + \eta_i, \eta_i \sim \mathcal{N}(0, \omega^2); \quad (2.6)$$

– логнормальное распределение:

$$\theta_i = \theta_{\text{pop}} \cdot \exp(\eta_i), \eta_i \sim \mathcal{N}(0, \omega^2); \quad (2.7)$$

– логит-нормальное распределение на интервале $[l, u]$:

$$\theta_i = \frac{u \cdot \theta_{\text{pop}} \cdot \exp(\eta_i) + l}{1 + \theta_{\text{pop}} \cdot \exp(\eta_i)}, \eta_i \sim \mathcal{N}(0, \omega^2). \quad (2.8)$$

Модель остаточной ошибки может быть выражена через аддитивную, пропорциональную или комбинированную модели:

– аддитивная:

$$\varepsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{ij}^2), \sigma_{ij} = \text{SD}_{ij}; \quad (2.9)$$

– пропорциональная:

$$\varepsilon_{ij} \sim \mathcal{N}\left(0, \left(\sigma \cdot f(t_{ij}, \theta_i)\right)^2\right); \quad (2.10)$$

– комбинированная:

$$\varepsilon_{ij} \sim \mathcal{N}\left(0, \sigma_{\text{add}}^2 + \left(\sigma_{\text{prop}} \cdot f(t_{ij}, \theta_i)\right)^2\right). \quad (2.11)$$

Выбор модели остаточной ошибки основывается на диагностике модели по критерию Акаике (AIC) и анализе диагностических графиков.

2.4.3 Модель модификаторов эффекта

Модификаторы эффекта (например, тип терапии, популяционные характеристики пациентов) вводятся через аддитивные зависимости, что позволяет оценить их влияние на параметры отклика и объяснить часть межисследовательской вариабельности:

– для категориальных модификаторов эффекта (пол, раса, терапия):

$$\theta_{ik} = \theta_k + \beta_1 \cdot X_{i1} + \dots + \beta_n \cdot X_{in} + \eta_i \quad (2.12)$$

– для численных модификаторов эффекта (возраст, длительность заболевания):

$$\theta_{ik} = \theta_k \cdot \left(\frac{\text{CONT}_i}{\text{CONT}_{\text{median}}} \right)^{\beta_{\text{cont}}} \quad (2.13)$$

2.3.4 Статистическая оценка соответствия модели наблюдаемым данным

Для оценки качества описательной способности модели используются следующие диагностические критерии функции правдоподобия (2.14), критерий Акаике (2.15), Байесовский критерий (2.16).

1. Функция правдоподобия (-2 Logarithm of the Likelihood function, -2LL):

$$-2LL(\theta) = m \cdot \log(2\pi) + \sum_{j=1}^m \left(\frac{(Y_j^{\text{obs}} - f(X_j, \theta))^2}{\text{VAR}_j} + \log(\text{VAR}_j) \right), \quad (2.14)$$

где $-2LL(\theta)$ – удвоенный отрицательный логарифм функции правдоподобия;
 m - число наблюдений;

Y_j^{obs} - наблюдаемое значение в момент времени j ;

$f(X_j, \theta)$ - предсказанное моделью значение;

VAR_j - дисперсия наблюдения j .

2. Информационный критерий Акаике (Akaike Information Criteria):

$$AIC = -2LL + 2 \cdot P, \quad (2.15),$$

где P – количество параметров модели.

3. Байесовский информационный критерий (Bayes Information Criteria, BIC):

$$BIC = -2LL + P \cdot \log(M), \quad (2.16)$$

где M – количество наблюдений в базе данных.

2.4.5 Оценка идентифицируемости параметров модели

После построения модели необходимо оценить достоверность полученных параметров путем вычисления стандартных ошибок, доверительных интервалов, коэффициентов вариации и относительной стандартной ошибки. В совокупности эти метрики позволяют сделать выводы о практической идентифицируемости параметров, то есть возможности достоверно оценить параметры на основе имеющихся данных. Наиболее распространёнными методами являются оценка параметров через матрицу Фишера, бутстрэп-репликации и анализ функции правдоподобия.

Матрица Фишера (2.17 – 2.18) позволяет аппроксимировать ковариационную матрицу оценок параметров на основе второй производной логарифма функции правдоподобия. Это обеспечивает вычисление стандартных ошибок и доверительных интервалов, при условии соблюдения регулярности и нормальности остатков.

Метод бутстрэппинга (bootstrap) (2.23 – 2.24) основывается на многократной переоценке модели на случайных выборках из исходных данных с возвращением. Это позволяет получить эмпирическое распределение параметров и, в отличие от подхода Фишера, не требует

строгих предпосылок о нормальности распределений.

Анализ функции правдоподобия включает построение профилей правдоподобия для отдельных параметров. Это позволяет оценить идентифицируемость модели, а также определить доверительные интервалы, основанные на изменении значения логарифма правдоподобия.

Матрица Фишера (Fisher Information Matrix, FIM):

$$I(\hat{\theta}) = \frac{d^2 LL(\hat{\theta})}{d\theta^2}, \quad (2.17)$$

$$C(\hat{\theta}) = I(\hat{\theta})^{-1}, \quad (2.18)$$

где $\hat{\theta}$ – вектор оценок параметров модели;

$C(\hat{\theta})$ – ковариационная матрица параметров, диагональные элементы содержат дисперсии параметров, а недиагональные – ковариации между ними.

Стандартная ошибка (SE):

$$SE(\hat{\theta}_k) = \sqrt{[C(\hat{\theta})]_{kk}} = \frac{1}{\sqrt{\text{diag}(I(\hat{\theta}))}}, \quad (2.19)$$

Доверительный интервал (CI):

$$CI(\hat{\theta}_k) = \hat{\theta}_k \pm t_{1-\alpha/2} \cdot SE(\hat{\theta}_k), \quad (2.20)$$

где $t_{1-\alpha/2}$ – квантиль распределения Стьюдента с соответствующим числом степеней свободы.

Относительная стандартная ошибка (RSE, %):

$$RSE(\hat{\theta}) = \frac{SE(\hat{\theta})}{\hat{\theta}} \cdot 100\%, \quad (2.21)$$

где $\hat{\theta}$ – оценка параметра.

Критерии оценки:

– $RSE < 50\%$ - параметр идентифицируем;

– $RSE \geq 50\%$ - параметр слабо идентифицируем или

неидентифицируем.

Коэффициент вариации случайного эффекта (CV, %):

$$CV\% = \frac{\sqrt{\omega^2}}{\theta} \cdot 100, \quad (2.22)$$

где ω^2 – дисперсия случайного эффекта,

θ – популяционное значение параметра.

Критерии оценки:

– $CV < 50\%$ - параметр идентифицируем;

– $CV \geq 50\%$ - параметр слабо идентифицируем или

неидентифицируем.

Метод бутстрэппинга (bootstrap):

Пусть имеется выборка наблюдений:

$$\mathcal{D} = \{y_1, y_2, \dots, y_n\}$$

Для оценки неопределённости параметра модели θ с использованием метода бутстрэппинга необходимо выполнить следующие шаги:

1. Провести B повторных выборок из исходной выборки \mathcal{D} с возвращением:

$$\mathcal{D}_b^* = \{y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*\}, b = 1, \dots$$

2. Для каждой бутстрэп-выборки \mathcal{D}_b^* оценить параметры $\hat{\theta}^{(b)}$.

3. Получить эмпирическое распределение оценок параметра:

$$\{\hat{\theta}^{(1)}, \hat{\theta}^{(2)}, \dots, \hat{\theta}^{(B)}\}.$$

4. Рассчитать стандартную ошибку параметра $\hat{\theta}$:

$$SE_{\text{bootstrap}}(\hat{\theta}) = \sqrt{\frac{1}{B-1} \sum_{b=1}^B (\hat{\theta}^{(b)} - \bar{\theta})^2}, \quad (2.23)$$

$$\bar{\theta} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \hat{\theta}^{(b)}. \quad (2.24)$$

5. Доверительный интервал:

$$\left[\hat{\theta}_{\alpha/2}^{\text{perc}}, \hat{\theta}_{1-\alpha/2}^{\text{perc}} \right]$$

2.4.6 Графическая диагностика модели

Для оценки корректности построенной модели и проверки её соответствия наблюдаемым данным использовались графические методы диагностики, широко применяемые в популяционном нелинейном моделировании. Данные методы позволяют выявить структурные недостатки модели, оценить качество предсказаний и обоснованность статистических допущений.

Одним из ключевых инструментов диагностики моделей является анализ графиков зависимости наблюдаемых значений от предсказанных (Observed vs. Predicted). Данный тип графиков позволяет выявить систематические смещения модели, оценить степень соответствия между расчетными и эмпирическими. Идеально подобранная модель демонстрирует концентрацию точек вдоль диагональной прямой $y = x$, соответствующей равенству наблюдаемого и предсказанного значения.

Для изучения свойств остаточных ошибок применяет анализ графиков зависимости стандартных остатков (CWRES или NPDE) от времени наблюдения и от предсказанных значений. Эти графики позволяют выявить наличие непостоянства дисперсии ошибок, автокорреляции или систематических трендов, указывающих на недоучет важных факторов модели. Стандартизованные остатки, такие как Conditional Weighted Residuals (CWRES) или Normalized Prediction Distribution Errors (NPDE), применяются для сравнения с теоретическим нормальным распределением и повышают чувствительность и качество диагностики.

Особое значение имеет анализ модели методом визуальной предиктивной проверки (Visual Predictive Check, VPC), основанном на симуляциях по оцененным параметрам модели. В рамках VPC вычисляются доверительные интервалы для предсказанных квартилей (медиана и границы 5–95% квартилей), которые затем сравниваются с соответствующими эмпирическими квартилями наблюдаемых данных. Совпадение наблюдаемых

и предсказанных квартилей указывает на высокое качество описательной способности модели.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Систематический обзор литературы

В результате систематического обзора литературы было отобрано 60 рандомизированных клинических исследований (168 групп лечения: 49 групп плацебо, 94 группы таргетных терапий, 25 рук системных терапий, всего 18846 пациентов в группах плацебо и таргетных терапий), включая 18 испытаний по волчаночного нефриту и 1 испытание по красной кожной волчанке. В общей сложности были получены данные по 24 таргетным терапиям и 6 системным терапиям. Стратегии поиска представлены в Приложении А. Дата поиска: 10.06.2024. Процесс отбора публикаций отображен на диаграмме PRISMA на рисунке 3.1.

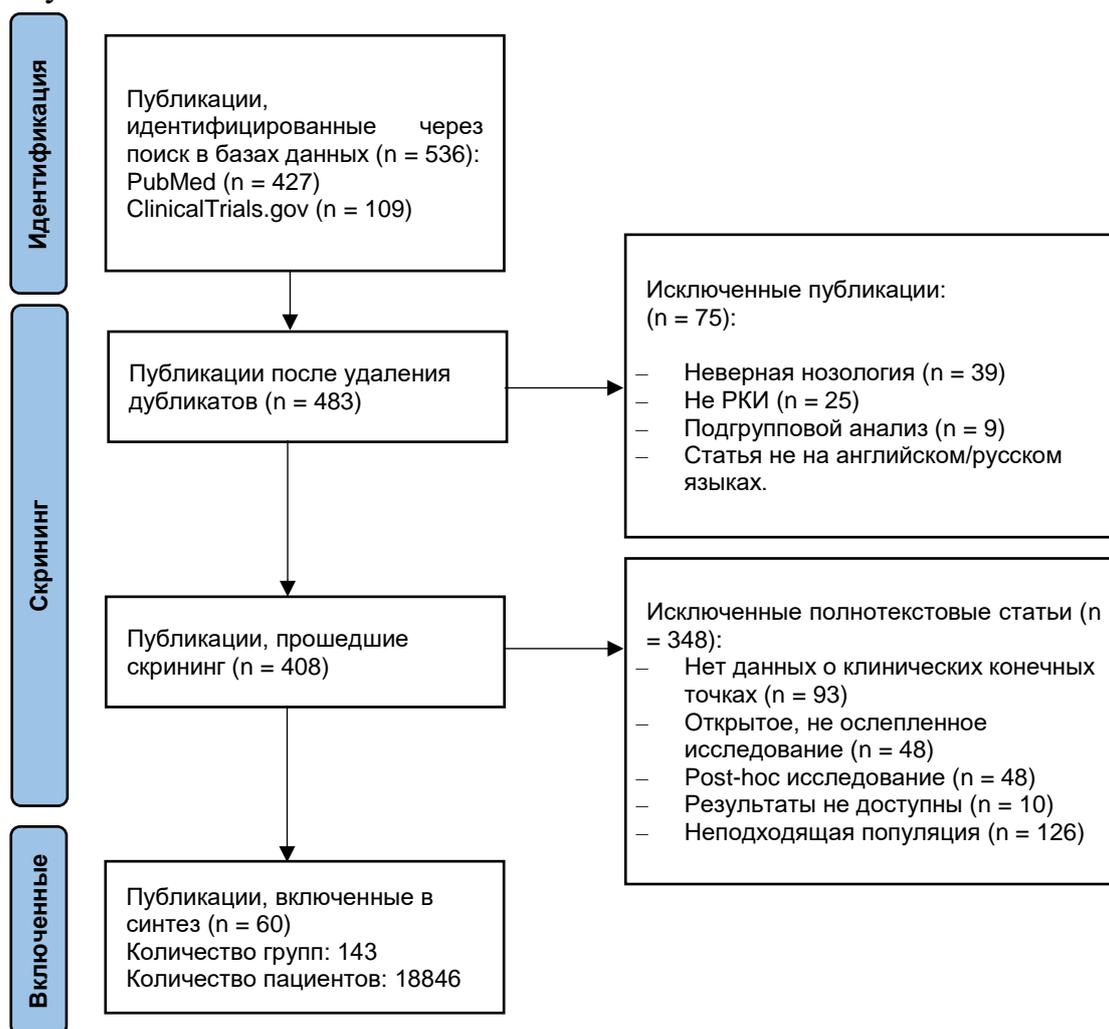


Рисунок 3.1 – Диаграмма отбора публикаций PRISMA

3.2 База данных исследований

Сформирована единая структурная база данных по РКИ, отобранным в результате систематического обзора литературы. База данных представляет собой xlsx-файл, структура файла представлена на рисунке 3.2. Перечень включенных в мета-анализ групп терапий представлен в приложении Б.

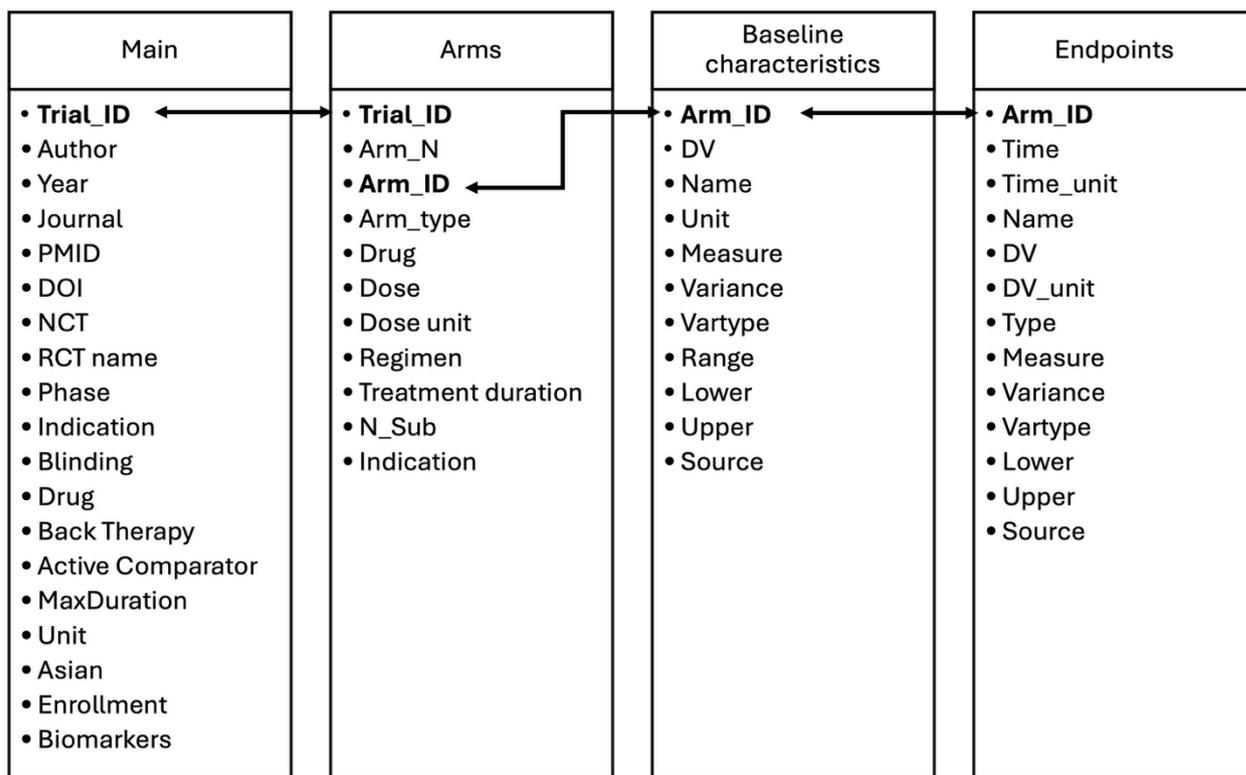


Рисунок 3.2 – Структура базы данных

Структура базы данных включает в себя:

Таблица «main» - информация об исследованиях. Каждая строка соответствует одному уникальному РКИ с идентификатором «Trial_ID». Каждая колонка содержит информацию о публикации (автор, год публикации, наименование журнала), идентификаторах публикации (PMID, NCT, DOI), показание (СКВ, ВН, ККВ), характеристиках исследования (наименование РКИ, фаза исследования, исследуемый препарат, препарат сравнения, вид ослепления, длительность исследования, флаг включения пациентов азиатской расы, количество пациентов, исследуемые биомаркеры).

Таблица «Arms» - информация о группах лечения и сравнения

исследования. Каждая строка соответствует одно группе (руке) исследования. Каждая колонка содержит информацию о типе терапии (плацебо, лечение), доза и единицы измерения дозы, режим введения препарата, длительность терапии, количество пациентов в группе, показание (СКВ, ВН, ККВ).

Таблица «Baseline characteristics» - описание исходных характеристик пациентов в каждой руке исследования. Каждая строка содержит характеристику, измеренную в определённой группе (Arm_ID). Каждая колонка содержит информацию о наименовании характеристики (возраст, пол, индекс массы тела и др.), единицы измерения, тип оцененного значения (среднее, медиана, абсолютный показатель), тип и значение статистической дисперсии, диапазон значений, источник данных.

Таблица «Endpoints» – данные по клиническим конечным точкам. Каждая строка соответствует результату наблюдения в определённой группе (Arm_ID) на определённой временной точке. Каждая колонка содержит информацию о наименовании клинической конечной точки (SRI, BICLA и др.), величине ответа (доля ответивших пациентов, среднее значение индекса и др.), тип оцененного значения, тип и значение статистической дисперсии, диапазон значений, источник данных.

Сформирован скрипт на языке R для приведения значений исходных характеристик пациентов и данных по клиническим конечным точкам к единой величине ответа (среднему значению) и единому типу ошибки (стандартному отклонению), единой единице измерения временных точек (недели) а также заполнению пропущенных значений по величине медианы (при условии, что доля пропущенных значений не более 50%). Формулы приведения:

- приведение медианы к среднему:

$$\text{mean} \approx \frac{\text{median} + Q_1 + Q_3}{3}, \quad (3.1)$$

где Q_1, Q_3 – квартили распределения;

- приведение 95% доверительного интервала (95CI) к стандартному

отклонению:

$$\text{mean} \pm 1.95 \cdot \frac{SD}{\sqrt{n}} \Rightarrow SD = \frac{\sqrt{n} \cdot (CI_{\text{upper}} - CI_{\text{lower}})}{2 \cdot 1.95}; \quad (3.2)$$

– приведение стандартной ошибки (SE) к стандартному отклонению (SD):

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}} \Rightarrow SD = SE \cdot \sqrt{n}; \quad (3.3)$$

– приведение межквартильного размаха (IQR), и медианное абсолютное отклонение (MAD) к стандартному отклонению:

$$IQR = Q_3 - Q_1 \Rightarrow SD \approx \frac{Q_3 - Q_1}{1.35}; \quad (3.4)$$

$$SD \approx 1.25 \cdot MAD. \quad (3.5)$$

3.3 Разведочный анализ данных

С целью подготовки к разработке модели мета-анализа проведен разведочный анализ данных. Результаты анализа позволили определить наиболее часто представленные переменные, включая исходные характеристики пациентов (доля пациентов женского пола, возраст, принадлежность расе, длительность заболевания, активность заболевания по шкале индекса SLEDAI-2K), так и ключевые конечные точки (SRI-4/5/6/7/8/9, BICLA, CRR), а также оценить их взаимосвязи. Данные результаты легли в основу формирования модели и выбора модификаторов эффекта. Гистограммы распределения характеристик пациентов представлены на рисунках 3.2 – 3.6. Матрицы корреляций представлены на рисунках 3.7 – 3.8.

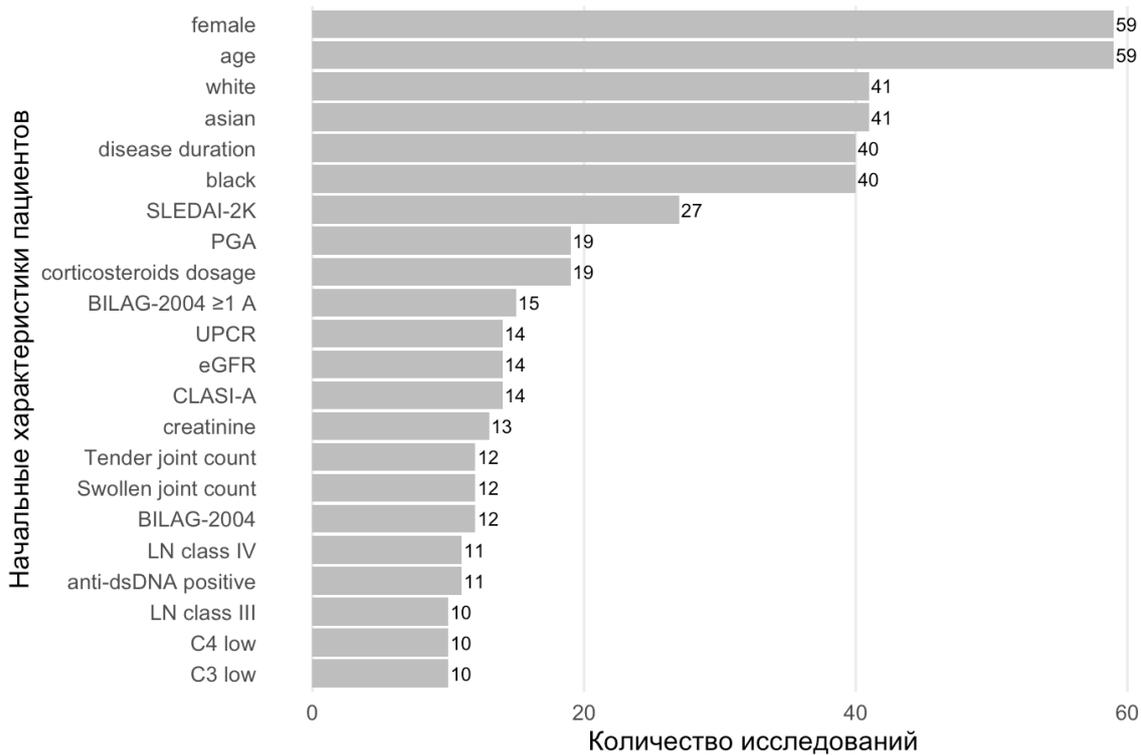


Рисунок 3.3 – Гистограмма распределения исходных характеристик пациентов

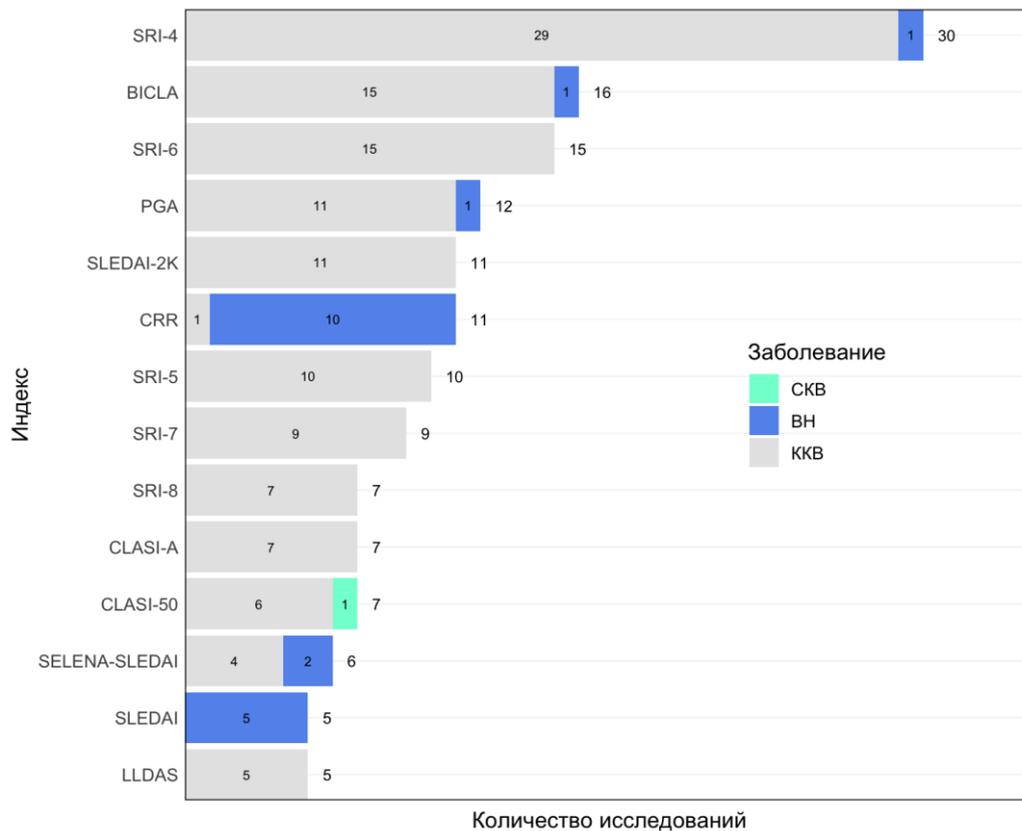
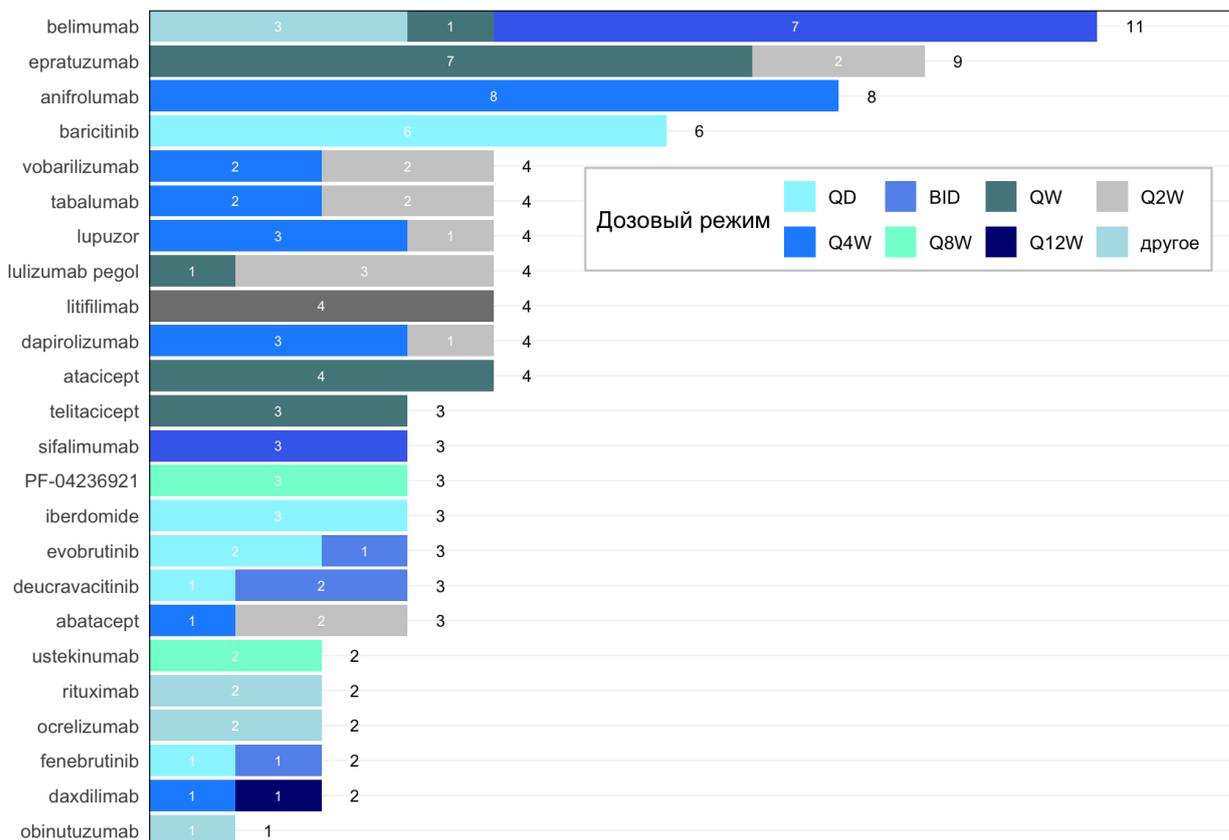


Рисунок 3.4 – Гистограмма распределения индексов активности заболевания



Количество групп исследований

Рисунок 3.4 – Гистограмма распределения групп терапии и дозовых режимов

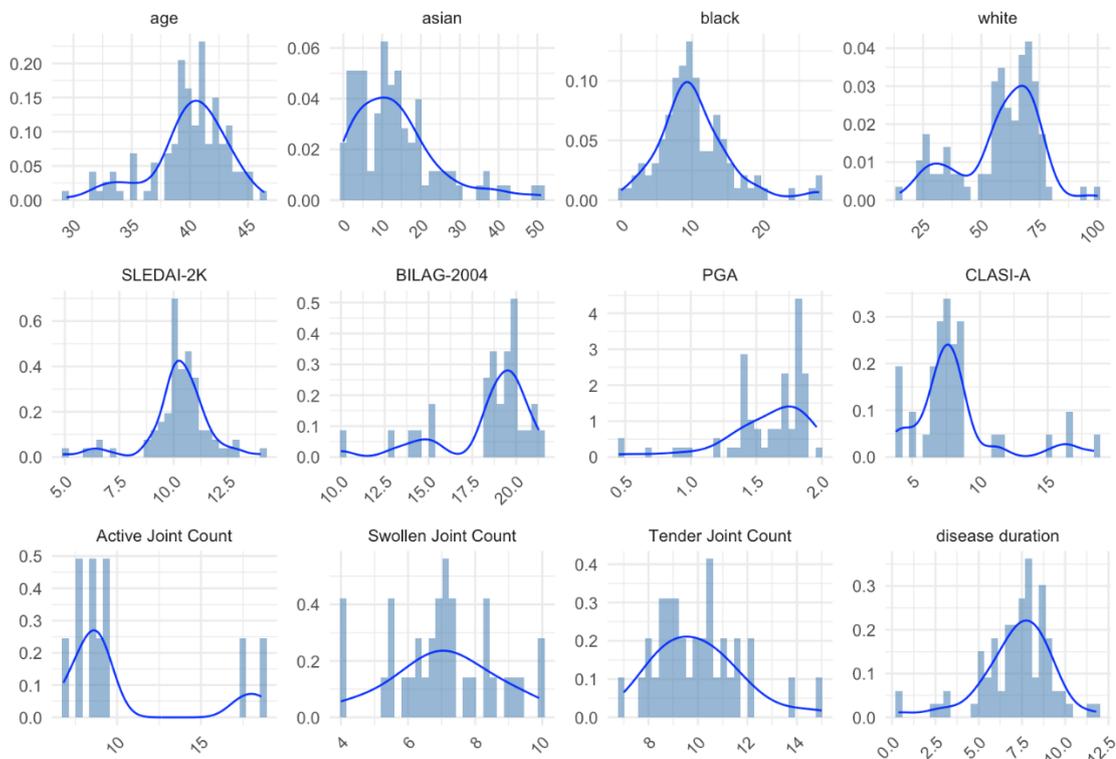


Рисунок 3.5 – Гистограмма распределения исходных характеристик пациентов

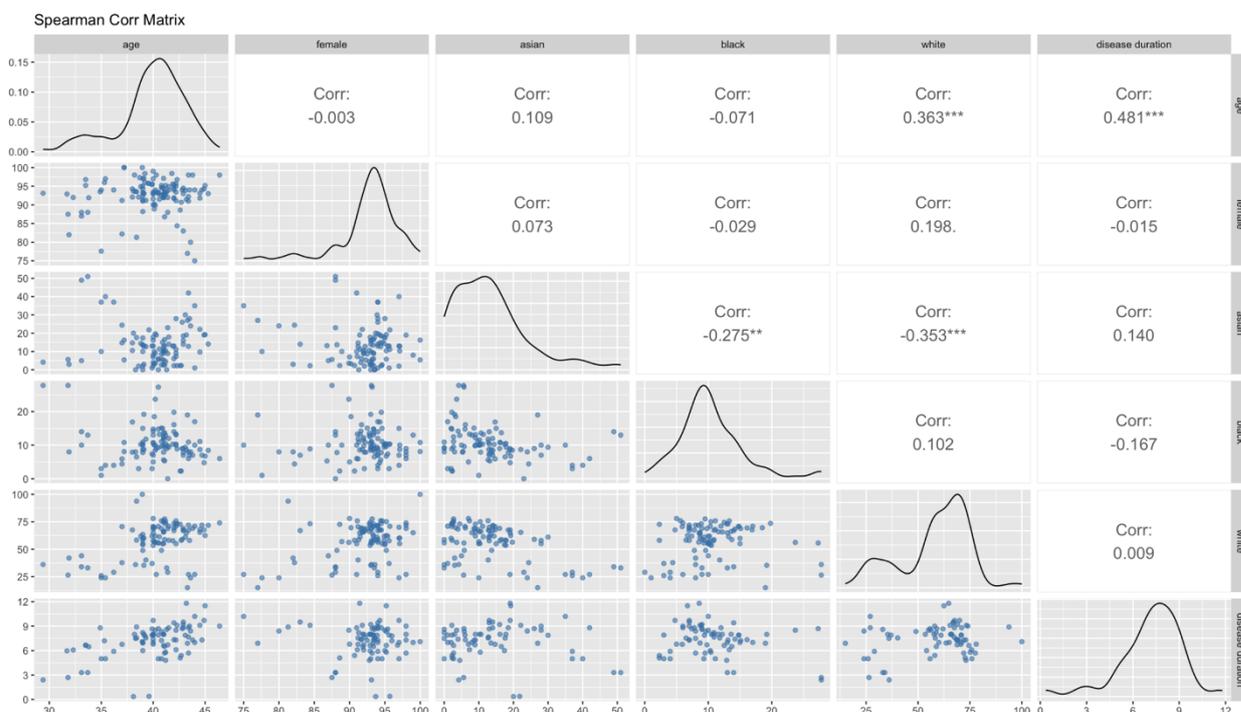


Рисунок 3.6– Матрица корреляций Спирмена исходных характеристик пациентов

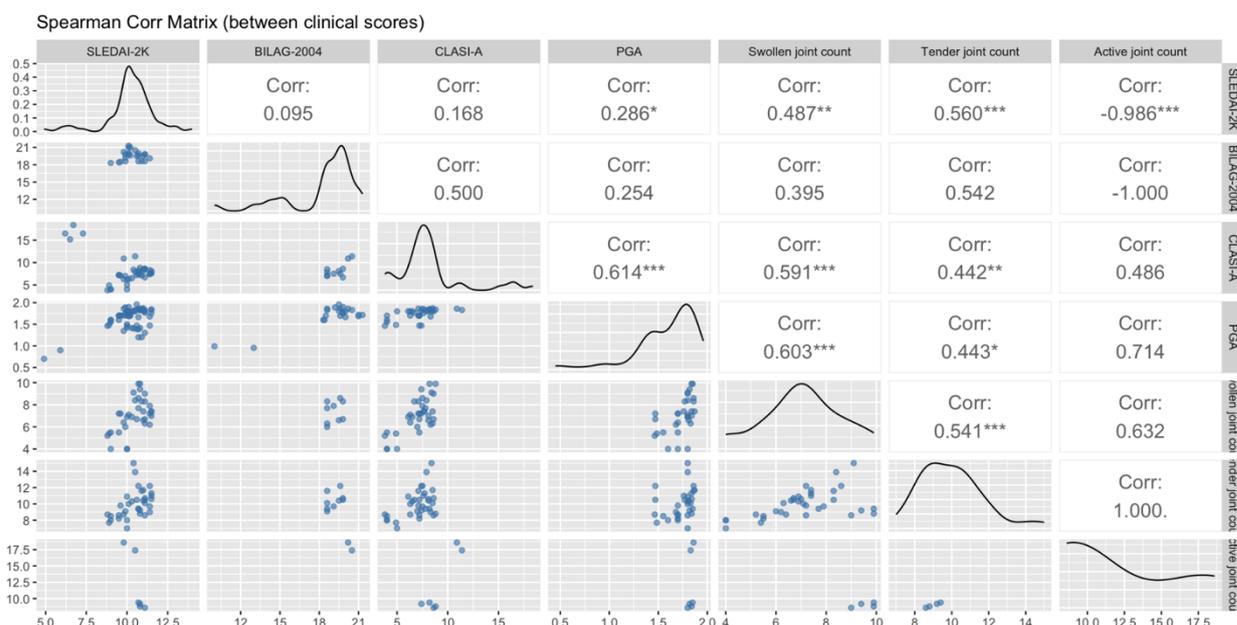


Рисунок 3.7 – Матрица корреляций Спирмена индексов активности заболевания

3.4 Модельно-ориентированный мета-анализ

Разработка модели мета-анализ проводилась поэтапно, в соответствии с общими принципами построения иерархических нелинейных популяционных моделей. Целью моделирования являлось построение популяционной модели для оценки временной динамики вероятности

достижения ответа по клиническим конечным точка – индексам активности заболевания СКВ и ее осложнений (SRI-4/5/6/7/8/9, BICLA и CRR). Все расчёты выполнялись в среде Monolix (версия 2023R1), с применением метода максимального апостериорного правдоподобия (SAEM) в сочетании с стохастическим алгоритмом ожидания.

3.4.1 Построение структурной модели

Для описания временной динамики вероятности достижения клинического ответа по шкалам индексов эффективности терапий, выбранных в рамках разведочного анализа данных, выбрана структурная нелинейная модель типа Emax, широко используемая в фармакометрическом моделировании. Структура модели была выбрана на основании моделирования данных плацебо-групп, что позволило обособленно оценить естественную динамику ответа без влияния эффекта лечения.

Пусть:

i – индекс РКИ;

j – индекс группы лечения\сравнения;

$k \in \{ 1, 2, 3 \}$ – индекс клинической конечной точки (1 = SRI, 2 = BICLA, 3 = CRR);

t – момент времени (в неделях);

N_i – количество пациентов в группе;

Y_{ijk} – предсказанная доля пациентов, ответивших на индекс клинической конечной точки;

K - поправочный коэффициент на уровни индекса SRI-n ($n = 5,6,7,8,9$), тогда динамика ответа на индекс клинической конечной точки Y_{ijk} выражается как:

$$Y_{ijk}(t) = \frac{E_{\max_{ik}} \cdot t}{ET_{50} + t}, \quad (3.6)$$

$$E_{\max_{ik}} = \text{logit}^{-1}(tE_{\max_{w_{ik}}}) = \frac{1}{1 + \exp(-tE_{\max_{w_{ik}}})}, \quad (3.7)$$

$$tE_{\max_{w_{ik}}} = (tE_{\max_{ik}} - K) \cdot \exp\left(\frac{\text{weight}_{ij}}{N_i}\right), \quad (3.8)$$

$$tE_{\max_{ik}} = \text{logit}(E_{\max_{ik}}) = \ln\left(\frac{E_{\max_{ik}}}{1 - E_{\max_{ik}}}\right), E_{\max_{ik}} \in (0,1) \quad (3.9)$$

$$K = k_5 c_5 + k_6 c_6 + k_7 c_7 + k_8 c_8 + k_9 c_9, \quad (3.10)$$

$$c_m = \begin{cases} 1, & \text{если } m = n \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (3.11)$$

3.4.2 Построение статистической модели

В ходе сравнения моделей остаточной ошибки была выбрана аддитивная модель остаточной ошибки как наилучшая по критерию Акаике и критерию идентифицируемости параметров $RSE > 50\%$:

$$\log\left(\frac{y_{ij1}^{obs} + 10}{4 - y_{ij1}^{obs}}\right) = \log\left(\frac{Y_{ij1} + 10}{4 - Y_{ij1}}\right) + \varepsilon_{ij1}^{obs}, \quad (3.12)$$

$$\log(y_{ij2}^{obs}) = \log(Y_{ij2}) + \varepsilon_{ij2}^{obs}, \quad (3.13)$$

$$\log\left(\frac{y_{ij3}^{obs} + 10}{4 - y_{ij3}^{obs}}\right) = \log\left(\frac{Y_{ij3} + 10}{4 - Y_{ij3}}\right) + \varepsilon_{ij3}^{obs}, \quad (3.14)$$

$$\varepsilon_{ijk}^{obs} = a_k \cdot \varepsilon_{ijk}, \quad (3.15)$$

$$\varepsilon_{ijk}^{obs} \sim \mathcal{N}(0, a_k^2), \varepsilon_{ijk} \sim \mathcal{N}(0,1). \quad (3.16)$$

В ходе разработки модели рассматривались различные комбинации параметров, на которые в свою очередь накладывались случайные эффекты. В ходе анализа, результаты которого представлены в таблице 3.1, была выбрана следующая модель случайных эффектов:

$$\log\left(\frac{E_{\max,i1}}{1 - E_{\max,i1}}\right) = \log\left(\frac{E_{\max,1}^{\text{pop}}}{1 - E_{\max,1}^{\text{pop}}}\right) + \eta_{i1}, \quad \eta_{i1} \sim \mathcal{N}(0, \omega_1^2), \quad (3.17)$$

$$\log\left(\frac{E_{\max,i2}}{1 - E_{\max,i2}}\right) = \log\left(\frac{E_{\max,2}^{\text{pop}}}{1 - E_{\max,2}^{\text{pop}}}\right) + \eta_{i2}, \quad \eta_{i2} \sim \mathcal{N}(0, \omega_2^2), \quad (3.18)$$

$$\log\left(\frac{E_{\max,i3}}{1 - E_{\max,i3}}\right) = \log\left(\frac{E_{\max,3}^{\text{pop}}}{1 - E_{\max,3}^{\text{pop}}}\right), \quad (3.19)$$

$$\text{weight}_{ij} \sim \text{weight}^{\text{pop}} + \eta_{\text{weight},ij}, \quad (3.20)$$

$$\eta_{\text{weight},ij} \sim \mathcal{N}(0, \omega_{\text{weight},ij}^2). \quad (3.21)$$

Таблица 3.1 – Сводка статистических моделей, RE - random effect (случайный эффект)

		SRI	BICLA	CRR			
	№	E _{max_1}	E _{max_2}	E _{max_3}	weight	AIC	OFV
RE	1				+	96,06	70,06
	2	+			+	87,26	59,26
	3		+		+	91,95	63,95
	4			+	+	104,57	76,57
	5	+	+	+	+	80,47	48,47
	6	+	+		+	42,96	12,96
	7		+	+	+	98,19	68,19
	8	+		+	+	56,52	26,52

Параметры лучшей модели №6 представлены в таблице 3.2:

Таблица 3.2 – Параметры лучшей статистической модели №6

Parameter	Value	Stoch. Approx.				Cond. Mode
		S.E.	R.S.E.(%)	P2.5	P97.5	Shrinkage (%)
Fixed Effects						
E _{max_FE_3_pop}	0.26	0.034	12.76	0.2	0.34	NaN
E _{max_FE_2_pop}	0.47	0.024	5.07	0.42	0.52	69.05
E _{max_FE_1_pop}	0.54	0.014	2.54	0.51	0.56	33.9
weight _{pop}	0					72.04
ET50 _{pop}	8.02	0.54	6.76	7.02	9.15	NaN
c5 _{pop}	0.62	0.093	15	0.46	0.82	NaN
c6 _{pop}	0.78	0.08	10.23	0.64	0.95	NaN
c7 _{pop}	1.3	0.097	7.5	1.12	1.5	NaN
c8 _{pop}	1.48	0.14	9.19	1.24	1.77	NaN
c9 _{pop}	1.86	0.3	16.08	1.36	2.53	NaN
Standard Deviation of the Random Effects						
	Value	C.V.(%)				
omega_E _{max_FE_2}	0.3	15.79	0.17	54.39	0.12	0.75

Окончание таблицы 3.2

omega_Emax_FE_1	0.24	11.12	0.044	17.95	0.17	0.34
omega_weight	12.89	inf	5.19	40.3	6.31	26.34
a1	0.085	0.0034		4	0.079	0.092
a2	0.19	0.02		10.27	0.16	0.23
a3	0.24	0.031		13.33	0.18	0.3

3.4.3 Анализ модификаторов эффекта

В ходе анализа взаимосвязей между потенциальными модификаторами эффекта, определенными на этапе разведочного анализа данных, была проведена оценка их влияния на межгрупповую вариабельность параметров модели. В качестве первичного критерия выбора модификаторов использовалась их статистическая значимость при поэтапном включении в модель с использованием метода шаговой (forward) селекции, а также снижение значений информационного критерия Акаике. Кроме того, учитывалась интерпретируемость параметров и клиническая обоснованность включаемых переменных.

На основании полученных результатов, параметры исходного значения индекса активности заболевания (SLEDAI-2K) и типа заболевания (индикатор СКВ/ВН/ККВ) были идентифицированы как статистически значимые модификаторы эффекта для параметра $E_{max,2}$. Указанные модификаторы были включены в окончательную модель (13) для уточнения оценки эффекта лечения с учётом клинико-демографических различий между исследованиями. Параметры модели представлены в таблице 6. Сравнение исследуемых моделей представлено в приложении В. Графики корреляций индивидуальных параметров модели и модификаторов эффекта представлены в приложении Г.

$$\log\left(\frac{E_{max,i2}}{1 - E_{max,i2}}\right) = \log\left(\frac{E_{max,2}^{pop}}{1 - E_{max,2}^{pop}}\right) + \beta_{SLEDAI-2K} \cdot \log(SLEDAI-2K_{ij}) + \beta_{IND} + \eta_{i2}, \quad (3.22)$$

$$\eta_{i2} \sim \mathcal{N}(0, \omega_2^2). \quad (3.23)$$

Таблица 3.3 – Параметры лучшей модели с включением модификаторов эффекта

Parameter	Value	Stoch. Approx.				Cond. Mode
		S.E.	R.S.E.(%)	P2.5	P97.5	Shrinkage (%)
Fixed Effects						
E _{max} _FE_3_pop	0.28	0.036	12.93	0.21	0.35	NaN
E _{max} _FE_2_pop	0.32	0.081	25.52	0.18	0.5	73.3
beta_E _{max} _FE_2_IND_SLE	0.74	0.4	54.3	-0.047	1.52	
beta_E _{max} _FE_2_logtSLEDAI_2K	-2.45	1.17	47.86	-4.74	-0.15	
E _{max} _FE_1_pop	0.53	0.013	2.43	0.51	0.56	35.92
weight_pop	0					66.15
ET50_pop	8	0.52	6.46	7.05	9.07	NaN
c5_pop	0.61	0.11	18.18	0.43	0.86	NaN
c6_pop	0.73	0.092	12.53	0.57	0.93	NaN
c7_pop	1.24	0.095	7.68	1.07	1.44	NaN
c8_pop	1.44	0.12	8.14	1.23	1.69	NaN
c9_pop	1.78	0.28	15.71	1.32	2.41	NaN
Standard Deviation of the Random Effects						
	Value	C.V. (%)				
omega_E _{max} _FE_2	0.34	22.23	0.13	39.65	0.17	0.68
omega_E _{max} _FE_1	0.23	10.8	0.04	17.14	0.17	0.32
omega_weight	19.32	inf	5.44	28.18	11.44	32.61
Error Model Parameters						
a1	0.085	0.0034	3.97	0.079	0.092	
a2	0.19	0.018	9.41	0.15	0.22	
a3	0.23	0.031	13.29	0.18	0.3	

3.4.4 Построение модели с учетом эффекта терапии

С целью количественной оценки вклада эффекта терапии по сравнению с плацебо была разработана модель, включающая параметр эффекта терапии (TRT_j):

$$Y_{ijk} = \frac{E_{\max,ik} \cdot t}{ET_{50} + t} \cdot (1 + TRT_j) \quad (3.24)$$

Для выбора наилучшего способа представления эффекта терапии были протестированы два подхода:

Модель с единым параметром эффекта терапии TRT, общим для всех

конечных точек (SRI, BICLA, CRR).

Модель с отдельными параметрами TRT_1 , TRT_2 , TRT_3 , специфичными для каждой конечной точки.

Сравнение моделей осуществлялось по информационному критерию Акаике, значению функции правдоподобия, относительной стандартной ошибке (RSE), а также на основе интерпретируемости и устойчивости параметров. В обе модели были включены фиксированные популяционные значения параметров, полученные из анализа данных групп плацебо. Результаты моделирования представлены в приложении Д. Модель с общим для всех конечных точек параметром TRT показала наилучшее соответствие данным ($AIC = 1297.84$, $OFV = 1233.84$) по сравнению с моделью с отдельными эффектами ($AIC = 1339.44$, $OFV = 1173.44$). Кроме того, модель с тремя параметрами TRT сопровождалась экстремальным ростом неопределённости оценок (высокие значения RSE).

Таким образом, модель с единым параметром TRT была выбрана в качестве итоговой. Данная модель обеспечивает устойчивость, интерпретируемость и статистически обоснованную оценку терапевтического эффекта, позволяя сравнивать эффективность различных препаратов на уровне популяции.

3.4.5 Диагностика модели

Для оценки качества описательной способности модели были применены графические и количественные методы диагностики, включая проверку соответствия предсказанных и наблюдаемых значений, анализ остатков, визуальную предсказательную проверку (Visual Predictive Check, VPC), а также графики соответствия наблюдаемых и предсказанных на уровне исследований значений.

На рисунках 3.9 – 3.15 представлена визуальная проверка аппроксимации модели по индексам SRI, BICLA, CRR для отдельных

рандомизированных клинических исследований, включающих в себя данные двух и более временных точек на отдельный индекс. Для каждой группы отображены наблюдаемые точки и соответствующие индивидуальные траектории, аппроксимированные моделью, как для групп сравнения, получавших стандарт лечения, так и для групп, получавших активную терапию. Визуальная предсказательная проверка показывает, что модель адекватно описывает временные профили доли ответивших пациентов в большинстве исследований, за исключением исследований с малым количеством наблюдений.

На графиках соответствия индивидуальных предсказаний и наблюдаемых значений (Observed vs. Individual Predictions), представленных на рисунках 3.16 – 3.18, основная масса точек сосредоточена вдоль линии $y = x$, что отражает общее соответствие модели эмпирическим данным и отсутствие выраженного систематического смещения. Это указывает на то, что модель в целом адекватно описывает динамику ответа на лечение. Однако, несмотря на удовлетворительное соответствие, на ряде графиков наблюдаются умеренные отклонения: в отдельных участках данных прослеживается неоднородность рассеивания точек, присутствуют выбросы и неидеальные линейные соотношения, что может быть связано как с вариабельностью исходных данных, так и с ограничениями самой модели, включая специфику трансформации данных (например, логарифмической) и структуру остаточной ошибки. Подобные отклонения особенно заметны в крайних значениях и могут свидетельствовать о невключении факторов, влияющих на индивидуальную динамику ответа. Тем не менее, отклонения не являются систематическими и не искажают общую тенденцию, что позволяет считать модель пригодной для популяционного анализа, но указывает на потенциал для дальнейшего уточнения, например, за счет включения дополнительных модификаторов эффектов или переопределения структуры случайных эффектов.

Для оценки предсказательной способности модели был проведён VPC

анализ, результаты анализа представлены в приложении Ж. В рамках анализа сравнивались эмпирические перцентили наблюдаемых значений с предсказанными доверительными интервалами. Как видно из графиков, большая часть эмпирических точек укладывается в 90%-й предсказательный интервал (синие полосы), а медиана также попадает в интервал предсказаний. Это подтверждает стабильную предсказательную способность модели и её применимость для экстраполяции на новые условия. Отдельные точки, выходящие за пределы доверительных интервалов (обозначены красными кругами), могут указывать на атипичные группы или индивидуальные особенности, не объясняемые моделью. Однако их число невелико, и они не оказывают значительного влияния на глобальную структуру модели.

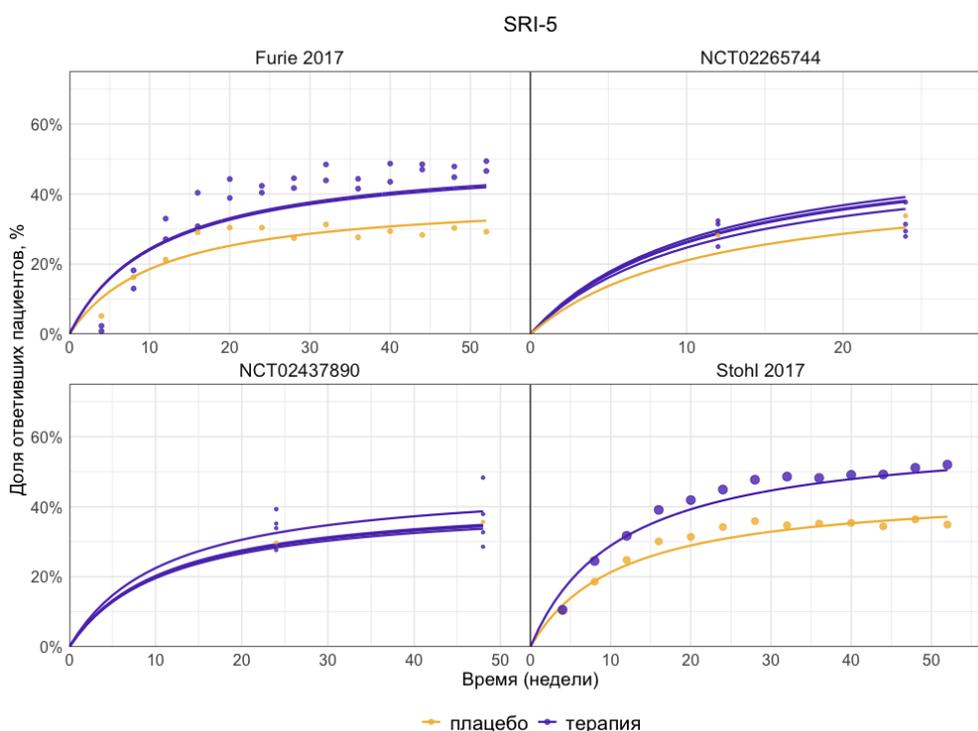


Рисунок 3.9 – Наблюдаемые и предсказанные значения для индекса SRI-5

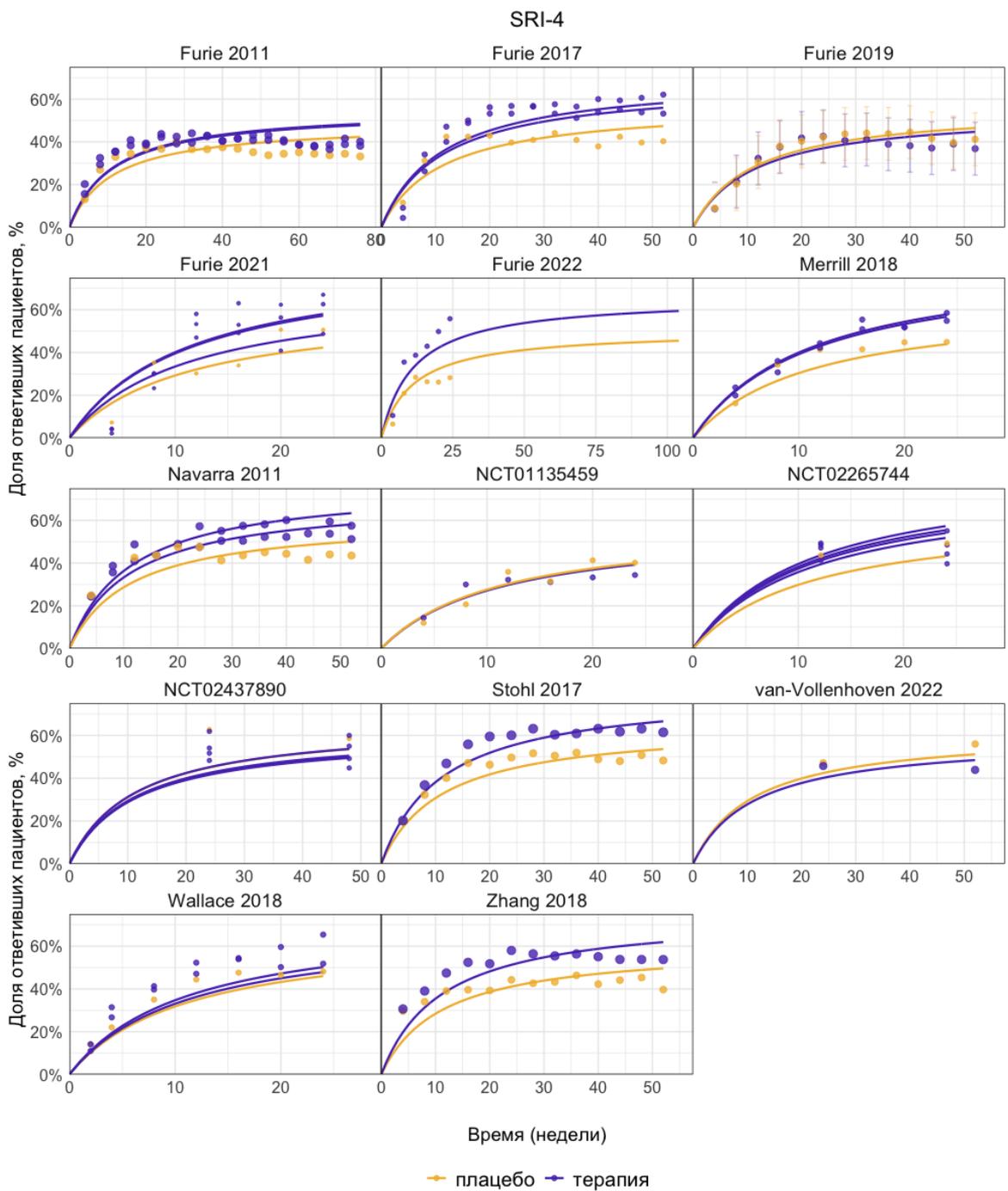


Рисунок 3.10 – Наблюдаемые и предсказанные значения для индекса SRI-4

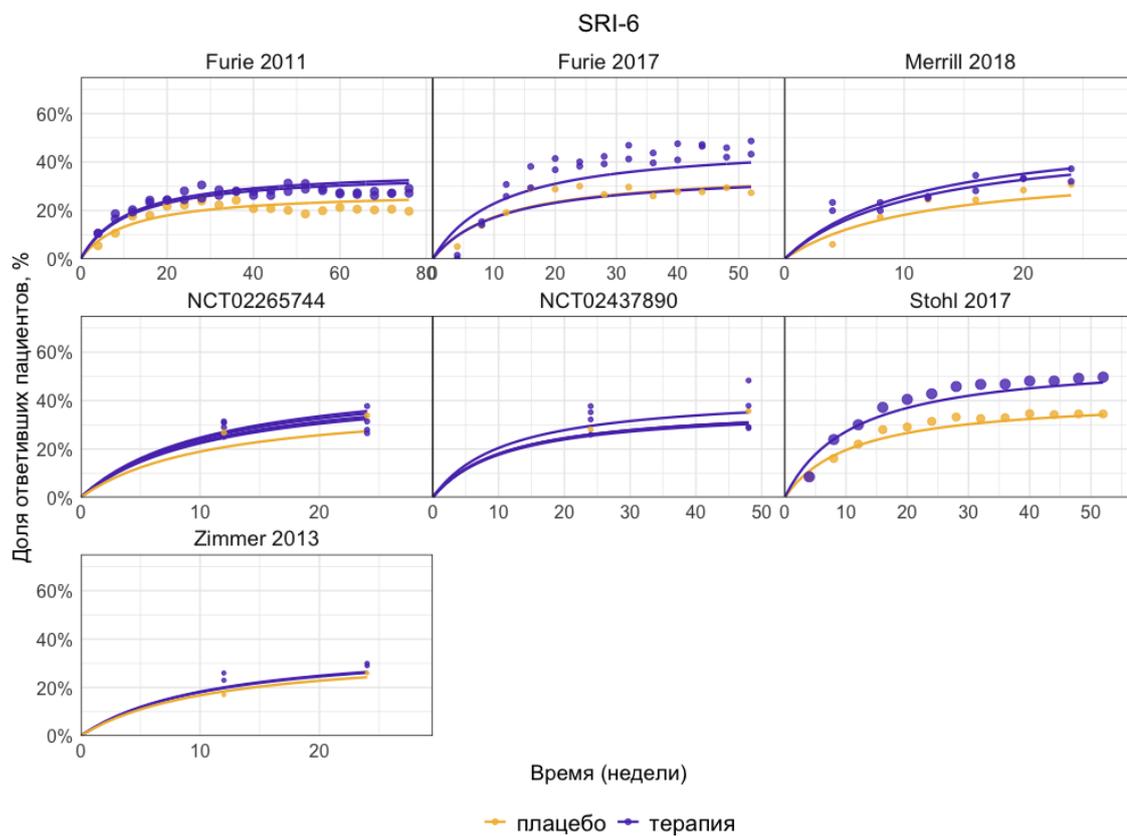


Рисунок 3.11 – Наблюдаемые и предсказанные значения для индекса SRI-6

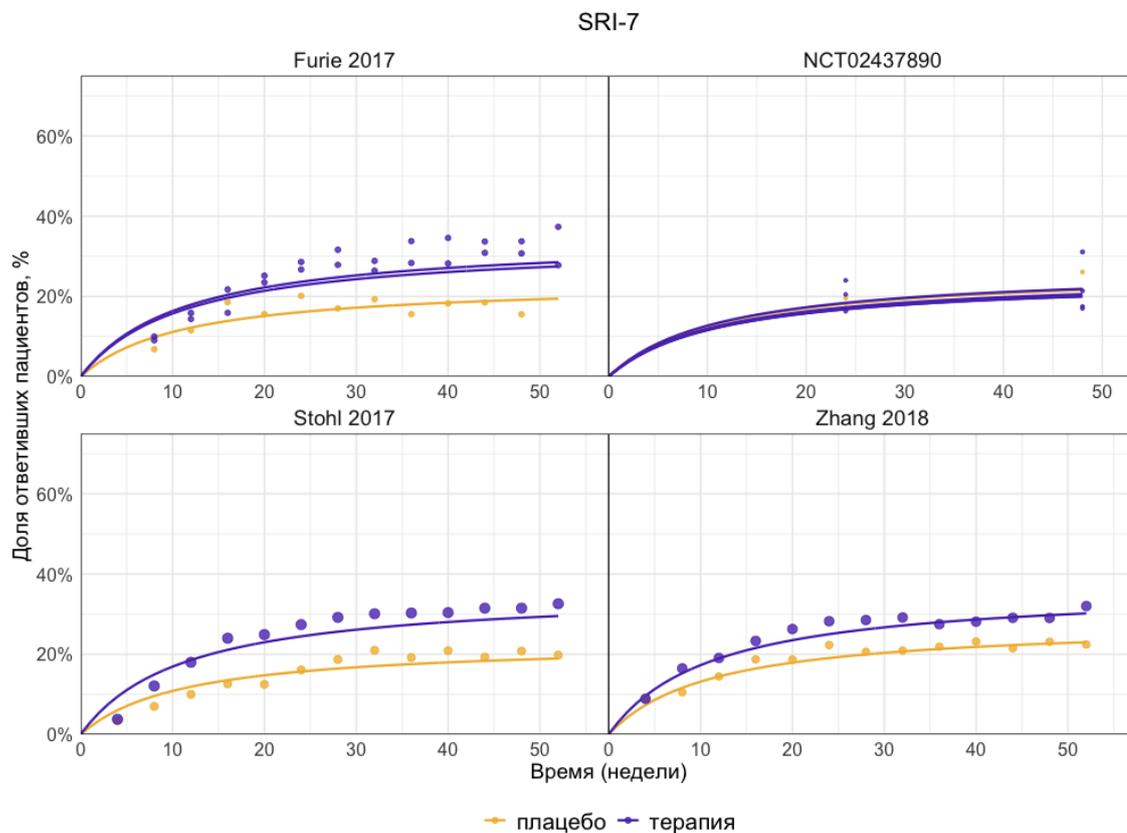


Рисунок 3.12 – Наблюдаемые и предсказанные значения для индекса SRI-7

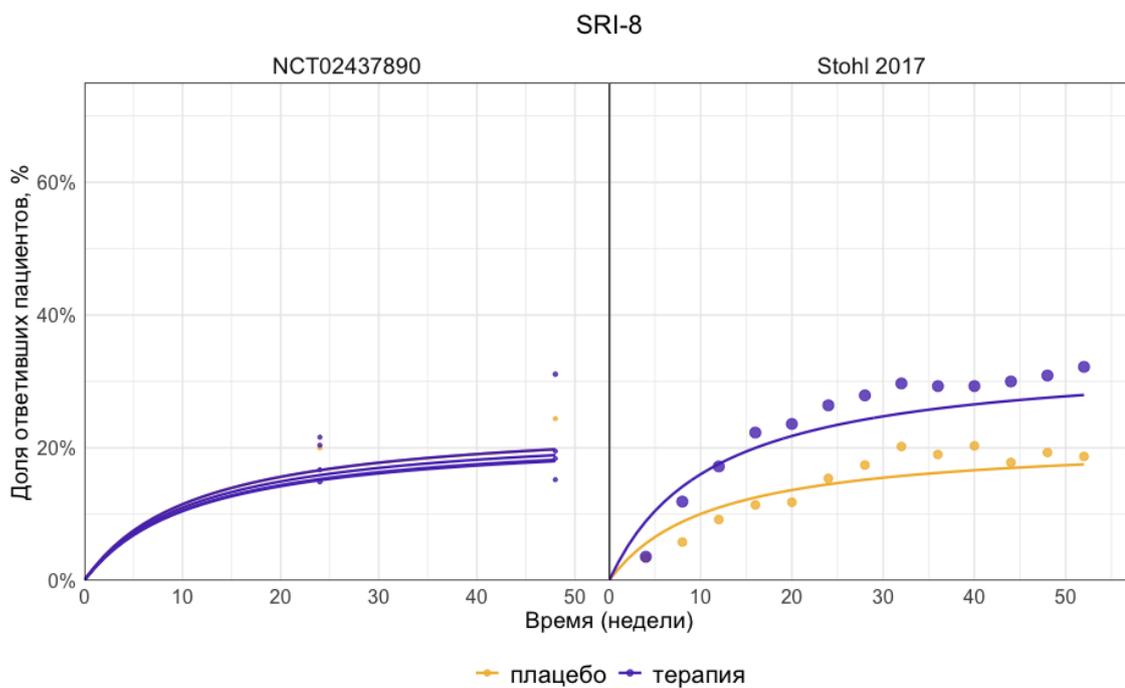


Рисунок 3.13 – Наблюдаемые и предсказанные значения для индекса SRI-8

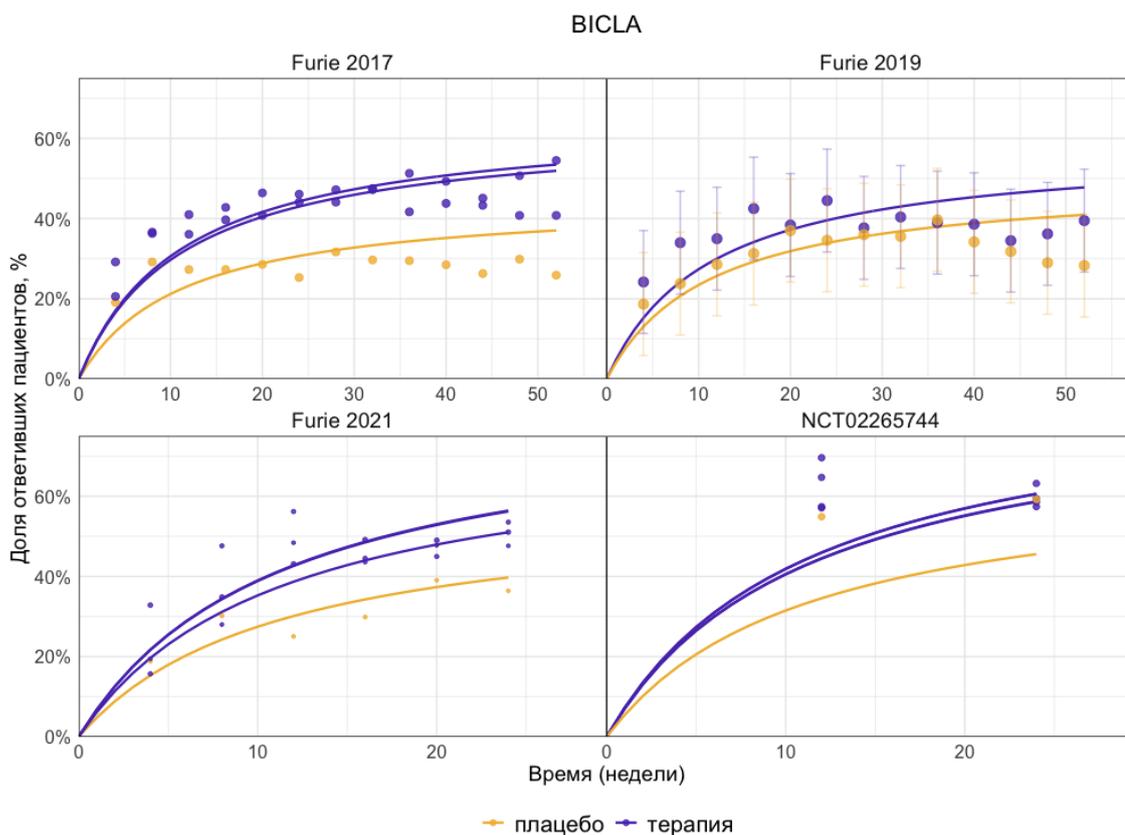


Рисунок 3.14 – Наблюдаемые и предсказанные значения для индекса BICLA

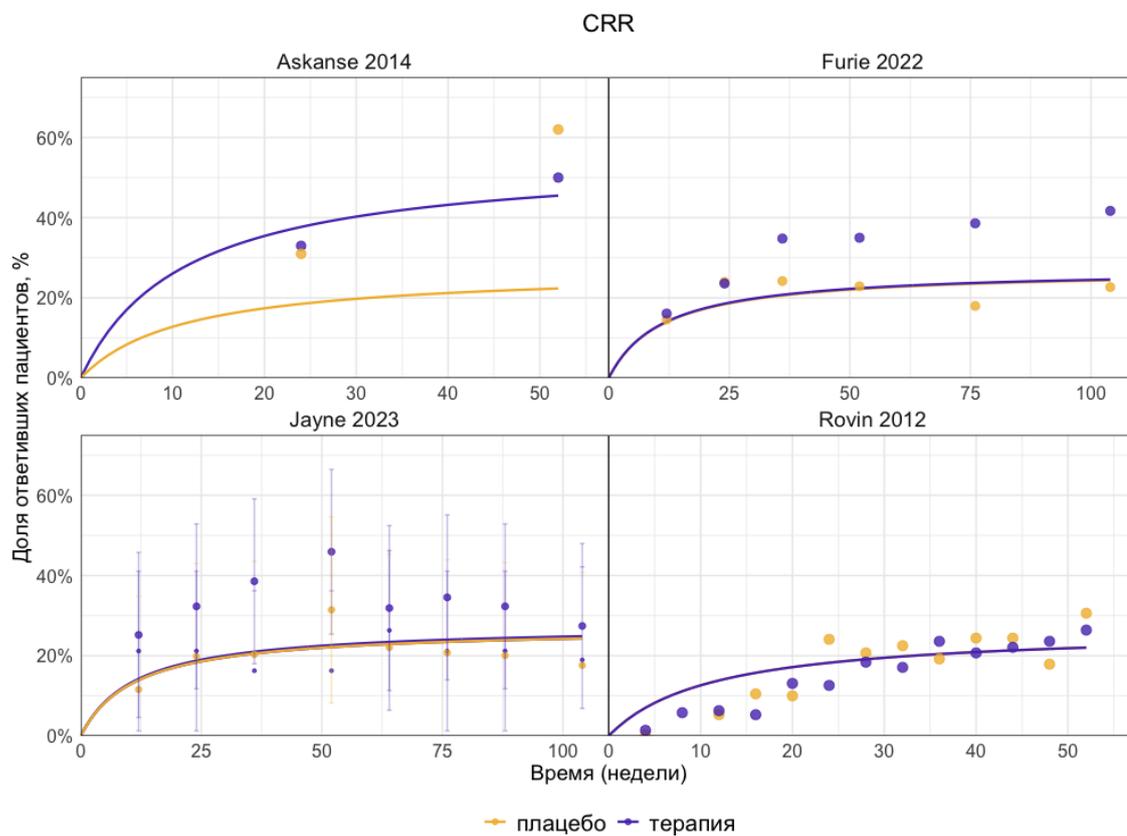


Рисунок 3.15 – Наблюдаемые и предсказанные значения для индекса CRR

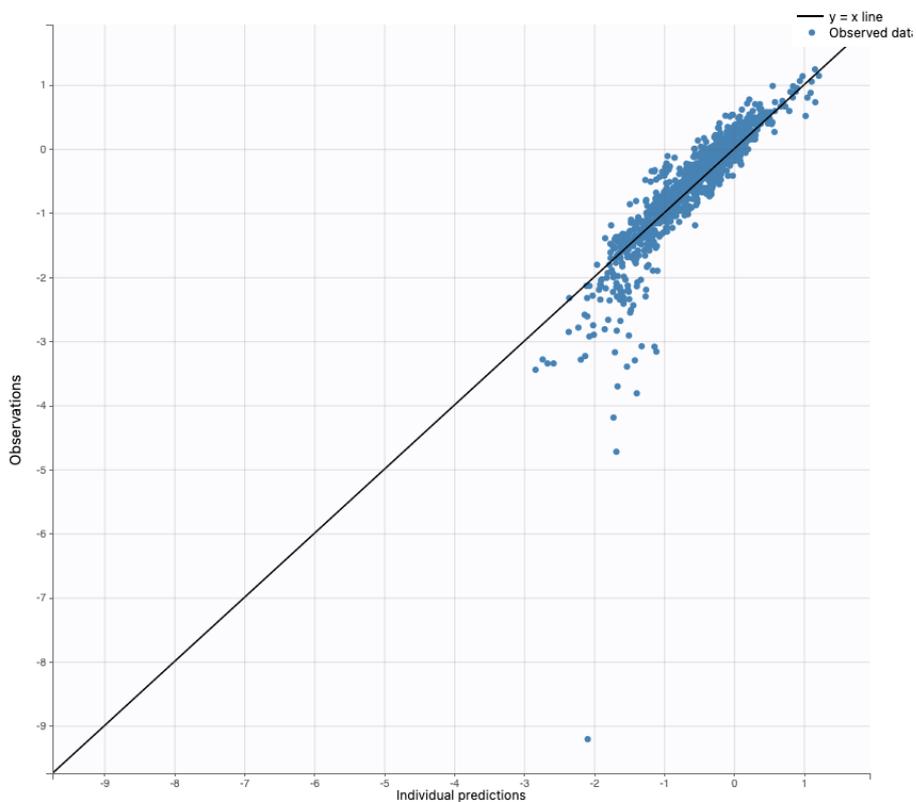


Рисунок 3.16 – Наблюдаемые против предсказанных значений для индекса SRI

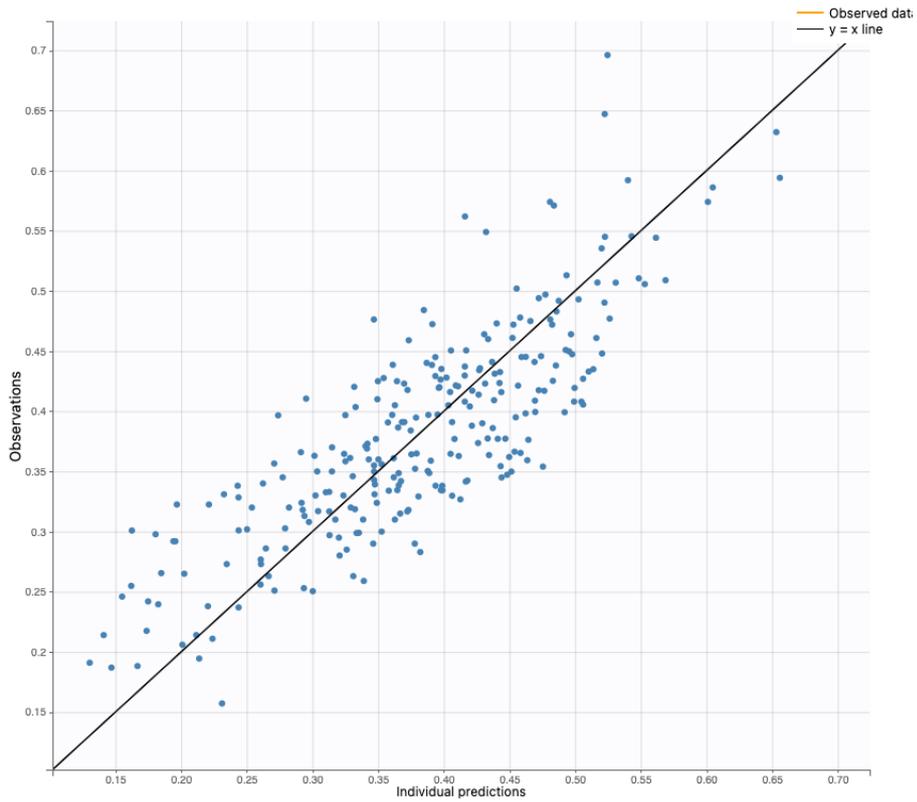


Рисунок 3.17 – Наблюдаемые против предсказанных значений для индекса BICLA

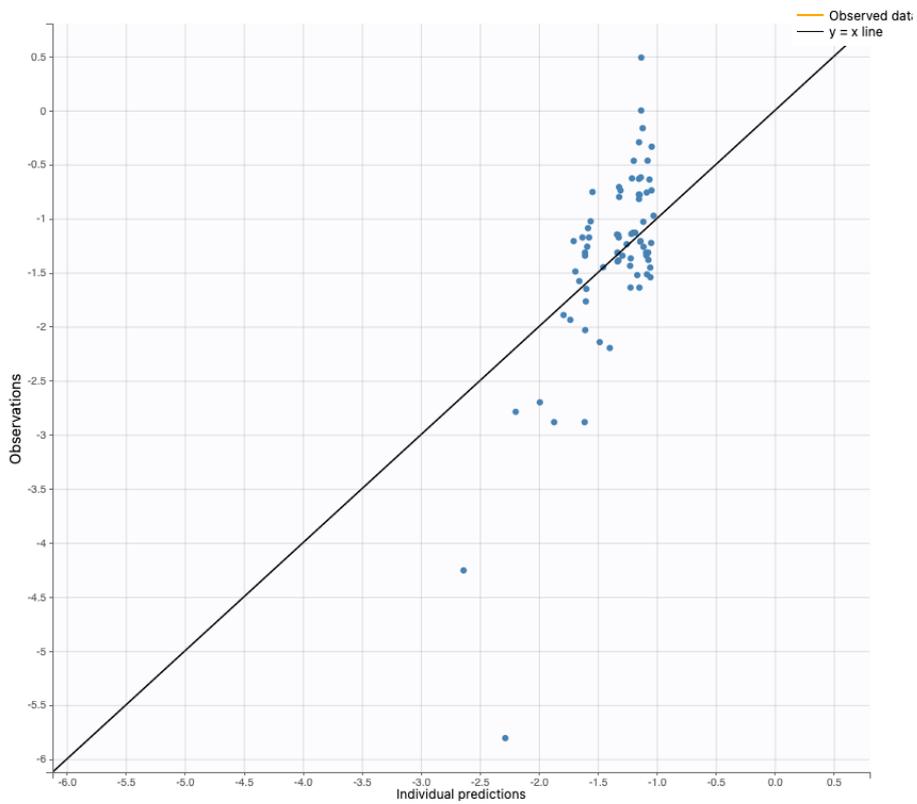


Рисунок 3.18 – Наблюдаемые против предсказанных значений для индекса CRR

3.4.6 Сравнение эффективности таргетных препаратов

Сравнительная оценка эффективности таргетных биологических препаратов была выполнена на основе предсказаний доли ответивших пациентов на 52-й неделе лечения по ключевым комплексным индексам (SRI-4, BICLA и CRR), полученных из финальной мета-аналитической модели. Результаты представлены на сравнительных графиках, представленных на рисунках 3.19 – 3.21, отражающих медианные значения и 95% доверительные интервалы вероятности достижения клинического ответа по каждому из комплексных индексов активности заболевания.

Наибольшую вероятность достижения ответа по индексу SRI-4 продемонстрировали следующие препараты: окрелизумаб, телитасисепт, обинутузумаб и PF-04236921, для которых медианные значения прогнозируемой эффективности превышали 75%. Доверительные интервалы этих препаратов не перекрывались с референсным уровнем плацебо, что указывает на статистически значимое превосходство. Препараты анифролумаб, табалумаб, белилумаб и эвобрутиниб также показали преимущество по сравнению с плацебо, однако в этих случаях доверительные интервалы частично перекрывались, что ограничивает уверенность в наличии достоверных различий. Препараты ритуксимаб, даксдилимаб и бердомид продемонстрировали показатели, сопоставимые с плацебо, что может свидетельствовать как о низкой эффективности, так и о высокой неопределенности вследствие ограниченного объема данных.

Оценка по индексу BICLA была проведена отдельно для пациентов с СКВ и ВН с учетом влияния начального уровня активности заболевания, рассчитанному по индексу SLEDAI-2K. Наибольшую эффективность в обеих подгруппах показали окрелизумаб, телитасисепт, обинутузумаб и PF-04236921. При этом в подгруппе ВН медианные значения эффекта были, как правило, ниже, чем у пациентов с изолированной СКВ, что может отражать более тяжелое течение и особенности патофизиологии заболевания при

вовлечении почек. Повышенные медианные значения в группе СКВ отмечены у препаратов дапиролизумаб, атацисепт и лупузор, что может указывать на их потенциальную избирательную эффективность у пациентов без волчаночного нефрита. В то же время, такие препараты как фенебрутиниб, барицитиниб, вобарилизумаб и ритуксимаб продемонстрировали эффективность, близкую к уровню плацебо.

По индексу полного почечного ответа (CRR) отчетливое преимущество по сравнению с плацебо отмечено у окрелизумаба, телитасисепта, обинутузумаба и PF-04236921. Данные препараты потенциально обладают высокой эффективностью при поражении почек, однако ширина доверительных интервалов указывает на вариабельность результатов, обусловленную ограниченным числом наблюдений в данной популяции. Препараты белимумаб и анифролумаб показали умеренный эффект, близкий к плацебо, а ритуксимаб, ибердомид и даксдилимаб продемонстрировали наименьшие значения медианной эффективности.

На основании построенной модели можно выделить ряд таргетных терапий с устойчивой эффективностью по всем трем индексам – окрелизумаб, телитасисепт, обинутузумаб, PF-04236921 и атацисепт. Перечисленные терапии показали высокую эффективность как при системных проявлениях заболевания, так и при почечном поражении. Кроме того, моделирование позволило выявить терапии с высокой вариабельностью отклика (например, дапиролизумаб, эвобрутиниб, устекинумаб), что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований для уточнения их клинической ценности.

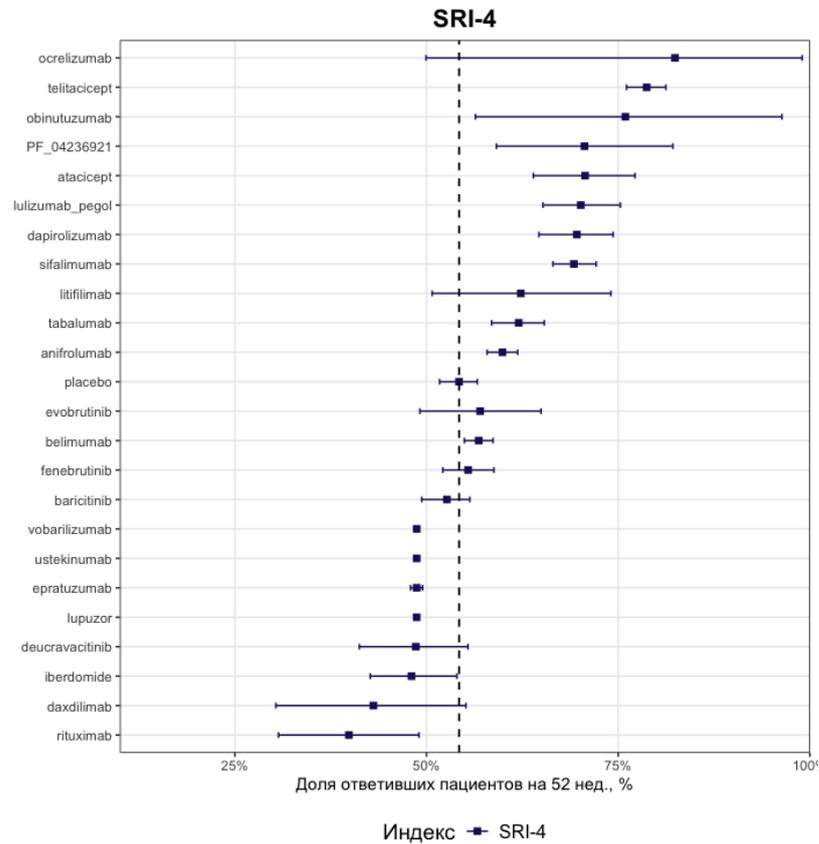


Рисунок 3.19 – Сравнительный график симулированных значений ответа на 52-й неделе для индекса SRI-4. Точки соответствуют медианным предсказанным значениям, отрезки – 95% доверительным интервалам

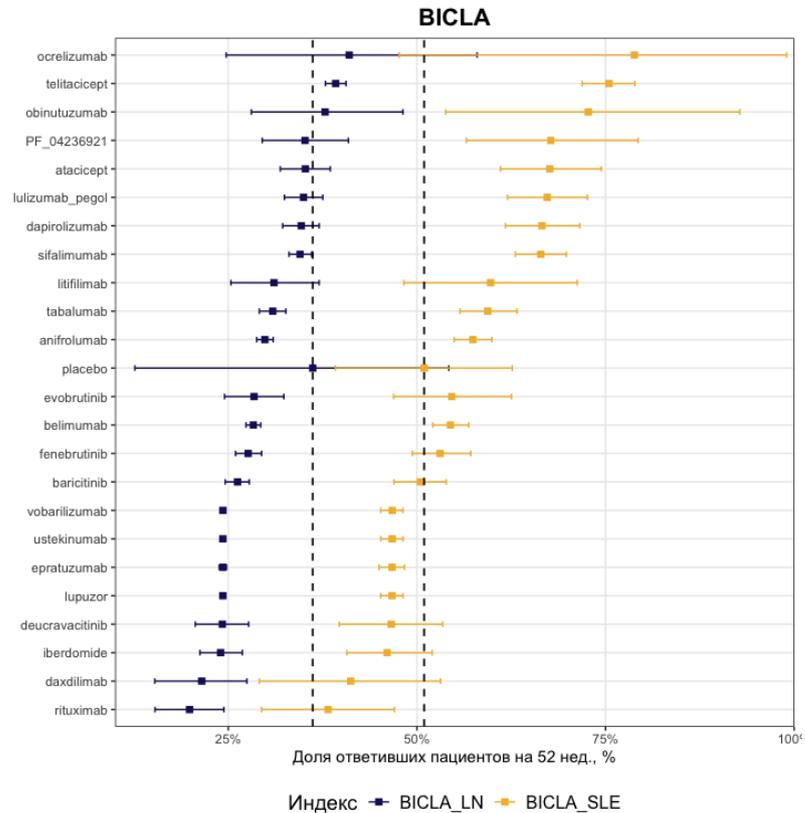


Рисунок 3.20 – Сравнительный график симулированных значений ответа на 52-й неделе для индекса BICLA. Точки соответствуют медианным предсказанным значениям, отрезки – 95% доверительным интервалам

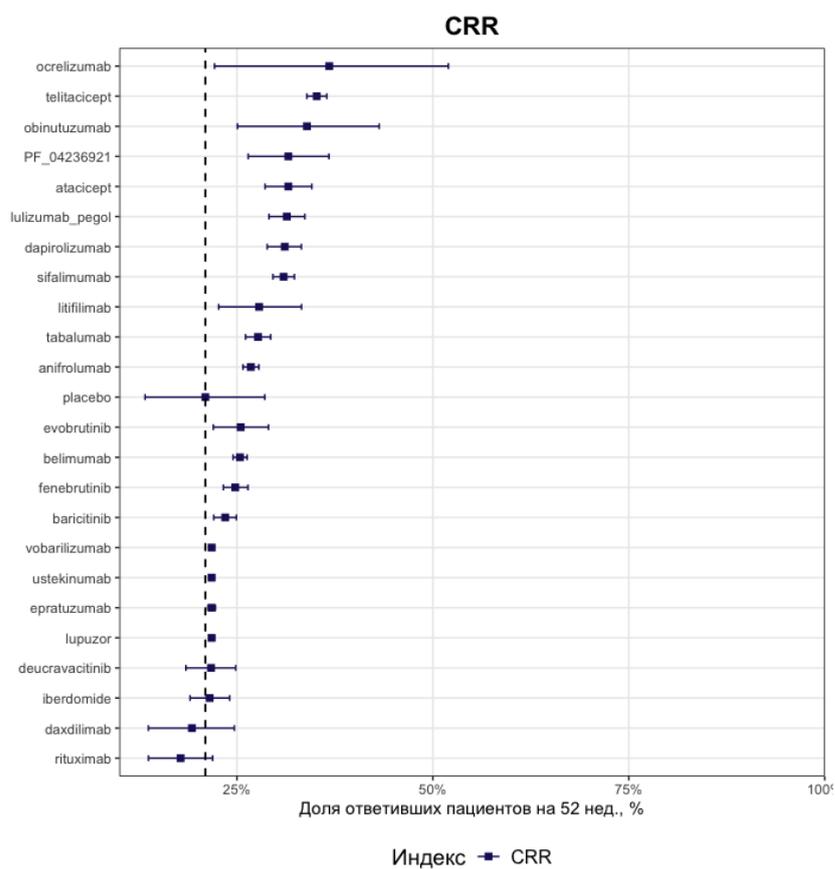


Рисунок 21 – Сравнительный график симулированных значений ответа на 52-й неделе для индекса CRR. Точки соответствуют медианным предсказанным значениям, отрезки – 95% доверительным интервалам

Заключение

В рамках настоящей работы была разработана и реализована модельно-ориентированная методология мета-анализа, направленная на количественную оценку эффективности таргетных биологических препаратов, применяемых для лечения системной красной волчанки (СКВ) и её основных клинических манифестаций – волчаночного нефрита (ВН) и кожной красной волчанки (ККВ). На основании систематического обзора литературы отобрано 60 рандомизированных клинических исследований II–III фаз, включающих 143 когорт лечения и в общей сложности 18 846 пациентов. В процессе работы была создана унифицированная база данных, содержащая сведения о дизайне исследований, характеристиках популяций, схемах терапии, а также временные профили клинических исходов (SRI-4/5/6/7/8/9, BICLA, CRR), приведённые к единому формату и единицам измерения.

Для описания временной динамики вероятности достижения ответа на терапию по ключевым клиническим шкалам была построена нелинейная иерархическая модель на основе Emax-функции, традиционно применяемой в фармакометрии. Структурная часть модели была разработана на основании данных только из плацебо-групп, что позволило объективно описать естественное течение заболевания без влияния терапии. Далее модель была расширена с учётом терапевтического эффекта и индивидуальных характеристик популяций, таких как исходный уровень активности заболевания (SLEDAI-2K) и клинический подтип заболевания (СКВ, ВН, ККВ), включённых в модель в качестве ковариат. Оценка параметров проводилась в среде Monolix методом стохастической аппроксимации EM-алгоритма. Были протестированы различные варианты структуры модели ошибок и случайных эффектов; оптимальной признана модель с аддитивной ошибкой и индивидуальными случайными эффектами на параметр эффекта Emax для шкал SRI и BICLA.

Модель прошла валидацию на основе графиков соответствия

предсказанных и наблюдаемых значений, визуальной предиктивной проверки (VPC) и анализа остатков. Высокое качество описания наблюдаемых данных, низкие значения относительной стандартной ошибки оценки параметров (RSE), а также адекватность индивидуальных прогнозов подтверждают достоверность модели. Полученные предсказанные значения доли ответивших пациентов на 52-й неделе по шкалам SRI-4, BICLA и CRR были использованы для сравнения эффективности целевых препаратов.

Анализ показал, что наибольшую эффективность по шкале SRI-4 продемонстрировали препараты окрелизумаб, телитасиспет и обинутузумаб. Однако их широкое применение ограничено профилем безопасности: в частности, окрелизумаб ассоциируется с высокой частотой тяжёлых инфекций, особенно при использовании в сочетании с иммуносупрессантами. Также были выявлены различия в ответах на терапию в зависимости от подтипа заболевания: у пациентов с ВН наблюдается более низкая вероятность достижения ответа по шкале BICLA по сравнению с пациентами с СКВ без нефрита.

Полученные результаты обладают высокой практической значимостью и могут быть использованы в качестве инструмента количественной поддержки принятия решений при разработке дизайна новых клинических исследований, сравнительном анализе препаратов в условиях отсутствия прямых сравнений, а также при обосновании выбора клинических конечных точек. Разработанная модель может быть расширена для анализа зависимости «доза–эффект» и моделирования взаимодействия между несколькими клиническими исходами. С научной точки зрения работа представляет собой пример успешного применения фармакометрических подходов в области доказательной медицины и разработки биотерапевтических агентов, а с социальной точки зрения – способствует повышению эффективности и персонализации терапии для пациентов с тяжёлым хроническим аутоиммунным заболеванием.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Kiriakidou, M. Systemic Lupus Erythematosus / M. Kiriakidou, C. L. Ching // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Т. 172. – № 11. – С. ITC81-ITC96.
2. Race/Ethnicity and Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus / M. Barbhuiya, C. H. Feldman, H. Guan [и др.] // *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2017. – Т. 69. – № 9. – С. 1823-1831.
3. Crow, M. K. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets / M. K. Crow // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Vol. 82. – Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. – № 8. – P. 999-1014.
4. Systemic lupus erythematosus / A. Hoi, T. Igel, C. C. Mok, L. Arnaud // *The Lancet*. – 2024. – Т. 403. – № 10441. – С. 2326-2338.
5. New ACR Guideline Summary: Lupus Nephritis. – URL: <https://rheumatology.org/press-releases/new-acr-guideline-summary-provides-guidance-to-screen-treat-and-manage-lupus-nephritis> (дата обращения: 10.06.2025). – Текст: электронный.
6. Saphnelo (anifrolumab) approved in the US for moderate to severe systemic lupus erythematosus. – URL: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/saphnelo-approved-in-the-us-for-sle.html> (дата обращения: 11.06.2025). – Text: electronic.
7. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus / E. F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 3. – P. 211-221.
8. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. / R. A. Furie, E. F. Morand, I. N. Bruce [и др.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2019. – Т. 1. – № 4. – С. e208-e219.
9. Sustained glucocorticoid tapering in the phase 3 trials of anifrolumab: a

post hoc analysis of the TULIP-1 and TULIP-2 trials. / I. N. Bruce, R. F. van Vollenhoven, E. F. Morand [и др.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2023. – Т. 62. – № 4. – С. 1526-1534.

10. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. / R. Furie, B. H. Rovin, F. Houssiau [и др.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Т. 383. – № 12. – С. 1117-1128.

11. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus / R. Furie, M. Petri, O. Zamani [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63. – № 12. – P. 3918-3930.

12. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial. / H.-J. Anders, R. Furie, A. Malvar [и др.] // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. – 2023. – Т. 38. – № 12. – С. 2733-2742.

13. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study / B. H. Rovin, R. Furie, K. Latinis [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64. – Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis. – № 4. – P. 1215-1226.

14. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). / J. Merrill, J. Buyon, R. Furie [и др.] // *Lupus*. – 2011. – Т. 20. – № 7. – С. 709-716.

15. Kidney Outcomes and Preservation of Kidney Function With Obinutuzumab in Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis of the NOBILITY Trial. / B. H. Rovin, R. A. Furie, J. A. Ross Terres [и др.] // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2024. – Т. 76. – № 2. – С. 247-254.

16. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. / R. A. Furie, I. N. Bruce, T. Dörner [и др.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2021. – Т. 60.

– № 11. – С. 5397-5407.

17. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. / D. Wu, J. Li, D. Xu [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2024. – Т. 83. – № 4. – С. 475-487.

18. Trial of Anti-BDCA2 Antibody Litifilimab for Cutaneous Lupus Erythematosus. / V. P. Werth, R. A. Furie, J. Romero-Diaz [и др.] // *The New England journal of medicine*. – 2022. – Т. 387. – № 4. – С. 321-331.

19. Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. / E. Morand, M. Pike, J. T. Merrill [и др.] // *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2023. – Т. 75. – № 2. – С. 242-252.

20. Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in patients with systemic lupus erythematosus. / R. F. van Vollenhoven, K. C. Kalunian, T. Dörner [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2022. – Т. 81. – № 11. – С. 1556-1563.

21. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics / G. Bertsias, J. P. A. Ioannidis, J. Boletis [и др.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2008. – Т. 67. – № 2. – С. 195-205.

22. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, J. Andersen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2024. – Vol. 83. – EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. – № 1. – P. 15-29.

23. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt [et al.] // *BMJ*. – 2021. – The PRISMA 2020 statement. – P. n71.

24. Chan, P. Applications of Model-Based Meta-Analysis in Drug Development / P. Chan, K. Peskov, X. Song // *Pharmaceutical Research*. – 2022. –

T. 39. – № 8. – С. 1761-1777.

25. Review: Role of Model-Informed Drug Development Approaches in the Lifecycle of Drug Development and Regulatory Decision-Making / R. Madabushi, P. Seo, L. Zhao [и др.] // *Pharmaceutical Research*. – 2022. – Т. 39. – Review. – № 8. – С. 1669-1680.

26. Efficacy and Safety of Abatacept in Lupus Nephritis: A Twelve-Month, Randomized, Double-Blind Study / R. Furie, K. Nicholls, T. Cheng [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2014. – Vol. 66. – Efficacy and Safety of Abatacept in Lupus Nephritis. – № 2. – P. 379-389.

27. The ACCESS Trial Group. Treatment of Lupus Nephritis With Abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study / The ACCESS Trial Group // *Arthritis & Rheumatology*. – 2014. – Vol. 66. – Treatment of Lupus Nephritis With Abatacept. – № 11. – P. 3096-3104.

28. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. / E. F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka [и др.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Т. 382. – № 3. – С. 211-221.

29. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. / R. Furie, M. Khamashta, J. T. Merrill [и др.] // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2017. – Т. 69. – № 2. – С. 376-386.

30. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. / K. C. Kalunian, R. Furie, E. F. Morand [и др.] // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2023. – Т. 75. – № 2. – С. 253-265.

31. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomised phase II trial. / D. Jayne, B. Rovin, E. Mysler [и др.] // *Lupus science & medicine*. – 2023. – Т. 10. – № 2.

32. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. / J. T. Merrill,

D. J. Wallace, S. Wax [и др.] // *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2018. – Т. 70. – № 2. – С. 266-276.

33. Efficacy and safety of atacept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). / D. Isenberg, C. Gordon, D. Licu [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Т. 74. – № 11. – С. 2006-2015.

34. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. / D. J. Wallace, R. A. Furie, Y. Tanaka [и др.] // *Lancet* (London, England). – 2018. – Т. 392. – № 10143. – С. 222-231.

35. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). / M. Petri, I. N. Bruce, T. Dörner [и др.] // *Lancet* (London, England). – 2023. – Т. 401. – № 10381. – С. 1011-1019.

36. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). / E. F. Morand, E. M. Vital, M. Petri [и др.] // *Lancet* (London, England). – 2023. – Т. 401. – № 10381. – С. 1001-1010.

37. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. / S. V. Navarra, R. M. Guzmán, A. E. Gallacher [и др.] // *Lancet* (London, England). – 2011. – Т. 377. – № 9767. – С. 721-731.

38. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. / W. Stohl, A. Schwarting, M. Okada [и др.] // *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2017. – Т. 69. – № 5. – С. 1016-1027.

39. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. / F. Zhang, S.-C. Bae, D. Bass [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2018. – Т. 77. – № 3. – С. 355-363.

40. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a

monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. / R. Furie, M. Petri, O. Zamani [и др.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2011. – Т. 63. – № 12. – С. 3918-3930.

41. Phase III / IV, Randomized, Fifty-Two –Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab in Patients of Black African Ancestry With Systemic Lupus Erythematosus / E. Ginzler, L. S. Guedes Barbosa, D. D’Cruz [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2022. – Vol. 74. – Phase III. – № 1. – P. 112-123.

42. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. / D. J. Wallace, W. Stohl, R. A. Furie [и др.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2009. – Т. 61. – № 9. – С. 1168-1178.

43. Repeated administration of dapirolizumab pegol in a randomised phase I study is well tolerated and accompanied by improvements in several composite measures of systemic lupus erythematosus disease activity and changes in whole blood transcriptomic profiles. / C. Chamberlain, P. J. Colman, A. M. Ranger [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2017. – Т. 76. – № 11. – С. 1837-1844.

44. Efficacy and Safety Results from a Phase 2 Trial of Daxdilimab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. – URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-results-from-a-phase-2-trial-of-daxdilimab-in-patients-with-systemic-lupus-erythematosus/> (date accessed: 15.06.2025). – Text: electronic.

45. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. / M. E. B. Clowse, D. J. Wallace, R. A. Furie [и др.] // *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2017. – Т. 69. – № 2. – С. 362-375.

46. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. / D. J. Wallace,

K. Kalunian, M. A. Petri [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Т. 73. – № 1. – С. 183-190.

47. Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Evobrutinib in Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Trial / D. J. Wallace, T. Dörner, D. S. Pisetsky [et al.] // *ACR Open Rheumatology*. – 2023. – Vol. 5. – Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Evobrutinib in Systemic Lupus Erythematosus. – № 1. – P. 38-48.

48. Efficacy, Safety, and Pharmacodynamic Effects of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Fenebrutinib (GDC-0853) in Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. / D. Isenberg, R. Furie, N. S. Jones [и др.] // *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2021. – Т. 73. – № 10. – С. 1835-1846.

49. Phase 2 Trial of Iberdomide in Systemic Lupus Erythematosus. / J. T. Merrill, V. P. Werth, R. Furie [и др.] // *The New England journal of medicine*. – 2022. – Т. 386. – № 11. – С. 1034-1045.

50. Trial of Anti-BDCA2 Antibody Litifilimab for Cutaneous Lupus Erythematosus. / V. P. Werth, R. A. Furie, J. Romero-Diaz [и др.] // *The New England journal of medicine*. – 2022. – Т. 387. – № 4. – С. 321-331.

51. Trial of Anti-BDCA2 Antibody Litifilimab for Systemic Lupus Erythematosus. / R. A. Furie, R. F. van Vollenhoven, K. Kalunian [и др.] // *The New England journal of medicine*. – 2022. – Т. 387. – № 10. – С. 894-904.

52. Study Details | Safety and Efficacy Study of a Biologic to Treat Systemic Lupus Erythematosus | ClinicalTrials.gov. – URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02265744?cond=NCT02265744&rank=1> (дата обращения: 15.06.2025). – Текст: электронный.

53. Lupuzor/P140 peptide in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb clinical trial. / R. Zimmer, H. R. Scherbarth, O. L. Rillo [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Т. 72. – № 11. – С. 1830-1835.

54. Study Details | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CEP-33457 in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) | ClinicalTrials.gov.URL:<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01135459?cond=NCT01135459&rank=1> (дата обращения: 15.06.2025). – Текст: электронный.

55. Study Details | A 52-Week, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a 200-mcg Dose of IPP-201101 Plus Standard of Care in Patients With Systemic Lupus Erythematosus|ClinicalTrials.gov.URL:<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02504645?cond=NCT02504645&rank=1> (дата обращения: 15.06.2025). – Текст: электронный.

56. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. / R. A. Furie, G. Aroca, M. D. Cascino [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2022. – Т. 81. – № 1. – С. 100-107.

57. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Active Proliferative Lupus Nephritis: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase III Study / E. F. Mysler, A. J. Spindler, R. Guzman [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2013. – Vol. 65. – Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Active Proliferative Lupus Nephritis. – № 9. – P. 2368-2379.

58. Efficacy and safety of an interleukin 6 monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus: a phase II dose-ranging randomised controlled trial. / D. J. Wallace, V. Strand, J. T. Merrill [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2017. – Т. 76. – № 3. – С. 534-542.

59. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. / J. T. Merrill, C. M. Neuwelt, D. J. Wallace [и др.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2010. – Т. 62. – № 1. – С. 222-233.

60. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-

controlled study. / M. Khamashta, J. T. Merrill, V. P. Werth [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Т. 75. – № 11. – С. 1909-1916.

61. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. / D. A. Isenberg, M. Petri, K. Kalunian [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Т. 75. – № 2. – С. 323-331.

62. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. / J. T. Merrill, R. F. van Vollenhoven, J. P. Buyon [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Т. 75. – № 2. – С. 332-340.

63. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. / D. Wu, J. Li, D. Xu [и др.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2024. – Т. 83. – № 4. – С. 475-487.

64. Study Details | A Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of ALX-0061 in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus | [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02437890?cond=NCT02437890&rank=1). – URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02437890?cond=NCT02437890&rank=1> (дата обращения: 15.06.2025). – Текст: электронный.

65. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis / B. H. Rovin, N. Solomons, W. F. Pendergraft [et al.] // *Kidney International*. – 2019. – Vol. 95. – № 1. – P. 219-231.

66. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial / B. H. Rovin, Y. K. O. Teng, E. M. Ginzler [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1). – № 10289. – P. 2070-2080.

Приложение А
(обязательное)
Стратегия поиска

Дата поиска: 11.06.2024

Стратегия поиска Pubmed:

“lupus”[Title/Abstract] OR “Lupus Erythematosus, Systemic” [MeSH Terms]

AND

("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical study"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR (clinical [Title/Abstract] AND study [Title/Abstract]) OR (clinical [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]))

NOT

("open label"[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type] OR "retrospective"[Title/Abstract])

AND

(Belimumab OR Benlysta OR LymphoStat-B OR Anifrolumab OR MEDI-546 OR Rituximab OR Truxima OR Rixathon OR Mabthera OR Rituxan OR Sifalimumab OR Evobrutinib OR Epratuzumab OR Obinutuzumab OR Deucravacitinib OR Litifilimab OR Lulizumab pegol OR Lupuzor OR Fenebrutinib OR Atacicept OR Телитасиспет OR Tabalumab OR Mosunetuzumab OR Ustekinumab OR BFI-751 OR Stelara OR Itolizumab OR CM313 OR PF-04236921 OR ALX-0061 OR vobarilizumab OR Iberdomide OR CC-220 OR IPP-201101 OR Cevidoplenib OR SKI-O-703 OR Rozibafusp OR Rozibafusp alfa OR AMG 570 OR E6742 OR JNJ-55920839 OR CPG-52364 OR enpatoran OR afimetoran OR Baricitinib OR M5049)

Количество найденных статей: 427

Стратегия поиска ClinicalTrials.gov:

(Systemic Lupus Erythematosus OR lupus)

AND

(Belimumab OR Benlysta OR LymphoStat-B OR Anifrolumab OR MEDI-546 OR Rituximab OR Truxima OR Rixathon OR Mabthera OR Rituxan OR Sifalimumab OR Evobrutinib OR Epratuzumab OR Obinutuzumab OR Deucravacitinib OR Litifilimab OR Lulizumab pegol OR Lupuzor OR Fenebrutinib OR Atacicept OR Телитасиспет OR Tabalumab OR Mosunetuzumab OR Ustekinumab OR BFI-751 OR Stelara OR Itolizumab OR CM313 OR PF-04236921 OR ALX-0061 OR vobarilizumab OR Iberdomide OR CC-220 OR IPP-201101 OR Cevidoplenib OR SKI-O-703 OR Rozibafusp OR Rozibafusp alfa OR AMG 570 OR E6742 OR JNJ-55920839 OR CPG-52364 OR enpatoran OR afimedoran OR Baricitinib OR M5049)

Количество найденных исследований: 109

Приложение Б

(обязательное)

Перечень включенных в мета-анализ групп терапий

Таблица Б.1 – Перечень групп терапий

Терапия	Доза	Единица измерения дозы	Режим дозирования	Кол-во пациентов	Индикация	Наименование РКИ	Источник
abatacept	30	mg/kg	Q2W	99	LN	-	Furie 2014 [26]
abatacept	10	mg/kg	Q2W	99	LN	-	Furie 2014 [26]
abatacept	500	mg	Q4W	66	LN	ACCESS	Askanse 2014 [27]
anifrolumab	300	mg	Q4W	180	SLE	TULIP-2	Morand 2020 [28]
anifrolumab	300	mg	Q4W	99	SLE	MUSE	Furie 2017 [29]
anifrolumab	1000	mg	Q4W	104	SLE	MUSE	Furie 2017 [29]
anifrolumab	300	mg	Q4W	180	SLE	TULIP-1	Furie 2019 [8]
anifrolumab	150	mg	Q4W	93	SLE	TULIP-1	Furie 2019 [8]
anifrolumab	300	mg	Q4W	257	SLE	TULIP-LTE	Kalunian 2023 [30]
anifrolumab	300	mg	Q4W	51	LN	TULIP-LN	Jayne 2023 [31]
anifrolumab	300	mg	Q4W	45	LN	TULIP-LN	Jayne 2023 [31]
atacept	75	mg	QW	102	SLE	ADDRESS II	Merrill 2018 [32]
atacept	150	mg	QW	104	SLE	ADDRESS II	Merrill 2018 [32]
atacept	75	mg	QW	159	SLE	APRIL-SLE	Isenberg 2015 [33]
atacept	150	mg	QW	145	SLE	APRIL-SLE	Isenberg 2015 [33]

Продолжение таблицы Б.1

baricitinib	2	mg	QD	105	SLE	-	Wallace 2018 [34]
baricitinib	4	mg	QD	104	SLE	-	Wallace 2018 [34]
baricitinib	2	mg	QD	261	SLE	SLE-BRAVE-II	Petri 2023 [35]
baricitinib	4	mg	QD	258	SLE	SLE-BRAVE-II	Petri 2023 [35]
baricitinib	2	mg	QD	258	SLE	SLE-BRAVE-I	Morand 2023 [36]
baricitinib	4	mg	QD	254	SLE	SLE-BRAVE-I	Morand 2023 [36]
belimumab	10	mg/kg	Q2Wx3 + Q4W	223	SLE	BLISS-LN	Furie 2020 [10]
belimumab	1	mg/kg	Q2Wx3 + Q4W	288	SLE	-	Navarra 2011 [37]
belimumab	10	mg/kg	Q2Wx3 + Q4W	290	SLE	-	Navarra 2011 [37]
belimumab	200	mg	QW	556	SLE	BLISS-SC	Stohl 2017 [38]
belimumab	10	mg/kg	Q2Wx3 + Q4W	470	SLE	BEL113750	Zhang 2018 [39]
belimumab	1	mg/kg	Q2Wx3 + Q4W	271	SLE	-	Furie 2011 [40]
belimumab	10	mg/kg	Q2Wx3 + Q4W	273	SLE	-	Furie 2011 [40]
belimumab	10	mg/kg	Q2Wx3 + Q4W	331	SLE	EMBRACE	Ginzler 2022 [41]
belimumab	1	mg/kg	Q2Wx2, Q4Wx2	114	SLE	-	Wallace 2009 [42]
belimumab	4	mg/kg	Q2Wx2, Q4Wx2	111	SLE	-	Wallace 2009 [42]
belimumab	10	mg/kg	Q2Wx2, Q4Wx2	111	SLE	-	Wallace 2009 [42]
dapirolizumab	6	mg/kg	Q4W	43	SLE	RISE	Furie 2021 [16]
dapirolizumab	24	mg/kg	Q4W	44	SLE	RISE	Furie 2021 [16]
dapirolizumab	45	mg/kg	Q4W	46	SLE	RISE	Furie 2021 [16]
dapirolizumab	15	mg/kg	Q2W	16	SLE	-	Chamberlain 2017 [43]

Продолжение таблицы Б.1

daxdilimab	200	mg	Q4W	72	SLE	RECAST-SLE	Khosroshahi 2025 [44]
daxdilimab	200	mg	Q12W	71	SLE	RECAST-SLE	Khosroshahi 2025 [44]
deucravacitinib	3	mg	BID	91	SLE	PAISLEY	Morand 2023 [19]
deucravacitinib	6	mg	BID	93	SLE	PAISLEY	Morand 2023 [19]
deucravacitinib	12	mg	QD	89	SLE	PAISLEY	Morand 2023 [19]
epratuzumab	1200	mg	Q2W	262	SLE	EMBODY-1	Clowse 2017 [45]
epratuzumab	600	mg	QW	265	SLE	EMBODY-1	Clowse 2017 [45]
epratuzumab	1200	mg	Q2W	262	SLE	EMBODY-2	Clowse 2017 [45]
epratuzumab	600	mg	QW	266	SLE	EMBODY-2	Clowse 2017 [45]
epratuzumab	100	mg	QW	39	SLE	EMBLEM	Wallace 2014 [46]
epratuzumab	400	mg	QW	38	SLE	EMBLEM	Wallace 2014 [46]
epratuzumab	600	mg	QW	37	SLE	EMBLEM	Wallace 2014 [46]
epratuzumab	1200	mg	QW	37	SLE	EMBLEM	Wallace 2014 [46]
epratuzumab	1800	mg	QW	38	SLE	EMBLEM	Wallace 2014 [46]
evobrutinib	25	mg	QD	118	SLE	-	Wallace 2022 [47]
evobrutinib	75	mg	QD	117	SLE	-	Wallace 2022 [47]

Продолжение таблицы Б.1

evobrutinib	50	mg	BID	117	SLE	-	Wallace 2022 [47]
fenebrutinib	150	mg	QD	87	SLE	-	Isenberg 2021[48]
fenebrutinib	200	mg	BID	88	SLE	-	Isenberg 2021[48]
iberdomide	0,45	mg	QD	81	SLE	-	Merrill 2022 [49]
iberdomide	0,3	mg	QD	82	SLE	-	Merrill 2022 [49]
iberdomide	0,15	mg	QD	42	SLE	-	Merrill 2022 [49]
litifilimab	50	mg	Q2Wx2 + Q4W	26	CLE	-	Werth 2022 [50]
litifilimab	150	mg	Q2Wx2 + Q4W	25	CLE	-	Werth 2022 [50]
litifilimab	450	mg	Q2Wx2 + Q4W	48	CLE	-	Werth 2022 [50]
litifilimab	450	mg	Q2Wx2 + Q4W	64	SLE	-	Furie 2022 [51]
lulizumab pegol	12,5	mg	QW	69	SLE	-	NCT02265744 [52]
lulizumab pegol	12,5	mg	Q2W	68	SLE	-	NCT02265744 [52]
lulizumab pegol	5	mg	Q2W	68	SLE	-	NCT02265744 [52]
lulizumab pegol	1,25	mg	Q2W	70	SLE	-	NCT02265744 [52]
lupuzor	200	mcg	Q4W	49	SLE	-	Zimmer 2013 [53, с. 201]
lupuzor	200	mcg	Q2W	51	SLE	-	Zimmer 2013
lupuzor	200	mcg	Q4W	91	SLE	-	NCT01135459 [54]
lupuzor	200	mcg	Q4W	101	SLE	-	NCT02504645 [55]
obinutuzumab	1000	mg	1, 2, 10, 24, 26 w	64	LN	NOBILITY	Furie 2022 [56]
окрелизумаб	400	mg	Q16W	75	LN	-	Mysler 2013 [57]
окрелизумаб	1000	mg	Q16W	73	LN	-	Mysler 2013 [57]

Продолжение таблицы Б.1

PF-04236921	10	mg	Q8W	45	LN	-	Wallace 2017 [58]
PF-04236921	50	mg	Q8W	47	LN	-	Wallace 2017
PF-04236921	200	mg	Q8W	46	LN	-	Wallace 2017
rituximab	1000	mg	1, 2, 10, 24, 26 w	169	SLE	EXPLORER	Merrill 2010 [59]
rituximab	1000	mg	1, 2, 10, 24, 26 w	72	SLE	LUNAR	Rovin 2012 [13]
sifalimumab	200	mg	Q2Wx3 + Q4W	108	SLE	-	Khamashta 2016 [60]
sifalimumab	600	mg	Q2Wx3 + Q4W	108	SLE	-	Khamashta 2016
sifalimumab	1200	mg	Q2Wx3 + Q4W	107	SLE	-	Khamashta 2016
tabalumab	120	mg	Q2W	381	SLE	ILLUMINATE-1	Isenberg 2016 [61]
tabalumab	120	mg	Q4W	378	SLE	ILLUMINATE-1	Isenberg 2016 [61]
tabalumab	120	mg	Q2W	372	SLE	ILLUMINATE-2	Merrill 2016 [62]
tabalumab	120	mg	Q4W	376	SLE	ILLUMINATE-2	Merrill 2016 [62]
телитасиспет	240	mg	QW	62	SLE	-	Wu 2024 [63]
телитасиспет	160	mg	QW	63	SLE	-	Wu 2024 [63]
телитасиспет	80	mg	QW	62	SLE	-	Wu 2024 [63]
ustekinumab	90	mg	Q8W	60	SLE	-	van-Vollenhoven 2018 [20]
ustekinumab	90	mg	Q8W	308	SLE	LOTUS	van-Vollenhoven 2018 [20]
vobarilizumab	75	mg	Q4W	64	SLE	-	NCT02437890 [64]
vobarilizumab	150	mg	Q4W	62	SLE	-	NCT02437890 [64]

Окончание таблицы Б.1

vobarilizumab	150	mg	Q2W	62	SLE	-	NCT02437890 [64]
vobarilizumab	225	mg	Q2W	62	SLE	-	NCT02437890 [64]
voclosporin	23,7	mg	BID	89	LN	AURA-LV	Rovin 2019 [65]
voclosporin	39,5	mg	BID	88	LN	AURA-LV	Rovin 2019 [65]
voclosporin	23,7	mg	BID	179	LN	AURORA 1	Rovin 2021[66]

Приложение В

(справочное)

Сравнение моделей модификаторов эффекта по значениям диагностических критериев

Таблица В.1 – Сводка сравнения моделей с включением модификаторов эффекта

6.1	E _{max_1}	E _{max_2}	E _{max_3}	weight	ET_50	RSE (COV)	AIC	RSE > 50%	OFV
RE	+	+		+			47,93	+	15,93
IND									
AGE				+		142,2			
SEX							AIC without COV	RSE > 50%	OFV without COV
DURATION							42,96	+	12,96
WHITE									
TRT									
SLEDAI-2K									
6.2	E _{max_1}	E _{max_2}	E _{max_3}	weight	ET_50	RSE (COV)	AIC	RSE > 50%	OFV
RE	+	+		+			45,91	+	13,91
IND									
AGE									
SEX	+					51,8	AIC without COV	RSE > 50%	OFV without COV
DURATION							42,96	+	12,96
WHITE									

Продолжение таблицы В.2

TRT									
SLEDAI-2K									
6.3	E _{max_1}	E _{max_2}	E _{max_3}	weight	ET_50	RSE (COV)	AIC	RSE > 50%	OFV
RE	+	+		+			46,23	+	14,23
IND		+				96,3			
AGE									
SEX									
							AIC without COV	RSE > 50%	OFV without COV
DURATION							42,96	+	12,96
WHITE									
TRT									
SLEDAI-2K									
6.4	E _{max_1}	E _{max_2}	E _{max_3}	weight	ET_50	RSE (COV)	AIC	RSE > 50%	OFV
RE	+	+		+			45,4	+	13,4
IND									
AGE									
SEX									
							AIC without COV	RSE > 50%	OFV without COV
DURATION							42,96	+	12,96
WHITE		+				1.49e+3			
TRT									
SLEDAI-2K									

Окончание таблицы В.2

6.5	E _{max} _1	E _{max} _2	E _{max} _3	weight	ET_50	RSE (COV)	AIC	RSE > 50%	OFV
RE	+	+		+			45,79	-	11,79
IND		+				54,3			
AGE									
SEX							AIC without COV	RSE > 50%	OFV without COV
DURATION							42,96	+	12,96
WHITE									
TRT									
SLEDAI-2K		+				47,9			

Приложение Г

(обязательное)

Графики корреляций индивидуальных параметров модели и модификаторов эффекта

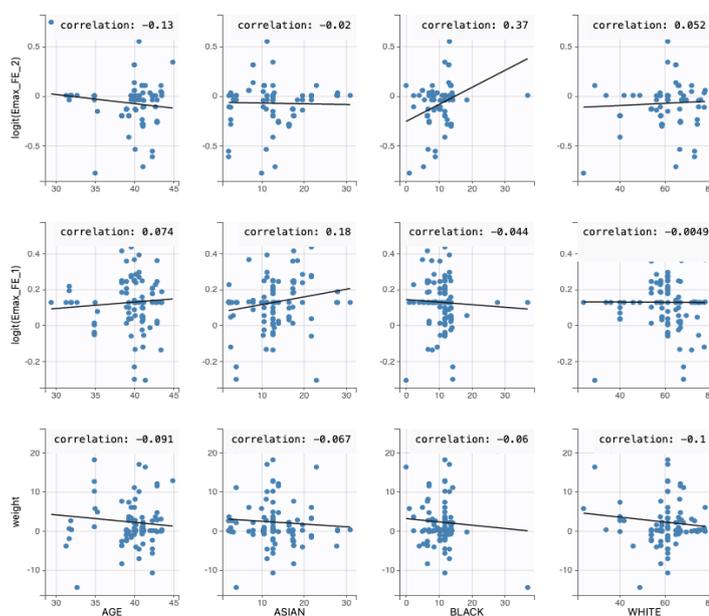


Рисунок Г.1 – График зависимости индивидуальных параметров модели с модификаторами эффекта

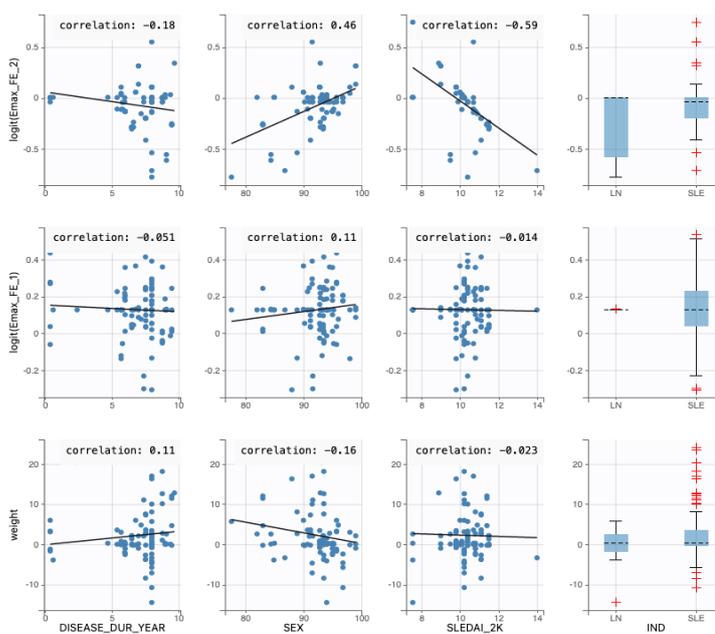


Рисунок Г.2 – График зависимости индивидуальных параметров модели с модификаторами эффекта

Приложение Д

(справочное)

Сравнение моделей влияния эффекта терапий по значению диагностических критериев

Таблица Д.1 – Сводка сравнения моделей включения эффекта терапий

6.5.1	E _{max} _1	E _{max} _2	E _{max} _3	weight	ET_50	TRT	TRT ₁	TRT ₂	TRT ₃	RSE (COV)				c5	c6	c7	c8	c9
Fix_pop_param	0,53	0,32	0,28	0	8	+					AIC	RSE>50%	OFV	0,61	0,73	1,24	1,44	1,78
RE	+	+		+							1297,84	+	1233,84					
IND_LN		+								54								
SLEDAI-2K		+								49,1								
tDRUG						+												
6.5.2	E _{max} _1	E _{max} _2	E _{max} _3	weight			+	+	+		AIC	RSE>50%	OFV					
RE	+	+		+							1339,44	+	1173,44					
IND_LN		+								63,4								
SLEDAI-2K		+								100								
tDRUG							+	+	+									

Приложение Е
(справочное)
Параметры модели 6.5.1

Таблица Е.1 – Параметры модели 6.5.1

Parameter	Value	Stoch. Approx.				Cond. Mode
		S.E.	R.S.E. (%)	P2.5	P97.5	Shrinkage (%)
Fixed Effects						
E _{max} _FE_3_pop	0.28					NaN
E _{max} _FE_2_pop	0.32					61.47
beta_E _{max} _FE_2_logtSLEDAI_2K	2.87	1.41	49.13	0.11	5.64	
beta_E _{max} _FE_2_tIND_G_LN	1.27	0.68	53.98	-0.074	2.61	
E _{max} _FE_1_pop	0.53					37.76
weight_pop	0					94.54
ET50_pop	8					NaN
c5_pop	0.61					NaN
c6_pop	0.73					NaN
c7_pop	1.24					NaN
c8_pop	1.44					NaN
c9_pop	1.78					NaN
TRT_pop	0					NaN
beta_TRT_tARM_G_PF_04236921	0.00000000000000081	NaN	NaN	NaN	NaN	
beta_TRT_tARM_G_abatacept	-0.00000000000000075	NaN	NaN	NaN	NaN	
beta_TRT_tARM_G_anifrolumab	-0.00032	0.06	18756.94	-0.12	0.12	
beta_TRT_tARM_G_ataccept	-0.000079	0.074	94401.51	-0.15	0.15	
beta_TRT_tARM_G_baricitinib	0.25	0.12	49.26	0.0086	0.49	
beta_TRT_tARM_G_belimumab	0.0000000000016	0.0000001	617787.17	0.0000002	0.0000002	
beta_TRT_tARM_G_dapirolizumab	0.3	0.099	33.27	0.1	0.49	

Окончание таблицы E.1

beta_TRT_tARM_G_daxdilimab	-0.00000063	0.0055	881797.76	-0.011	0.011	
beta_TRT_tARM_G_deucravacitinib	-0.000025	0.059	231265.64	-0.12	0.12	
beta_TRT_tARM_G_epratuzumab	-0.0014	0.049	3652.85	-0.098	0.096	
beta_TRT_tARM_G_evobrutinib	0.28	0.12	43.49	0.042	0.52	
beta_TRT_tARM_G_fenebrutinib	0.31	0.13	43.54	0.045	0.57	
beta_TRT_tARM_G_iberdomide	0.000000038	0.00012	324383.37	-0.00024	0.00024	
beta_TRT_tARM_G_litifilimab	-0.0054	0.17	3228.94	-0.35	0.34	
beta_TRT_tARM_G_lulizumab_pegol	0.39	0.093	23.59	0.21	0.57	
beta_TRT_tARM_G_lupuzor	0.00000015	0.00074	486866.23	-0.0014	0.0014	
beta_TRT_tARM_G_obinutuzumab	-0.0041	0.2	4921.46	-0.4	0.39	
beta_TRT_tARM_G_окрелизумаб	-0.00000043	NaN	NaN	NaN	NaN	
beta_TRT_tARM_G_rituximab	-0.28	0.11	38.49	-0.5	-0.07	
beta_TRT_tARM_G_sifalimumab	-0.0000000009	0.0000023	256222.83	0.0000045	0.0000045	
beta_TRT_tARM_G_tabalumab	-0.00000014	0.00093	648916.33	-0.0018	0.0018	
beta_TRT_tARM_G_телитасиспет	0.81	0.11	13.35	0.6	1.02	
beta_TRT_tARM_G_ustekinumab	0.29	0.13	44.73	0.035	0.54	
beta_TRT_tARM_G_vobarilizumab	0.15	0.068	44.21	0.021	0.29	
Standard Deviation of the Random Effects						
	Value	C.V. (%)				
omega_Emax_FE_2	0.77	45.77	0.08	10.44	0.62	0.94
omega_Emax_FE_1	0.33	15.09	0.032	9.68	0.27	0.4
omega_weight	2.7	inf	1.3	48.13	1.18	6.16
Error Model Parameters						
a2	0.18	0.0091	4.93	0.17	0.2	
a1	0.15	0.0033	2.27	0.14	0.15	
a3	0.21	0.018	8.68	0.17	0.24	

Приложение Ж

(обязательное)

Visual-Predicted Check графики диагностики итоговой модели

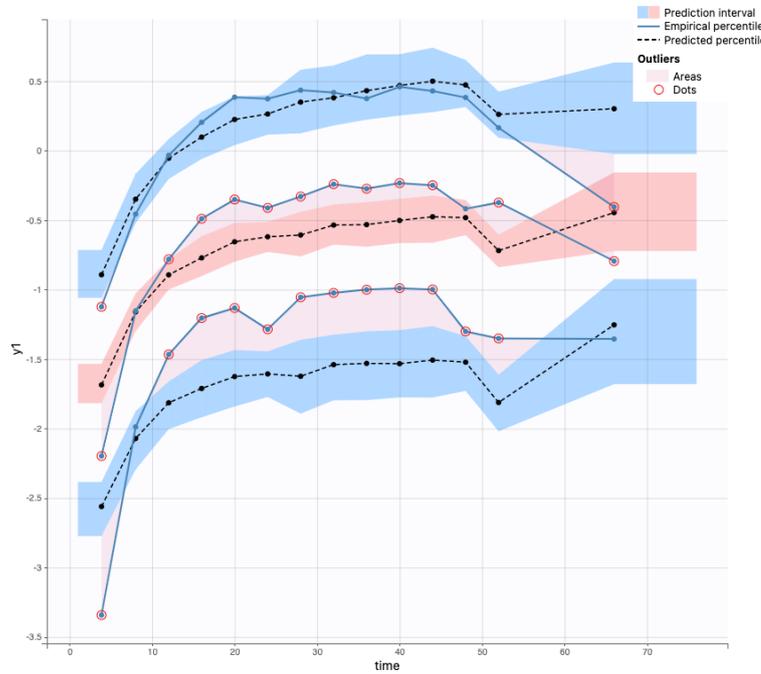


Рисунок Ж.1 – график VPC для индекса SRI

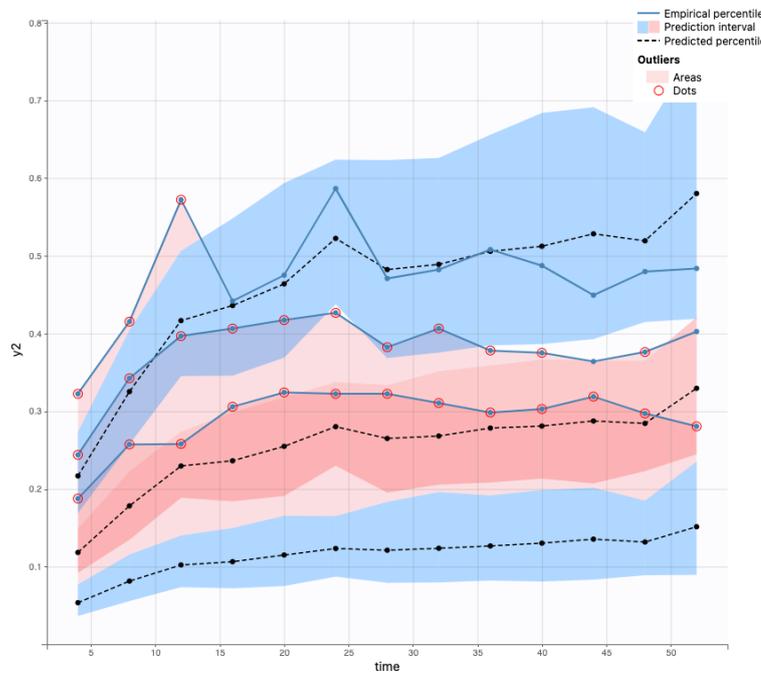


Рисунок Ж.2 – график VPC для индекса BICLA

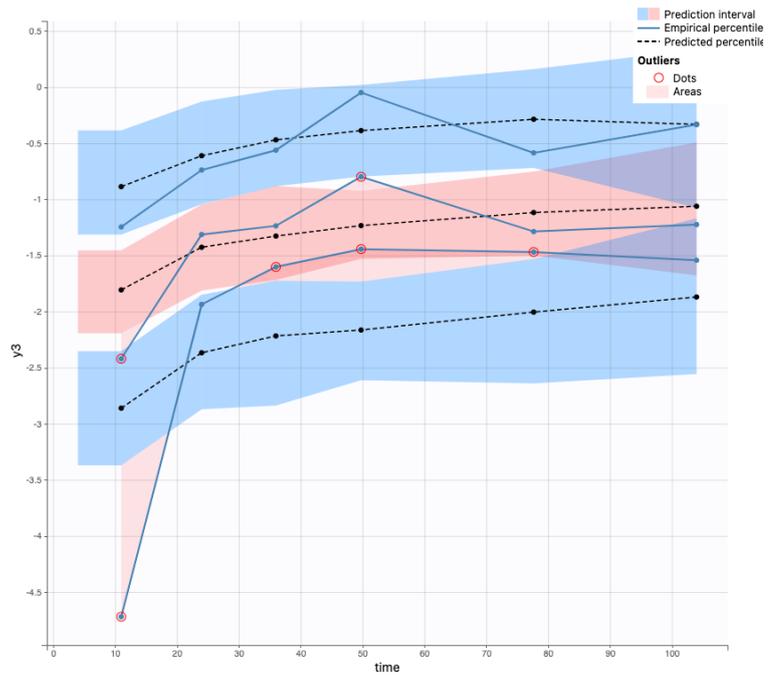


Рисунок Ж.3 – график VPR для индекса CRR