

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190197** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.04.26

(51) Int. Cl. *C07K 16/24* (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.07.11

(54) **ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ПОМОЩЬЮ БРАЗИКУМАБА**

(31) 62/697,939

(32) 2018.07.13

(33) US

(86) PCT/IB2019/000720

(87) WO 2020/012244 2020.01.16

(88) 2020.06.04

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА КОЛЛАБОРЭЙШН
ВЕНЧЕРЗ, ЛЛС (US)

(72) Изобретатель:

Гоммолл Карл, Саху Апарна (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к продуктам и способам лечения язвенного колита. Продукты относятся к антителам, которые подавляют нативный человеческий IL-23, но не подавляют IL-12.

202190197
A1

202190197

A1

ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ПОМОЩЬЮ БРАЗИКУМАБА ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/697939, поданной 13 июля 2018 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ МАТЕРИАЛОВ, ПОДАННЫХ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0002] Эта заявка содержит в качестве отдельной части раскрытия перечень последовательностей в машиночитаемой форме (имя файла: 53230A_Seqlisting.txt; размер: 4,764 байта; создан: 11 июля 2019 года), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящее изобретение относится к продуктам и способам лечения язвенного колита. Продукты относятся к антителам, которые подавляют нативный человеческий IL-23, но не подавляют IL-12.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Язвенный колит (UC) представляет собой идиопатическое хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки, которое начинается в прямой кишке и, как правило, непрерывным образом распространяется проксимально на всю толстую кишку или ее часть. Характерным симптомом заболевания является геморрагическая диарея с выраженными симптомами императивного позыва на дефекацию и тенезма. Клиническое течение непредсказуемо, характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии, которые могут возникать спонтанно или в ответ на лечение. Точная причина воспалительного заболевания кишечника (IBD) неизвестна; однако у генетически предрасположенных индивидуумов, по-видимому, имеет место дисрегуляторный иммунный ответ слизистой оболочки на комменсальную флору кишечника, что приводит к воспалению кишечника. Самые высокие показатели заболеваемости и распространенности UC наблюдаются в Северной Америке и северной Европе: заболеваемость варьируется от 9 до 20 случаев на 100000 человеко-лет, а показатели распространенности составляют от 156 до 291 случая на 100000 человек, с одинаковой распространенностью среди мужчин и женщин. UC характеризуется бимодальным паттерном заболеваемости с основным пиком начала в возрасте 15-30 лет и вторым меньшим пиком в возрасте 50-70 лет. По оценкам в настоящее время примерно 800000 человек страдают UC в Соединенных Штатах и 1,4 миллиона человек в Европе. У

некоторых пациентов может быть устойчивое клинически активное заболевание.

Существующие в настоящее время варианты лечения пациентов с умеренным и тяжелым УС, которые невосприимчивы к стандартным средствам терапии, ограничены. Эти стандартные средства терапии включают 5-аминосалицилаты, глюкокортикостероиды, 6-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (TNF α) и ведолизумаб.

[0005] IL-23, представитель семейства цитокинов типа IL-12, представляет собой гетеродимерный цитокин, который эффективно индуцирует провоспалительные цитокины. IL-23 родственен гетеродимерному цитокину интерлейкину 12 (IL-12), в составе обоих содержится общая субъединица p40. В IL-23 уникальная субъединица p19 ковалентно связана с субъединицей p40. В IL-12 уникальной субъединицей является p35 (Orpmann et al., *Immunity*, 2000, 13: 713-715). IL-23 экспрессируется антигенпредставляющими клетками (такими как дендритные клетки и макрофаги) в ответ на стимулы к активации, такие как лигирование CD40, агонисты Toll-подобных рецепторов и патогены. IL-23 связывает гетеродимерный рецептор, содержащий субъединицу IL-12R β 1 (общую с рецептором IL-12), и уникальную субъединицу рецептора IL-23R.

[0006] IL-23 действует на активированные Т-клетки и Т-клетки памяти и способствует выживанию и размножению подгруппы Т-клеток Th17. Клетки Th17 продуцируют провоспалительные цитокины, включая IL-6, IL-17, TNF α , IL-22 и GM-CSF. IL-23 также действует на естественные клетки-киллеры, дендритные клетки и макрофаги для индукции экспрессии провоспалительных цитокинов. В отличие от IL-23, IL-12 индуцирует дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в зрелые эффекторные клетки Th1, продуцирующие IFN γ , и индуцирует функцию NK и цитотоксических Т-клеток посредством стимуляции продуцирования IFN γ . Ранее считалось, что клетки Th1 под контролем IL-12 являются патогенной подгруппой Т-клеток при многих аутоиммунных заболеваниях; однако более поздние исследования на животных в моделях воспалительного заболевания кишечника, псориаза, воспалительного артрита и рассеянного склероза, в которых оценивали вклад IL-12 и IL-23 по отдельности, позволили твердо установить, что IL-23, а не IL-12, является ключевым регуляторным фактором при аутоиммунном/воспалительном заболевании (Ahern et al., *Immun. Rev.* 2008 226:147-159; Cua et al., *Nature* 2003 421:744-748; Yago et al., *Arthritis Res and Ther.* 2007 9(5): R96). Считается, что IL-12 играет решающую роль в развитии защитных врожденных и адаптивных иммунных ответов на многие внутриклеточные патогены и вирусы, а также

в иммунологическом надзоре за опухолями. См. Kastelein, et al., Annual Review of Immunology, 2007, 25: 221-42; Liu, et al., Rheumatology, 2007, 46(8): 1266-73; Bowman et al., Current Opinion in Infectious Diseases, 2006 19:245-52; Fieschi and Casanova, Eur. J. Immunol. 2003 33:1461-4; Meeran et al., Mol. Cancer Ther. 2006 5: 825-32; Langowski et al., Nature 2006 442: 461-5. Таким образом, ожидается, что специфическое подавление IL-23 (за исключением IL-12 или общей субъединицы p40) будет иметь более высокий профиль безопасности по сравнению с двойным подавлением IL-12 и IL-23.

[0007] Принимая во внимание вышеизложенные наблюдения, очевидно, что существует потребность в новых способах лечения язвенного колита, которые специфически нацеливаются на IL-23, без потенциальных рисков, связанных с подавлением IL-12.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0008] В данном документе описана блокада IL-23, которая обеспечивает механизм подавления воспаления и уменьшения интенсивности клинических симптомов, связанных с язвенным колитом (UC). Блокада IL-23 специфически подавляет IL-23 и не подавляет IL-12, т. е. приводит к минимальному (менее 1% подавления IL-12) подавлению активности IL-12 или его отсутствию после введения бразикумаба. В некоторых вариантах осуществления блокада IL-23 специфически подавляет IL-23 и не подавляет IL-12. Ожидается, что специфическое нацеливание на IL-23 с помощью бразикумаба обеспечит лучший профиль польза:риск по сравнению с антителами к IL-12/23.

[0009] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения язвенного колита у субъекта, включающий введение субъекту с язвенным колитом терапевтически эффективного количества антитела к IL-23, которое не подавляет IL-12. В некоторых вариантах осуществления способа у субъекта имеется активный язвенный колит от умеренной до тяжелой степени, как определено по клиническим признакам, колоноскопии и/или гистологическим данным. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-23 вводят путем внутривенной инфузии, например, посредством введения индуцирующих доз, составляющих по меньшей мере 700, по меньшей мере 720, по меньшей мере 1400, по меньшей мере 1440, по меньшей мере 2100, по меньшей мере 2180 или по меньшей мере 4200 мг антитела к IL-23, обычно в объеме, составляющем приблизительно 100 мл. В некоторых вариантах осуществления внутривенная инфузия содержит по меньшей мере 70 мг антитела к IL-23 в объеме, составляющем приблизительно 100 мл, доставляемого в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 30 минут, например, по меньшей мере 60 минут. Также предусмотрены варианты осуществления, где внутривенная инфузия дополнительно содержит

фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель, который может содержать 5% (вес/объем) декстрозы.

[0010] Также предусмотрены варианты осуществления способа, где осуществляют введение множества внутривенных инфузий. В некоторых вариантах осуществления каждая из множества внутривенных инфузий содержит одинаковое количество антитела к IL-23.

[0011] Также существуют варианты осуществления настоящего изобретения, где антитело к IL-23 вводят подкожно. В некоторых из этих вариантов осуществления антитело к IL-23 вводят во множестве доз. В некоторых вариантах осуществления вводят общую дозу, составляющую по меньшей мере 105 или по меньшей мере 210 мг антитела к IL-23. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 70 мг антитела к IL-23. В некоторых вариантах осуществления вводят общую дозу, составляющую по меньшей мере 120 мг или по меньшей мере 240 мг, например, подкожно, при этом каждая доза содержит приблизительно 120 мг антитела к IL-23.

[0012] Также предусмотрены варианты осуществления способа, дополнительно включающие множество доз антитела к IL-23, где вторую дозу вводят приблизительно через две недели после первой дозы, а третью и последующие дозы вводят приблизительно через четыре недели после предыдущей дозы. В некоторых вариантах осуществления множество доз составляет приблизительно 10 доз. В некоторых вариантах осуществления первую и вторую дозы или первые три дозы вводят путем внутривенной инфузии, а любую последующую дозу вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит по меньшей мере 70 мг антитела к IL-23. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит по меньшей мере 120 мг антитела к IL-23.

[0013] Способы по настоящему изобретению могут дополнительно включать измерение эффекта терапии с использованием балла по модифицированной шкале Мейо/индекса активности заболевания для язвенного колита. В некоторых вариантах осуществления терапия обеспечивает снижение балла для по меньшей мере двух компонентов по модифицированной шкале Мейо/индекса активности заболевания для язвенного колита, где компоненты выбраны из группы, состоящей из частоты стула, ректального кровотечения, результатов эндоскопии и общей оценки врачей.

[0014] Настоящее изобретение также включает способы, описанные в данном документе, где антитело к IL-23 содержит CDRH1 под SEQ ID NO:3, CDRH2 под SEQ ID NO:4, CDRH3 под SEQ ID NO:5, CDRL1 под SEQ ID NO:6, CDRL2 под SEQ ID NO:7 и

CDRL3 под SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-23 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-23 содержит последовательность вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-23 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 и последовательность вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:2.

[0015] Другие особенности и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из последующего подробного описания, содержащего графический материал. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и содержат варианты осуществления, представлены только для иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники из подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0016] На **фигуре 1** представлены результаты фармакокинетического анализа исследования возрастающей однократной дозы при подкожном введении AMG 139 (т. е. бразикумаба) здоровым субъектам (HS). Представленные результаты демонстрируют профили зависимости средней (\pm SD) концентрации AMG 139 в сыворотке крови от времени.

[0017] На **фигуре 2** представлены результаты фармакокинетического анализа исследования возрастающей однократной дозы при внутривенном введении AMG 139 здоровым субъектам (HS). Представленные результаты демонстрируют профили зависимости средней (\pm SD) концентрации AMG 139 в сыворотке крови от времени.

[0018] На **фигуре 3** представлена фармакокинетическая структурная модель, использованная при разработке количественной модели популяции для оценки PK AMG 139 на основе данных из примера 1.

[0019] На **Фигуре 4** представлены результаты диагностической визуальной прогностической проверки модели популяции для оценки PK AMG 139. Показанные результаты демонстрируют среднее значение (сплошная линия) и 90% доверительный интервал (пунктирная линия) профиля зависимости концентрации AMG 139 от времени после моделирования 1000 клинических испытаний. Каждая точка представляет собой фактически наблюдаемые концентрации у субъектов.

[0020] На **Фигуре 5** представлены результаты множества диагностических визуальных прогностических проверок модели популяции для оценки PK AMG 139. Результаты

иллюстрируют корреляции между наблюдаемыми концентрациями AMG 139 и популяционными и индивидуальными прогнозируемыми концентрациями, а также взвешенные остатки подбора модели между популяционными прогнозируемыми концентрациями и временем.

[0021] На **фигуре 6** представлены аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей бразикумаба, которые представлены в виде SEQ ID NO:1 и 2 соответственно. Подчеркнутые аминокислотные последовательности идентифицируют шесть областей, определяющих комплементарность, т. е. CDRH1 (SEQ ID NO:3), CDRH2 (SEQ ID NO:4), CDRH3 (SEQ ID NO:5), CDRL1 (SEQ ID NO:6), CDRL2 (SEQ ID NO:7) и CDRL3 (SEQ ID NO:8).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0022] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, включая смягчение симптома язвенного колита, посредством введения эффективного количества антитела к IL-23, которое подавляет активность IL-23 без подавления активности IL-12. Антитела к IL-23 по настоящему изобретению включают все известные формы антител при условии, что эти формы антител специфически связывают и подавляют IL-23 без влияния на активность IL-12. Предполагается, что способы по настоящему изобретению хорошо подходят для лечения пациентов с язвенным колитом от умеренной до тяжелой степени, как правило, по оценке квалифицированного клинициста, интерпретирующего результаты колоноскопии. Раскрытые способы обеспечивают эффективный подход к благоприятному облегчению состояния тех, кто страдает язвенным колитом.

[0023] Термины "осуществление лечения" и "лечение", а также им подобные, используются в данном документе для обычного обозначения достижения требуемого фармакологического, физиологического или терапевтического эффекта. Эффект может быть профилактическим, что означает предупреждение или частичное предупреждение заболевания, его симптома или состояния, и/или может быть терапевтическим, что означает частичное или полное излечение от заболевания, состояния, симптома или нежелательного эффекта, обусловленного заболеванием. Используемый в данном документе термин "лечение" охватывает любое лечение заболевания млекопитающего, в частности человека, и включает: (а) предупреждение возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но его наличие еще не было диагностировано; (б) подавление заболевания, т. е. остановку его развития; или (с) ослабление заболевания, т. е., инициацию регрессии заболевания и/или его симптомов или состояний. Настоящее изобретение направлено на лечение пациента, страдающего

заболеванием, связанным с патологическим воспалением. В настоящем изобретении предусмотрены материалы и способы для предупреждения, подавления или облегчения нежелательных эффектов, связанных с патологическим воспалением в течение длительных периодов времени, и/или нежелательных эффектов, которые вызваны физиологическим ответом на неадекватное воспаление, присутствующее в биологической системе в течение длительного периода времени.

[0024] Антитело к IL-23, которое не подавляет IL-12, как используется в данном документе, означает антитело к IL-23, которое приводит к минимальному подавлению активности IL-12 или его отсутствию. Верхний предел минимального подавления активности IL-12 составляет менее 1% подавления активности IL-12 после введения бразикумаба.

[0025] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения субъекта. Метод может, например, оказывать в целом благоприятный эффект на субъекта, например, он может повышать ожидаемую продолжительность жизни субъекта. В качестве альтернативы, способ может, например, лечить, предупреждать, излечивать, облегчать или снижать интенсивность ("лечить") заболевания, нарушения, состояния или недомогания ("состояние"). В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения состояния у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей IL-23-специфическое антитело, где состояние поддается лечению посредством снижения активности (частично или полностью) IL-23 у субъекта. Лечение включает как терапевтическое введение (т. е. введение при явных признаках и симптомах заболевания или состояния), так и профилактическую или поддерживающую терапию (т. е. введение, когда заболевание или состояние неактивно), а также лечение для индукции ремиссии и/или поддержки ремиссии. Соответственно, тяжесть заболевания или состояния может быть снижена (частично, значительно или полностью) или признаки и симптомы могут быть предупреждены или отсрочены (отсроченное начало, длительная ремиссия или неактивность заболевания).

[0026] Среди состояний, подлежащих лечению в соответствии с настоящим изобретением, есть состояния, при которых IL-23 связан с основным заболеванием или нарушением, или играет роль в его развитии, или иным образом способствует возникновению негативного симптома. Такие состояния включают воспаление кишечника, такое как воспаление, характерное для язвенного колита.

[0027] Термин "эффективность", используемый в данном документе в контексте режима дозирования, относится к эффективности конкретного режима лечения. Эффективность можно измерить на основании изменения течения заболевания в ответ на средство по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок (например, антитело к IL-23) вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточных для того, чтобы вызвать улучшение, предпочтительно устойчивое улучшение, по меньшей мере по одному индикатору, который отражает тяжесть нарушения, которое подвергается лечению. Для определения того, достаточное ли количество и длительность лечения, могут быть оценены различные индикаторы, отражающие степень недомогания, заболевания или состояния субъекта. Такие индикаторы включают, например, клинически признанные индикаторы тяжести заболевания, симптомов или проявлений рассматриваемого нарушения.

[0028] В одном варианте осуществления улучшение считается устойчивым, если субъект демонстрирует улучшение в по меньшей мере двух случаях с интервалом от двух до четырех недель. В другом варианте осуществления улучшение считается устойчивым, если субъект демонстрирует улучшение в по меньшей мере двух случаях с интервалом от двух до четырех месяцев; в дополнительном варианте осуществления улучшение считается устойчивым, если субъект демонстрирует улучшение в по меньшей мере двух случаях с интервалом от шести до двенадцати месяцев. Степень улучшения обычно определяется врачом, который может сделать это определение на основании признаков, симптомов, результатов колоноскопии, биопсии или результатов других тестов, а также может использовать анкеты, которые предлагаются субъекту, например, анкеты о качестве жизни, разработанные для данного заболевания, такого как язвенный колит.

[0029] Специфичные к IL-23 антитела можно вводить для достижения улучшения состояния субъекта. На улучшение может указывать снижение индекса активности заболевания, улучшение клинических симптомов, эндоскопическое улучшение или любое другое измерение активности заболевания.

[0030] Лечение субъекта с помощью специфического к IL-23 антитела может проводиться в количестве и/или с достаточным интервалом для достижения и/или поддержания определенного количества специфического к IL-23 антитела в определенном объеме сыворотке крови с применением, например, анализа, описанного в данном документе. Например, специфическое к гетеродимеру антитело вводят для достижения концентрации в сыворотке крови, составляющей 12,5-1000 нг/мл. В одном варианте осуществления специфические к гетеродимеру антитела вводят для достижения

концентрации в сыворотке крови, составляющей по меньшей мере 12,5 нг/мл, 25 нг/мл, 50 нг/мл, 60 нг/мл, 70 нг/мл, 75 нг/мл, 80 нг/мл, 85 нг/мл, 90 нг/мл, 95 нг/мл, 100 нг/мл, 150 нг/мл, 200 нг/мл, 500 нг/мл или 990 нг/мл. Специалисту в данной области техники будет понятно, что приведенные в данном документе количества применимы к полноразмерной молекуле антитела или иммуноглобулина; если используется ее антигенсвязывающий фрагмент, может быть достигнута такая же молярная концентрация в сыворотке крови, хотя вес на единицу объема будет отличаться от данного веса на такое значение, которое можно рассчитать на основании молекулярного веса фрагмента и полноразмерного иммуноглобулина.

[0031] Лечение субъекта с помощью специфического к ПЛ-23 антитела может проводиться в количестве и с интервалом, составляющим 15-54 мг каждые 0,5-1,5 месяца; 55-149 мг каждые 1,5-4,5 месяца; 150-299 мг каждые 4-8 месяцев; или 300-1100 мг каждые 14-8 месяцев. В одном варианте осуществления количество и интервал выбраны из группы, состоящей из 21 мг каждый месяц; 70 мг каждые 3 месяца; 210 мг каждые 6 месяцев; или 700 мг каждые 6 месяцев.

[0032] Понятно, что способы лечения описанных в данном документе заболеваний могут предусматривать введение эффективного количества антитела к ПЛ-23. В зависимости от показания для назначения лечения, терапевтически эффективное количество является достаточным для того, чтобы вызвать уменьшение интенсивности по меньшей мере одного симптома целевого патологического состояния на по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или больше по сравнению с субъектами, не получавшими лечение.

[0033] Режимы введения и дозировки антитела к ПЛ-23 можно регулировать для обеспечения введения эффективного количества для достижения оптимального терапевтического ответа. Например, можно вводить один болюс, можно вводить несколько разделенных доз в течение периода времени или дозу можно пропорционально уменьшать или увеличивать в зависимости от терапевтической ситуации. Антитело к ПЛ-23 можно вводить с помощью любой подходящей методики, включая без ограничения парентерально, местно или путем ингаляции. При введении путем инъекции фармацевтическую композицию можно вводить, например, внутрисуставным, внутривенным, внутримышечным, внутривагинальным, интраперитонеальным или кожным путями (включая внутри-, чрес- или субдермальный и подкожный), путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтическую композицию вводят внутривенным путем. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят подкожным путем. В дополнительных вариантах осуществления композиции вводят пероральным, трансбуккальным, ректальным, интратрахеальным, желудочным или внутричерепным путями. Предусмотрено локализованное введение, например, в месте локализации заболевания или повреждения, например, с помощью клизмы или суппозитория при состояниях, затрагивающих желудочно-кишечный тракт. Также предусмотрены трансдермальная доставка и замедленное высвобождение из имплантатов. Доставка путем ингаляции включает, например, назальную или пероральную ингаляцию, применение небулайзера, ингаляцию антагониста в форме аэрозоля и т. п. Другие альтернативы включают глазные капли; препараты для перорального введения, включая пилюли, сиропы, пастилки или жевательную резинку; и препараты для местного применения, такие как лосьоны, гели, спреи и мази.

[0034] Антитела к IL-23 вводят преимущественно в форме композиции, содержащей один или несколько дополнительных компонентов, таких как физиологически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель. Необязательно композиция дополнительно содержит одно или несколько физиологически активных средств для комбинированной терапии. Фармацевтическая композиция может содержать антитело к IL-23 вместе с одним или несколькими веществами, выбранными из группы, состоящей из буфера, антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота, низкомолекулярного полипептида (например, полипептида, содержащего менее 10 аминокислот), белка, аминокислоты, углевода, такого как глюкоза, сахароза или декстрины, хелатирующего средства, такого как EDTA, глутатиона, стабилизатора и вспомогательного вещества. В соответствии с соответствующими промышленными стандартами также могут быть добавлены консерванты, такие как бензиловый спирт. Композиция может быть составлена в виде лиофилизата с использованием подходящих растворов вспомогательных веществ (например, сахарозы) в качестве разбавителей. Антитело к IL-23 может быть предусмотрено в концентрации, составляющей 50-200 мг/мл. Иллюстративные составы, применимые для настоящего изобретения, включают составы, которые содержат буфер на основе глутаминовой кислоты, лимонной кислоты или уксусной кислоты при подходящем значении pH, составляющем 4,5-5,2, вспомогательное вещество, такое как сахароза, глицин, пролин, глицерин и/или сорбит в подходящей концентрации, такой как 1-20% (вес/объем), и поверхностно-активное вещество, такое как неионогенное поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат (полисорбат 20 или 80) или поллоксамеры

(полоксамер 1888) в соответствующей концентрации, составляющей 0,001-0,1% (вес/объем). Такие составы раскрыты в патенте США № 6171586 и опубликованных WIPO заявках №: WO20100027766 и WO2011088120. В некоторых вариантах осуществления составы содержат ацетат натрия, сахарозу и полисорбат 20. В некоторых вариантах осуществления составы содержат 70 мг/мл бразикумаба, 10 мМ ацетата натрия, 9% (вес/объем) сахарозы и 0,004% (вес/объем) полисорбата 20 при значении pH, составляющем 5,2. Подходящие компоненты нетоксичны для реципиентов в используемых дозах и концентрациях. Дополнительные примеры компонентов, которые можно использовать в фармацевтических составах, представлены в любом издании Remington's Pharmaceutical Sciences, включая 21-е изд. (2005), Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания.

[0035] Наборы для применения практикующими врачами содержат антитело к IL-23 и этикетку или другие инструкции по применению для лечения любого из состояний, обсуждаемых в данном документе. В одном варианте осуществления набор содержит стерильный препарат одного или нескольких антигенсвязывающих белков, нацеливающихся на IL-23, которые могут быть в форме композиции, как описано выше, и могут быть помещены в один или несколько флаконов.

[0036] Конкретные варианты осуществления способов по настоящему изобретению включают использование антитела к IL-23 и одного или нескольких дополнительных антагонистов IL-23, как описано в патентах США №№ 7491391; 7807414; 7872102; 7807160; 8362212; 7935344; 7790862; опубликованных патентных заявках США №№ 2012282269, 20090123479; 20120128689; и 2012264917; и публикациях WIPO WO1999/05280, WO2007/0244846, WO2007/027714, WO 2007/076524, WO2007/147019, WO2008/103473, WO 2008/103432, WO2009/043933, WO2009/082624 и WO 12/009760.

[0037] Также предусмотрены антитела к IL-23, вводимые отдельно или в комбинации с другими средствами, применимыми для лечения язвенного колита. Лекарственные препараты для местного применения (например, стероиды, каменноугольный деготь, антралин, соли Мертвого моря, различные натуральные масла, витамин D3 и его аналоги, солнечный свет, ретиноиды для местного применения), фототерапия (например, ультрафиолетовый свет, фотохимиотерапия (PUVA)) и медицинские препараты для внутреннего применения (например, метотрексат, системные стероиды). Если совместно вводят несколько терапевтических средств, дозировки могут быть соответственно скорректированы, как это признано или известно из уровня техники.

[0038] В каждом случае, если используется комбинация молекул и/или других средств лечения, отдельную(отдельные) молекулу(молекулы) и/или средство(средства) лечения можно вводить в любом порядке, в течение любого периода времени, который является эффективным, например, одновременно, последовательно или поочередно. В одном варианте осуществления способ лечения включает завершение первого курса лечения одной молекулой или другим средством лечения до начала второго курса лечения. Промежуток времени между окончанием первого курса лечения и началом второго курса лечения может представлять собой любой промежуток времени, который позволяет провести полный курс эффективной терапии, например, секунды, минуты, часы, дни, недели, месяцы или даже годы.

[0039] Термины "полипептид" или "белок" означают макромолекулу, имеющую аминокислотную последовательность нативного белка, то есть белка, продуцируемого встречающейся в природе и нерекомбинантной клеткой; или он продуцируется генетически сконструированной или рекомбинантной клеткой и включает молекулы, имеющие аминокислотную последовательность нативного белка, или молекулы, содержащие одну или несколько делеций, вставок и/или замен аминокислотных остатков нативной последовательности. Термин также включает аминокислотные полимеры, в которых одна или несколько аминокислот являются химическими аналогами соответствующих встречающихся в природе аминокислоты и полимеров. Термины "полипептид" и "белок" охватывают антитела к IL-23 и последовательности, которые содержат одну или несколько делеций, вставок и/или замен аминокислотных остатков последовательности антигенсвязывающего белка. Термин "полипептидный фрагмент" относится к полипептиду, который содержит делецию на аминоконце, делецию на карбоксильном конце и/или внутреннюю делецию по сравнению с полноразмерным нативным белком. Такие фрагменты могут также содержать модифицированные аминокислоты по сравнению с нативным белком. В определенных вариантах осуществления фрагменты характеризуются длиной, составляющей от приблизительно пяти до 500 аминокислот. Например, длина фрагментов может составлять по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50, 70, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 400, или 450 аминокислот. Применимые полипептидные фрагменты включают иммунологически функциональные фрагменты антител, включая связывающие домены. В случае антитела к IL-23 применимые фрагменты содержат без ограничения одну или несколько областей CDR, переменный домен тяжелой или легкой цепей, часть цепи

антитела, часть вариабельной области, включая менее чем три CDR, Fv, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂ и т. п.

[0040] Термин "выделенный белок" относится к белку, такому как антигенсвязывающий белок (примером которого может быть антитело), который очищен от белков или полипептидов или других загрязняющих веществ, которые способны помешать его терапевтическому, диагностическому, профилактическому применению, исследованию или другому применению. Используемый в данном документе термин "практически чистый" означает, что описанная разновидность молекулы является преобладающей присутствующей разновидностью, то есть в пересчете на молярное количество она более распространена, чем любая другая отдельная разновидность в той же смеси. В определенных вариантах осуществления практически чистая молекула представляет собой композицию, где рассматриваемые частицы включают по меньшей мере 50% (в пересчете на молярное количество) всех присутствующих макромолекулярных разновидностей. В других вариантах осуществления практически чистая композиция будет содержать по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 99% всех макромолекулярных разновидностей, присутствующих в композиции. В определенных вариантах осуществления по сути гомогенное вещество очищено до такой степени, что загрязняющие разновидности не могут быть выявлены в композиции обычными способами выявления и, таким образом, композиция состоит из одной выявляемой макромолекулярной разновидности.

[0041] "Вариант" полипептида (например, антигенсвязывающего белка, такого как антитело) содержит аминокислотную последовательность, где один или несколько аминокислотных остатков вставлены, делетированы и/или заменены в аминокислотной последовательности относительно другой полипептидной последовательности. Варианты включают слитые белки или химеры. "Производное" полипептида представляет собой полипептид, который был химически модифицирован некоторым образом, отличным от вариантов, полученных посредством вставки, делеции или замены, например, посредством конъюгации с другим химическим фрагментом. Иллюстративные производные белка представляют собой формы белка, которые были гликозилированы, миристоилированы, пегилированы и т. п.

[0042] Термины "встречающийся в природе" или "нативный", используемые в описании в отношении биологических материалов, таких как полипептиды, нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и т. п., относятся к материалам, которые встречаются в природе, таким как нативный человеческий IL-23. В определенных аспектах предусмотрены рекомбинантные антигенсвязывающие белки, которые связывают нативный IL-23. В этом контексте

"рекомбинантный белок" представляет собой белок, полученный с использованием рекомбинантных методик, т. е. посредством экспрессии рекомбинантной нуклеиновой кислоты, как описано в данном документе. Способы и методики получения рекомбинантных белков хорошо известны из уровня техники.

[0043] Термин "антитело" относится к интактному иммуноглобулину любого изотипа и любого субизотипа или его фрагменту, который может конкурировать с интактным антителом за специфическое связывание с антигеном-мишенью, и включает, например, химерные, гуманизированные, полностью человеческие и биспецифические антитела. Антитело как таковое представляет собой разновидность антигенсвязывающего белка. Если не указано иное, термин "антитело" включает, в дополнение к антителам, содержащим две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи, их производные, варианты, фрагменты и мутеины, примеры которых описаны ниже. Интактное антитело обычно будет содержать по меньшей мере две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи, но в некоторых случаях может содержать меньше цепей, например, антитела, встречающиеся в природе у верблюдовых, которые могут содержать только тяжелые цепи. Антитела могут быть получены исключительно из одного источника или могут быть "химерными", то есть разные части антитела могут быть получены из двух разных антител, как дополнительно описано ниже. Антигенсвязывающие белки, антитела или связывающие фрагменты могут быть получены в гибридах с помощью методик рекомбинантной ДНК или ферментативного или химического расщепления интактных антител.

[0044] Термин "функциональный фрагмент" (или просто "фрагмент") цепи антитела или иммуноглобулина (тяжелая или легкая цепь), используемый в данном документе, представляет собой антигенсвязывающий белок, содержащий часть (независимо от того, как эта часть получена или синтезирована) антитела, в которой отсутствуют по меньшей мере некоторые аминокислоты, присутствующие в полноразмерной цепи, но которая способна специфически связываться с антигеном. Такие фрагменты являются биологически активными в том смысле, что они специфически связываются с антигеном-мишенью и могут конкурировать с другими антигенсвязывающими белками, включая интактные антитела, за специфическое связывание с данным эпитопом. В одном аспекте такой фрагмент будет сохранять по меньшей мере одну определяющую комплементарность область (CDR), присутствующую в полноразмерной легкой или тяжелой цепи, и в некоторых вариантах осуществления будет содержать одну тяжелую цепь и/или легкую цепь или ее часть. Эти биологически активные фрагменты могут быть

получены с помощью методик рекомбинантной ДНК или могут быть получены посредством ферментативного или химического расщепления антигенсвязывающих белков, включая интактные антитела. Фрагменты включают без ограничения иммунологически функциональные фрагменты, такие как Fab, Fab', F(ab')₂, F_v, однодоменные антитела и одноцепочечные антитела, и могут быть получены из любого источника, представляющего собой млекопитающее, включая без ограничения человека, мышь, крысу, козу, овцу, лошадь, корову, верблюда или кролика. Кроме того, предусматривается, что функциональная часть антигенсвязывающих белков, раскрытых в данном документе, например, одна или несколько CDR, может быть ковалентно связана со вторым белком или небольшой молекулой для создания терапевтического средства, направленного на конкретную мишень в организме, обладающего бифункциональными терапевтическими свойствами или имеющего длительный период полужизни в сыворотке крови.

[0045] Используемый в данном документе термин "антигенсвязывающий белок" означает белок, который специфически связывает указанный антиген-мишень; антиген, предусмотренный в данном документе, представляет собой IL-23, в частности человеческий IL-23, включая нативный человеческий IL-23. Предусмотренные в данном документе антигенсвязывающие белки взаимодействуют с по меньшей мере частью уникальной субъединицы p19 IL-23, проявляя связывание IL-23; но не связываются с каким либо значимым эффектом с IL-12 (например, с субъединицами p40 и/или p35 IL-12). Как следствие, антигенсвязывающие белки, предусмотренные в данном документе, способны оказывать влияние на активность IL-23 без потенциальных рисков, которые может вызывать подавление IL-12 или общей субъединицы p40. Антигенсвязывающие белки способны оказывать влияние на способность IL-23 взаимодействовать с его рецептором, например, оказывая влияние на связывание с рецептором, например, препятствуя ассоциации с рецептором. В частности, такие антигенсвязывающие белки полностью или частично снижают, подавляют, препятствуют или модулируют одну или несколько биологических активностей IL-23. Такое подавление или нейтрализация нарушает биологический ответ в присутствии антигенсвязывающего белка по сравнению с ответом в отсутствие антигенсвязывающего белка и может быть определено с применением анализов, известных из уровня техники и описанных в данном документе. Предусмотренные в данном документе антигенсвязывающие белки подавляют IL-23-индуцированное продуцирование провоспалительных цитокинов, например, IL-23-индуцированное продуцирование IL-22 в клетках цельной крови и IL-23-индуцированную

экспрессию IFN γ в НК и клетках цельной крови. Снижение биологической активности может составлять приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше.

[0046] Определенные антигенсвязывающие белки, описанные в данном документе, представляют собой антитела или получены из антител. Такие антигенсвязывающие белки включают без ограничения моноклональные антитела, биспецифические антитела, миниантитела, однодоменные антитела, синтетические антитела, миметики антител, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, продукты слияния антител, конъюгаты антител, одноцепочечные антитела и их фрагменты соответственно. В некоторых случаях антигенсвязывающий белок представляет собой иммунологический фрагмент антитела (например, Fab, Fab', F(ab')₂ или scFv).

[0047] Определенные антигенсвязывающие белки, которые предусмотрены, могут содержать одну или несколько CDR, описанных в данном документе (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более CDR). В некоторых случаях антигенсвязывающий белок содержит (а) полипептидную структуру и (б) одну или несколько CDR, которые вставлены в полипептидную структуру и/или присоединены к ней. Полипептидная структура может принимать множество различных форм. Например, она может представлять собой каркас встречающегося в природе антитела или его фрагмента или варианта, или содержать его, или может быть полностью синтетической по природе. Примеры различных полипептидных структур дополнительно описаны ниже.

[0048] Говорят, что антигенсвязывающий белок по настоящему изобретению "специфически связывает" свой антиген-мишень, если константа равновесия диссоциации (K_D) составляет $\leq 10^{-8}$ М. Антигенсвязывающий белок специфически связывает антиген с "высокой аффинностью", если K_D составляет $\leq 5 \times 10^{-9}$ М, и с "очень высокой аффинностью", если K_D составляет $\leq 5 \times 10^{-10}$ М. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок будет связываться с человеческим IL-23 с $K_D \leq 5 \times 10^{-12}$ М, и в еще одном варианте осуществления он будет связываться с $K_D \leq 5 \times 10^{-13}$ М. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антигенсвязывающий белок характеризуется $K_D \leq 5 \times 10^{-12}$ М и константой диссоциации приблизительно $\leq 5 \times 10^{-6}$ 1/с. В другом варианте осуществления константа диссоциации составляет $\leq 5 \times 10^{-7}$ 1/с.

[0049] В вариантах осуществления, где антигенсвязывающий белок применяется для путей терапевтического применения, антигенсвязывающий белок способен снижать, подавлять, препятствовать или модулировать одну или несколько биологических активностей IL-23, например, посредством индукции продуцирования провоспалительных

цитокинов. IL-23 имеет множество различных биологических эффектов, которые можно измерить с помощью множества различных анализов на различных типах клеток; известны примеры таких анализов, см., например, опубликованную патентную заявку США №: 2013-0004501, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные антитела к IL-23 раскрыты в опубликованной патентной заявке США №: 2013-0004501.

[0050] Используемый в данном документе термин "бразикумаб" (также известный как AMG 139) относится к интактному иммуноглобулину, представляющему собой бразикумаб или его антигенсвязывающую часть, которая конкурирует с интактным антителом за специфическое связывание, если не указано иное. Бразикумаб также включает антитела (или их фрагменты), которые идентичны или схожи с бразикумабом по аминокислотной последовательности, особенно в переменных областях или в их CDR (однако также предусмотрены варианты в константных областях). Например, применимый полипептид бразикумаба имеет аминокислотную последовательность, которая на 85%, 90%, 92%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности полипептида бразикумаба, раскрытого в данном документе. В другом варианте осуществления применимый полипептид на приблизительно 80% 85%, 90%, 92%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичен бразикумабу.

[0051] Бразикумаб представляет собой человеческое антитело, которое специфически распознает нативный гетеродимер человеческого IL-23, но не связывается с каким-либо значимым эффектом с гетеродимером человеческого IL-12. Бразикумаб подавляет IL-23-индуцированное продуцирование провоспалительных цитокинов. Например, IL-23-индуцированное продуцирование IL-22 в клетках цельной крови и IL-23-индуцированную экспрессию IFN γ в NK и клетках цельной крови. В некоторых вариантах осуществления бразикумаб представляет собой выделенный IL-23-специфический антигенсвязывающий белок, содержащий переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3 из SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3 из SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления бразикумаб представляет собой выделенный IL-23-специфический антигенсвязывающий белок, где переменная область тяжелой цепи на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO:1, а переменная область легкой цепи на по меньшей мере 90% идентична CDRL1, CDRL2 и CDRL3 из SEQ ID NO:2. См. WO 2011/056600, опубликованную 11 мая 2011 года.

[0052] Если предусмотрен диапазон значений, подразумевается, что каждое промежуточное значение (до десятых долей единицы нижнего предела, если в контексте

явно не указано иное) между верхним и нижним пределами этого диапазона и любым другим установленным или промежуточным значением или меньшим диапазоном в установленном диапазоне охватывается настоящим изобретением. Верхний и нижний пределы меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньший диапазон с учетом любого специально исключенного предела в установленном диапазоне. Если установленный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключаящие оба включенных предела, также включены в настоящее изобретение.

[0053] Если в данном документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, должны иметь значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области техники. Также если согласно контексту не требуется иное, выражения в единственном числе будут включать формы множественного числа, и выражения во множественном числе будут включать форму единственного числа. Как правило, описанные в данном документе номенклатуры и методики культивирования клеток и тканей, молекулярной биологии, иммунологии, микробиологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот и гибридизации широко известны и обычно используются в данной области техники. Способы и методики по настоящему изобретению обычно осуществляют в соответствии с общепринятыми способами, широко известными из уровня техники и описанными в различных общих и более конкретных литературных источниках, цитируемых и обсуждаемых в настоящем описании, если не указано иное. См., например, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992) и Harlow and Lane *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990). Ферментативные реакции и методики очистки осуществляют в соответствии со спецификациями изготовителя, как это обычно осуществляется в данной области техники или как описано в данном документе. Терминология, используемая в связи с лабораторными процедурами и методиками аналитической химии, синтетической органической химии, медицинской и фармацевтической химии, описанными в данном документе, широко известна и обычно используется в данной области техники. Стандартные методики доступны для химического синтеза, химического анализа, фармацевтического получения, составления, доставки и лечения пациентов.

[0054] В доклинических моделях и исследованиях у пациентов было показано, что антитела к р40 IL-12/23 (например, устекинумаб, одобренный для лечения болезни Крона

и псориаза, и бриакинумаб) и антитела к р19 IL-23 вызывают клинические ответы при болезни Крона. Бразикумаб, ранее известный как MEDI2070 и AMG 139, представляет собой человеческий иммуноглобулин, который селективно связывается с человеческим интерлейкином-23 (IL-23) с высокой аффинностью и предотвращает взаимодействие IL-23 с рецептором IL-23. Считается, что роли IL-23 важны для рекрутирования и активации ряда воспалительных клеток, участвующих в воспалении. Бразикумаб представляет собой моноклональное антитело (mAb) на основе иммуноглобулина G2 (IgG2), полученное из клеток яичника китайского хомячка, состоящее из 2 тяжелых цепей подкласса IgG2 и 2 легких цепей подкласса лямбда, которые ковалентно связаны дисульфидными связями.

[0055] Доклиническую безопасность бразикумаба оценивали в нескольких исследованиях на яванских макаках как фармакологически релевантном виде. В фармакологическом исследовании безопасности не было отмечено связанных с бразикумабом влияний на оцененные сердечно-сосудистые, респираторные или нейроповеденческие параметры после однократного внутривенного (IV) введения 300 мг/кг. В исследованиях продолжительностью 2 недели, 3 месяца и 6 месяцев на яванских макаках бразикумаб в целом хорошо переносился при IV или подкожном (SC) введении. Введение бразикумаба в дозах до 300 мг/кг включительно не повлияло на прижизненные наблюдения, иммунофенотипирование периферической крови или клиническую и анатомическую патологию, а также на связанные с полом различия в воздействии. В 6-месячном токсикологическом исследовании введение бразикумаба яванским макакам путем SC инъекции в дозе, составляющей 30, 100 или 300 мг/кг один раз в неделю в течение 26 недель, не оказало токсикологически значимых воздействий на исследуемые параметры. Примерно у 14% (4 из 28) животных, обработанных бразикумабом, вырабатывались связывающие антитела к лекарственному средству (ADA) в течение периода введения доз, и у 25% (1 из 4) животных при дозе, составляющей 300 мг/кг, вырабатывались связывающие ADA в период восстановления. Нейтрализующие антитела не были выявлены у животных, которые были положительными по связывающим ADA согласно результатам тестирования, и связывающие ADA не снижали воздействие бразикумаба. Не было отмечено нежелательных эффектов после SC введения 26 доз бразикумаба один раз в неделю, уровень которого составлял 300 мг/кг, при этом максимальная протестированная доза соответствовала максимальной концентрации лекарственного средства в сыворотке крови (C_{max}), составляющей 5900 мкг/мл, и площади под кривой, отражающей зависимость концентрации в сыворотке крови от времени (AUC), составляющей 32, 100 мкг•день/мл на 176-й день исследования.

[0056] В экспериментах, описанных в примерах ниже, были поставлены различные цели и определены конкретные конечные точки, как раскрыто в таблице 1.

Таблица 1

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ
ПЕРВИЧНЫЕ	ПЕРВИЧНЫЕ
<input type="checkbox"/> СРАВНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРАЗИКУМАБА И ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ	КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ: <input type="checkbox"/> БАЛЛ ПО МОДИФИЦИРОВАННОЙ ШКАЛЕ МЕЙО (MMS) НА 10-Й НЕДЕЛЕ: О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЭНДОСКОПИИ = 0 ИЛИ 1, И О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ РЕКТАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ = 0, И О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЧАСТОТЫ СТУЛА = 0
ВТОРИЧНЫЕ	ВТОРИЧНЫЕ
<input type="checkbox"/> СРАВНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРАЗИКУМАБА И ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ УСТОЙЧИВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ	УСТОЙЧИВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ: <input type="checkbox"/> MMS НА 10-Й И 54-Й НЕДЕЛЕ: О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЭНДОСКОПИИ = 0 ИЛИ 1, И О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ РЕКТАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ = 0, И О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЧАСТОТЫ СТУЛА = 0
<input type="checkbox"/> СРАВНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ (БЕЗ CS)	КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ CS: <input type="checkbox"/> MMS НА 54-Й НЕДЕЛЕ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ, НЕ ПРИНИМАЮЩИХ CS В ТЕЧЕНИЕ ≥ 12 НЕДЕЛЬ ДО 54-Й НЕДЕЛИ: О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЭНДОСКОПИИ = 0 ИЛИ 1, И

	<p>О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ РЕКТАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ = 0, И</p> <p>О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЧАСТОТЫ СТУЛА = 0</p>
<p><input type="checkbox"/> ОЦЕНИТЬ ФАРМАКОКИНЕТИКУ (РК) И ИММУНОГЕННОСТЬ БРАЗИКУМАБА У УЧАСТНИКОВ С УС</p>	<p><input type="checkbox"/> МОДЕЛЬ ПОПУЛЯЦИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РК КОНЦЕНТРАЦИЙ БРАЗИКУМАБА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И АНАЛИЗ В ОТНОШЕНИИ АНТИТЕЛ К БРАЗИКУМАБУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ</p>
<p><input type="checkbox"/> ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ ВЗАИМОСВЯЗИ ВОЗДЕЙСТВИЕ-ОТВЕТ БРАЗИКУМАБА</p>	<p><input type="checkbox"/> МОДЕЛЬ ВОЗДЕЙСТВИЕ-ОТВЕТ, СВЯЗЫВАЮЩАЯ ПЕРВИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ С МЕТРИКАМИ ПРОГНОЗИРУЕМЫХ МОДЕЛЬЮ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ БРАЗИКУМАБА</p>
<p>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ</p>	<p>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ</p>
<p><input type="checkbox"/> СРАВНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ВЕДОЛИЗУМАБА ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ</p>	<p>КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ:</p> <p><input type="checkbox"/> MMS НА 10-Й НЕДЕЛЕ:</p> <p>О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЭНДСКОПИИ = 0 ИЛИ 1, И</p> <p>О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ РЕКТАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ = 0, И</p> <p>О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЧАСТОТЫ СТУЛА = 0</p>
<p><input type="checkbox"/> СРАВНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ВЕДОЛИЗУМАБА ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ УСТОЙЧИВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ</p>	<p>УСТОЙЧИВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ:</p> <p><input type="checkbox"/> MMS НА 10-Й И 54-Й НЕДЕЛЕ:</p> <p>О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЭНДСКОПИИ = 0 ИЛИ 1, И</p> <p>О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ РЕКТАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ = 0, И</p> <p>О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЧАСТОТЫ СТУЛА = 0</p>

<input type="checkbox"/> СРАВНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ВЕДОЛИЗУМАБА ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ CS	КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ CS: <input type="checkbox"/> MMS НА 54-Й НЕДЕЛЕ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ, НЕ ПРИНИМАЮЩИХ CS В ТЕЧЕНИЕ ≥ 12 НЕДЕЛЬ ДО 54-Й НЕДЕЛИ: О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЭНДСКОПИИ = 0 ИЛИ 1, И О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ РЕКТАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ = 0, И О ПОДПОКАЗАТЕЛЬ ЧАСТОТЫ СТУЛА = 0
<input type="checkbox"/> ОЦЕНИТЬ БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ БРАЗИКУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С UC	АЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ, ПОКАЗАТЕЛИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ФИЗИКАЛЬНЫЕ ОСМОТРЫ, ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ (ECG)

[0057] Результаты, раскрытые в следующих примерах, позволяют установить, что введение бразикумаба приводит к снижению интенсивности воспаления толстой кишки, что приводит к улучшению показателя клинической ремиссии на основании определения пациента, отвечающего на лечение, который включает частоту стула, ректальное кровотечение и показатели эндоскопии у пациентов с активным UC умеренной или тяжелой степени, включая пациентов, которые не ответили на общепринятую или биологическую терапию или не переносят ее, или которые не проходят биологическую терапию, или которые ранее получали биологические средства, за исключением пациентов, которые не переносили ведолизумаб или демонстрировали первичный или вторичный ответ на лечение с помощью ведолизумаба, как описано в примере 3. . Примеры предусмотрены с целью иллюстрации конкретных вариантов осуществления или особенностей настоящего изобретения и не ограничивают его объем.

ПРИМЕРЫ**Пример 1***Анализы*

[0058] Анализы, описанные в таблице 2, выполняются в соответствии с процедурами, известными в данной области техники, и вносят вклад в результаты описанных в настоящем документе экспериментов.

Таблица 2

Лабораторные анализы		Параметры		
Гематология	Количество тромбоцитов	<u>Индексы RBC:</u>		<u>Количество WBC с</u>
	Количество RBC	MCV		<u>лейкоцитарной</u>
	Гемоглобин	MCH		<u>формулой:</u>
	Гематокрит	% ретикулоцитов		Нейтрофилы
				Лимфоциты
			Моноциты	
			Эозинофилы	
			Базофилы	
Клиническая химия	BUN	Калий	Аспаратаминотрансфераза (AST)	Общий и прямой билирубин
	Креатинин eGRF	Натрий	Аланинаминотрансфераза (ALT)	Общий белок
	Глюкоза (не натощак)	Кальций	Щелочная фосфатаза	Бикарбонат
	Магний	Хлорид	Альбумин	Фосфат
	Мочевая кислота			
Общий анализ мочи ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Относительная плотность • pH, глюкоза, белок, кровь, кетоны, билирубин, уробилиноген, нитрит, лейкоцитарная эстераза, измеренные при помощи индикаторной полоски • Микроскопическое исследование (если кровь или белок не соответствуют норме) 			

Другие скрининговые тесты	<ul style="list-style-type: none"> • Тест на туберкулезную инфекцию QuantiFERON TB Gold In-Tube • Фолликулостимулирующий гормон и эстрадиол (при необходимости только для тех женщин с репродуктивным потенциалом) • Тестирование на содержание алкоголя и наркотиков в моче (включающее как минимум амфетамины, барбитураты, кокаин, опиаты, каннабиноиды и бензодиазепины)] • Тест на беременность по хорионическому гонадотропину человека (hCG) в сыворотке крови и моче (при необходимости для женщин с репродуктивным потенциалом)^b • Серология [(антитело к HIV, поверхностный антиген вируса гепатита В [HBsAg] и антитело к вирусу гепатита С)] • Все лабораторные анализы, необходимые для исследования, будут проводиться в центральной лаборатории.
---------------------------	--

^a Локальный анализ мочи является стандартным для протокола, если не требуется анализ сыворотки крови.

Фармакокинетика, фармакодинамика и биомаркеры

[0059] Образцы венозной крови отбирали для измерения концентрации бразикумаба в сыворотке крови. Данные относительно концентрации в сыворотке крови анализировали с применением подхода популяционной фармакокинетики (ПК), а также применяли для характеристики взаимосвязи воздействие-ответ бразикумаба с применением популяционной ПК модели. Фармакодинамические параметры определяли с применением обычных методик, известных в данной области техники. Для забора сыворотки крови соответствующий SST Vacutainer (размер 5 мл для ПК, 15 мл для ADA, 5 мл для IL-22 и 10 мл для других исследуемых биомаркеров) и криопробирки маркировали зашифрованными этикетками. После забора крови пробирку осторожно переворачивали примерно 5 раз, чтобы кровь смешалась с содержимым пробирки. Крови позволяли свернуться в течение 30 минут при комнатной температуре. Через 30 минут и в течение 45 минут после забора крови осуществляли центрифугирование при 1100-1300 g в течение 15 минут. Собранную сыворотку крови незамедлительно (или в течение 2 часов после сбора крови) переносили в не менее 2, но не более 7 предварительно охлажденных, маркированных криопробирок, каждая из которых предназначалась для определения ПК, ADA, IL-22 и исследуемых биомаркеров сыворотки крови. Каждый флакон должен содержать не менее 1 мл

сыворотки крови. Пробирки с сывороткой крови помещали в морозильную камеру при примерно -70°C или при более холодных условиях и хранили в вертикальном положении.

[0060] Для процедур сбора K_2EDTA -плазмы крови для определения LCN2 и других исследуемых биомаркеров плазмы крови соответствующие имеющие фиолетовую верхнюю часть вакуумные пробирки с K_2EDTA (общий объем 5 мл для LCN2 и общий объем 3 мл для других исследуемых биомаркеров) и криопробирки маркировали зашифрованными этикетками. Их незамедлительно переворачивали 8-10 раз. При возможности плазму крови незамедлительно следует подвергать обработке, разделению на аликвоты и заморозке. Если образец не может быть обработан незамедлительно, его следует обработать в течение 4 часов после получения образца цельной крови и выдерживать при $2-8^{\circ}\text{C}$ до аликвотирования, которое следует осуществить в течение следующих шести часов. Криопробирки с образцами плазмы крови помещали в морозильную камеру при примерно -70°C или при более холодных условиях и хранили в вертикальном положении.

[0061] Забор крови в пробирки PAXgene Blood RNA начинали с того, что перед использованием сначала подтверждали, что пробирка PAXgene Blood RNA находится при комнатной температуре ($18-25^{\circ}\text{C}$), и проводили маркировку соответствующих пробирок PAXgene Blood RNA и криопробирок зашифрованными этикетками. Осуществляли забор 2,5 мл цельной крови и осторожно переворачивали пробирку PAXgene Blood RNA 8–10 раз. Пробирку PAXgene Blood RNA хранили в вертикальном положении при комнатной температуре ($18-25^{\circ}\text{C}$) в течение минимум 2 часов и максимум 72 часов перед размещением в морозильной камере (-20°C).

[0062] Для процедур оценки биомаркеров отбирали и анализировали образцы крови и стула для оценки белка, нуклеиновой кислоты и клеточных биомаркеров, которые связаны с вмешательством с использованием бразикумаба. Анализы биомаркеров предназначены для выяснения механизмов действия бразикумаба, идентификации подгрупп участников, восприимчивых к бразикумабу и для характеристики генной сигнатуры. Для сбора образцов, обработки, хранения и транспортировки образцов использовали общеизвестные стандартные процедуры.

[0063] Образцы цельной крови (примерно 2,5 мл) могут быть отобраны в пробирки PAXgene для получения образца общей РНК. РНК можно использовать в анализах экспрессии транскриптов с использованием массива Thermo Fisher Clarion D и хранить для будущих анализов.

[0064] Образцы венозной крови объемом примерно 5 мл отбирали для измерения концентрации IL-22 в сыворотке крови. Для измерения концентрации LCN2 в K₂EDTA-плазме крови отбирали образцы венозной крови объемом примерно 3 мл. Каждую образец сыворотки крови и плазмы крови разделяли на две аликвоты (одну для биоанализа и резервную).

[0065] Отдельную группу образцов сыворотки крови/плазмы крови (примерно 10 мл венозной крови для получения минимум 5 мл сыворотки крови на момент времени и 5 мл цельной крови для получения 2,5 мл плазмы крови) отбирали для анализа циркулирующих растворимых факторов в отношении форм активности воспалительных клеток. Анализируемые факторы могут включать без ограничения IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL 17A, IL-2, IL-23 и TNF α . Анализируемые белки оценивали с помощью масс-спектрометрии или валидированных иммуноанализов.

Пример 2

Оценка токсичности бразикумаба

[0066] Рандомизированное, двойное слепое с двойной имитацией, активное и плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами разрабатывали для изучения эффектов IL-23-специфического антитела в отношении пациентов с активным язвенным колитом от умеренной до тяжелой степени. Для минимизации систематической ошибки в дизайн исследования включали несколько особенностей, включая методики двойного заслепления и двойной имитации, а также случайное распределение участников, что способствует обеспечению равномерного распределения как известных, так и неизвестных факторов риска между группами, получающими средство вмешательства. Включение группы активного контроля, а также группы плацебо-контроля обеспечивает легкое выявление того, означает ли невозможность отличить тестируемое средство вмешательства от плацебо неэффективность тестируемого средства вмешательства, либо просто является результатом испытания, в котором не имелось возможности идентифицировать активное лекарственное средство. Сравнение плацебо и стандартного лекарственного средства обеспечивает внутреннее свидетельство чувствительности анализа.

[0067] Традиционные дизайны исследований, которые оценивают 'индукцию ремиссии' и 'поддержание ремиссии' в качестве отдельных исследований, требуют установления определенного момента времени, который определяет, когда заканчивается индукционное лечение и начинается поддерживающее лечение. Недостатки этих традиционных дизайнов с отдельными исследованиями включают вероятность выбора неподходящего момента

времени, который может не отражать оптимальное время, в которое проявляются фармакодинамические свойства лечения, сильно варьирующиеся показатели частоты ответа, которые затрудняют оценку размера выборки, необходимой для повторной рандомизации, эффекты предыдущего лечения и трудности с оценкой наличия активности основного заболевания. Как правило, участники, которые демонстрируют клинический ответ в традиционном исследовании индукционной терапии, повторно рандомизируются в отдельное исследование поддерживающей терапии, и поскольку только ответившие на лечение могут продолжать участие, они могут быть не самой подходящей популяцией для оценки долгосрочной ремиссии или оценки участников, которые могут продемонстрировать ответ в более поздний момент времени по мере продолжения лечения. Однако настоящий дизайн исследования позволяет оценить длительное поддержание ремиссии у участников, получающих непрерывное лечение, которые достигли ремиссии в ранее установленный момент времени.

[0068] Настоящее исследование разрабатывали с объединением как фазы начального вмешательства (индукции), так и фазы поддерживающей терапии в одно исследование с использованием подхода 'непрерывного лечения'. При использовании данного дизайна участников рандомизируют для получения индукционной терапии с помощью исследуемого средства вмешательства, активного контроля или плацебо, а затем получают непрерывное лечение в течение оставшейся части исследования, которая включает как оценку клинической ремиссии в неделю 10, так и оценку устойчивой ремиссии у участников, которые находились в клинической ремиссии, как в неделю 10, так и в неделю 54. Основным преимуществом этого натуралистического дизайна является то, что он позволяет оценить как индукционную терапию, так и поддерживающую терапию средством вмешательства в одном исследовании и позволяет избежать некоторых из отмеченных выше сложностей, которые связаны с традиционным предусматривающим повторную рандомизацию дизайном исследования с поддерживающей терапией. Кроме того, консолидация преимуществ первоначального вмешательства может быть оценена при продолжении вмешательства, особенно для тех участников, которые ответили на первоначальное вмешательство, но не соответствовали критериям ремиссии в неделю 10, но могут быть переведены в категорию участников с наличием ремиссии при продолжении приема средства вмешательства. Этот натуралистический дизайн также имитирует клиническую практику, поскольку пациенты будут продолжать лечение в непрерывном режиме, а проводимое в их отношении вмешательство не будет усечено до искусственно выбранного момента времени. Кроме того, сохранение первоначального

полученного в ходе рандомизации распределения для получения средства вмешательства гарантирует, что долгосрочная поддерживающая терапия средством вмешательства не будет смещена в пользу участников, достигших ремиссии во время периода индукционной терапии, поскольку те, кто достиг ремиссии с помощью получаемого ими средства вмешательства, все еще будут получать такое же средство вмешательства в фазе поддерживающей терапии без какого-либо влияния отмены или прекращения использования средства вмешательства. Кроме того, те, кто ответил на плацебо во время фазы индукционной терапии, все еще будут получать плацебо в фазе поддерживающей терапии без какого-либо влияния прекращения приема плацебо.

[0069] Определению доз для использования в исследовании язвенного колита способствовало признание того, что однократная внутривенная (в/в) доза 2100 мг бразикумаба хорошо переносилась здоровыми мужчинами европеоидной расы, являющимися участниками исследования, в фазе 1, а многократные предусматриваемые 700 мг в/в и 210 мг подкожно (п/к) дозы показали хорошую переносимость и эффективность у пациентов с болезнью Крона в исследовании фазы 2а. Безопасность, переносимость и РК однократной в/в дозы 4200 мг бразикумаба, вводимой здоровым участникам мужского и женского пола, также оценивали для получения информации о дозировке, имеющей отношение к исследованию UC, раскрытому в настоящем документе. Таким образом, ожидается, что в этом исследовании будут хорошо переноситься вводимые в/в дозы 700, 1400 и 2100 мг в качестве части индукционной терапии средством вмешательства, а также вводимые п/к дозы 210 и 105 мг в качестве части поддерживающей терапии средством вмешательства. Процедуры оценки диапазона доз также будут проводиться в течение периода поддерживающей терапии средством вмешательства; при этом участники, которые получали бразикумаб в/в во время периода индукционной терапии, затем будут рандомизированы 1:1 для получения п/к либо 210 мг, либо 105 мг бразикумаба каждые четыре недели.

[0070] Включение группы активного контроля, а также группы плацебо-контроля может обеспечить легкое выявление того, является ли невозможность отличить тестируемое средство вмешательства от плацебо результатом неэффективности тестируемого средства вмешательства, либо просто является результатом испытания, в котором не имелось возможности идентифицировать активное лекарственное средство. Участники группы плацебо и группы активного препарата сравнения будут подвергнуты тем же предусматриваемым исследованием процедурам оценки, что и участники, получавшие лечение бразикумабом.

[0071] Существуют значительные пределы воздействия между тем, что можно было бы ожидать от участников этого исследования, получающих многократные в/в дозы 2100 мг бразикумаба/многократные п/к дозы 210 мг бразикумаба, и от животных в базовых токсикологических исследованиях, подвергнутых уровню воздействия бразикумабом, не приводящему к появлению наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL). NOAEL для бразикумаба, равный 300 мг/кг, был установлен на яванских макаках в трех исследованиях, в которых бразикумаб вводили внутривенно еженедельно в течение периода вплоть до 14 недель и подкожно еженедельно в течение периода вплоть до 6 месяцев. При этой дозе не наблюдалось токсикологически значимых эффектов. На основании значений C_{max} и AUC, полученных в этих базовых токсикологических исследованиях на яванских макаках, и сопоставимых значениях параметров РК у здоровых участников, полученных в исследованиях фазы 1 и фазы 1b, были определены пределы воздействия, и они представлены в таблице 3.

Таблица 3. Краткие сведения относительно пределов воздействия бразикумаба для яванских макак и людей

Исследование	Доза NOAEL (мг/кг/неделя)	C_{max} (мкг/мл)	AUC _{0-tau} (мкг•день/мл)	Пределы воздействия для человека	
				C_{max}	AUC ^a
3 месяца с периодом восстановления 12 месяцев (109075)	300 в/в	14,800	53,500	8,1 ^b	11 ^b
3 месяца с периодом восстановления 12 месяцев (109075)	300 п/к	7500	41,500	168 ^c	172 ^c
6 месяцев с периодом восстановления 11 недель (109184)	300 п/к	5900	32,100	132 ^c	133 ^c

AUC_{0-tau} = площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени от нулевого момента времени до конца интервала введения доз; C_{max} = максимальная концентрация в сыворотке крови; в/в = внутривенно; п/к = подкожно.

^a Значения AUC_{0-tau} для обезьян умножали на 4 для поправки на 28-дневный интервал введения для людей.

- ^b Пределы безопасности рассчитывали на основе прогнозируемых показателей воздействия для людей ($C_{\max} = 1828$ мкг/мл; $AUC_{0-28 \text{ дней}} = 19250$ мкг•день/мл) для в/в дозы 4200 мг бразикумаба. Прогнозируемые оценки воздействия были основаны на показателях воздействия для человека после в/в введения 2100 мг бразикумаба, умноженных на 2.
- ^c Пределы безопасности рассчитывали на основе показателей воздействия для людей после п/к дозы 210 мг. C_{\max} человека (44,7 мкг/мл) и $AUC_{0-\tau}$ (967 мкг•день/мл) измеряли в равновесном состоянии.

[0072] В заключение, результаты токсикологических исследований бразикумаба предоставляют данные, указывающие на то, что бразикумаб считается безопасным для его предполагаемого применения у людей.

Пример 3

Лечение язвенного колита с помощью бразикумаба

[0073] Возраст участников исследования составлял от 18 до 80 лет включительно, при этом у них имелся язвенный колит от средней до тяжелой степени, для которых при это традиционная терапия являлась неэффективной или не переносилась. Оно включает участников, которые не получали биологическое средство (биологически наивные) или получали биологическое средство (например, антитело к TNF α) в дозе, одобренной для лечения UC, и не продемонстрировали ответ первоначально (т. е. с первичным отсутствием ответа), или продемонстрировали ответ первоначально, но затем утратили ответ при продолжении терапии (т. е. с вторичным отсутствием ответа), или имели непереносимость лекарственного препарата. Это также включает пациентов, которые ранее получали биологическое средство с наличием успешного ответа без последующей утраты эффективности лечения (включая ведолизумаб). Однако, поскольку ведолизумаб используется в качестве активного препарата сравнения, участники, которые продемонстрировали утрату эффективности (отвечающие критериям первичного или вторичного отсутствия ответа на лечение) или характеризующиеся непереносимостью предшествующего лечения ведолизумабом, будут исключены.

[0074] Критерии включения разработаны для обеспечения того, чтобы популяция пациентов была достаточно симптоматичной, чтобы продемонстрировать клинически значимое изменение по сравнению с исходным уровнем, чтобы подтвердить наличие пользы лечения для пациентов с активным язвенным колитом от умеренной до тяжелой степени. Участники должны пройти полную колоноскопию в течение 21 дня после

рандомизации, чтобы убедиться, что внешний вид их слизистой оболочки толстой кишки соответствует активному УС от умеренной до тяжелой степени, чтобы исследовать и задокументировать величину площади пораженной поверхности толстой кишки и оценить, можно ли изменения слизистой оболочки толстой кишки обоснованно отнести к воздействию исследуемого средства вмешательства. Кроме того, степень заболевания, оцененная с помощью полной колоноскопии на исходном уровне, может использоваться для определения того, подходит ли гибкая ректороманоскопия для последующих эндоскопических процедур оценки в недели 10 и 54.

[0075] Пациентов рандомизировали на пять групп, то есть группы, получающие внутривенно бразикумаб, группу, получающую ведолизумаб (Entyvio[®], моноклональное антитело к интегину $\alpha_4\beta_7$), и группу, получающую плацебо. Процедуры введения в день 1 происходили примерно через 1 неделю после рандомизации пациентов, то есть участников. В таблице 4 представлены подробные сведения о исследуемом средстве вмешательства и введении.

Таблица 4. Исследуемое средство вмешательства

Название исследуемого средства вмешательства	Бразикумаб в/в	Бразикумаб п/к	Ведолизумаб	Плацебо ^a
Дозированный состав	Жидкость во флаконе	Жидкость во флаконе	Лиофилизированный продукт во флаконе	Жидкость во флаконе
Путь введения	В/в инфузия	П/к	В/в инфузия	П/к и в/в инфузия
Величины дозы	700 мг	210 мг 105 мг	300 мг	0
	1400 мг			
	2100 мг			
Указания по введению доз ^b	10 флаконов для 700 мг	3 флакона для 210 мг 1,5 флакона для 105 мг	1 флакон	П/к введение дозы: 3 флакона В/в введение дозы: 0 флаконов
	20 флаконов для 1400 мг			
	30 флаконов для 2100 мг			
Устройство для инъекции	Набор для в/в введения	Игла и шприц	Набор для в/в введения	Набор для в/в введения Игла и шприц
Упаковка и маркировка	Исследуемое средство	Исследуемое средство	Исследуемое средство	П/к введение дозы:

Название исследуемого средства вмешательства	Бразикумаб в/в	Бразикумаб п/к	Ведолизумаб	Плацебо ^a
	вмешательств а будет предоставлено во флаконе. Каждый флакон будет маркирован в соответствии с требованиями каждой страны.	вмешательств а будет предоставлено во флаконе. Каждый флакон будет маркирован в соответствии с требованиями каждой страны.	вмешательств а будет предоставлено во флаконе. Каждый флакон будет маркирован в соответствии с требованиями каждой страны.	Исследуемое средство вмешательства а будет предоставлено во флаконе. Каждый флакон будет маркирован в соответствии с требованиями каждой страны. В/в введение дозы: Исследуемое средство вмешательства а не будет предоставлено
Изготовитель	Allergan	Allergan	Takeda	Allergan

В/в = внутривенное; п/к = подкожное.

^a Флаконы с плацебо не будут поставляться для в/в введения. Вместо этого не подвергавшиеся манипуляциям пакеты для в/в введения будут предоставлены расклепанным фармацевтом и использованы в качестве плацебо для в/в введения.

^b Инструкции по получению всех доз приведены в фармацевтическом руководстве [0076] Бразикумаб вводили в виде 100 мл в/в инфузии для первых 3 доз и п/к с использованием стандартного одноразового шприца для всех последующих доз; все дозы ведолизумаба вводили внутривенно в виде 250 мл в/в инфузии. Поскольку препараты бразикумаба и ведолизумаба различаются по внешнему виду и объему, необходимо принять особые меры предосторожности, чтобы гарантировать двойной слепой характер исследования. Методику двойной имитации применяли для сохранения заслепления при введении средств вмешательства, поскольку средства вмешательства, представляющие

собой бразикумаб и ведолизумаб, нельзя сделать идентичными. Всем участникам вводили одинаковое количество и тип (например, в/в и/или п/к) средств вмешательства на протяжении всего исследования, независимо от принадлежности к группе, получающей средство вмешательства. Например, каждому пациенту вводили две в/в инфузии средства вмешательства в дни исследования 1, 15 и 43. Первая в/в инфузия (в/в 1) представляла собой инфузию 100 мл в течение 60 минут, за которой незамедлительно следовала вторая в/в инфузия 250 мл (в/в 2) в течение 30 минут. В/в 1 всегда следует вводить перед в/в 2. В таблице 5 представлен повизитный график процедур введения в режиме двойной имитации для периода индукционной терапии.

Таблица 5. Схема введения доз для периода индукционной терапии

НОМЕР ВИЗИТА	ДЕ НЬ	БРАЗИКУМАБ		ВЕДОЛИЗУМАБ		ПЛАЦЕБО	
		2100 МГ В/В		300 МГ В/В		0 МГ	
		1400 МГ В/В					
		700 МГ В/В					
В/В 1	В/В 2	В/В 1	В/В 2	В/В 1	В/В 2		
2 (ИСХОД- НЫЙ УРОВЕНЬ)	1	A	S	S	A	S	S
3	15	A	S	S	A	S	S
5	43	A	S	S	A	S	S

В/в 1 = Первая внутривенная доза 100 мл; в/в 2 = вторая внутривенная доза 250 мл; А = активное средство; S = плацебо

[0077] В течение периода поддерживающей терапии в двойном слепом режиме все участники получали одну в/в инфузию 250 мл, вводимых в течение 30 минут, в соответствии с графиком введения доз (например, каждые 8 недель). Кроме того, все участники получали 3 отдельные п/к инъекции по 1 мл с использованием стандартного одноразового п/к шприца в соответствии с графиком введения доз (например, каждые 4 недели). В таблице 6 представлен повизитный график процедур введения в режиме двойной имитации для периода поддерживающей терапии.

Таблица 6. Схема введения доз для периода поддерживающей терапии.

НОМЕР ВИЗИТ А	ДЕНЬ	БРАЗИКУМА Б		ВЕДОЛИЗУМАБ		ПЛАЦЕБО	
		210 МГ П/К		300 МГ В/В		0	
		105 МГ П/К					
		В/В	П/К	В/В	П/К	В/В	П/К
6	71	—	А	—	С	—	С
7	99	С	А	А	С	С	С
8	127	—	А	—	С	—	С
9	155	С	А	А	С	С	С
10	183	—	А	—	С	—	С
11	211	С	А	А	С	С	С
12	239	—	А	—	С	—	С
13	267	С	А	А	С	С	С
14	295	—	А	—	С	—	С
15	323	С	А	А	С	С	С
16	351	—	А	—	С	—	С

[0078] Все исследуемые средства вмешательства получал расслепленный фармацевт (или лицо с соответствующей квалификацией) и доставляли квалифицированному персоналу центра, который будет вводить исследуемое средство вмешательства участникам. Расслепленный фармацевт отвечал за получение вводимых в режиме двойной имитации в/в и п/к доз в соответствии с фармацевтическим руководством. Независимый монитор исследуемых средств вмешательства также был расслеплен для обеспечения отчетности по исследуемым средствам вмешательства.

[0079] Все участники получали по 2 в/в инфузии исследуемого средства вмешательства (бразикумаба, ведолизумаба или плацебо) в дни 1, 15 и 43 (визиты 2, 3 и 5) периода индукционной терапии. Опытный и квалифицированный персонал устанавливал в/в доступ.

[0080] В/в 1 (бразикумаб или плацебо) вводили в 5% вес/объем (вес/об.) растворе декстрозы в воде в объеме 100 мл в течение минимум 60 минут с применением

инфузионной помпы. До и после каждой в/в 1 инфузии в/в доступ промывали с помощью 30 мл 5% вес/объем раствора декстрозы в воде.

[0081] В/в 2 (ведолизумаб или плацебо) доставляли в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия в объеме 250 мл в течение как минимум 30 минут с применением инфузионной помпы. До и после каждой в/в 2 инфузии в/в доступ промывали с помощью 30 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций.

[0082] В течение периода поддерживающей терапии все участники получали только одну в/в инфузию исследуемого средства вмешательства во время визитов, указанных в таблице 5. В/в инфузию в рамках периода поддерживающей терапии (ведолизумаб или плацебо) доставляли в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия в объеме 250 мл в течение минимум 30 минут с применением инфузионной помпы. До и после каждой в/в инфузии в/в доступ промывали с помощью 30 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций.

[0083] В настоящем изобретении рассматриваются иллюстративные дозы приблизительно 120 мг/мл для доставки приблизительно 700, 720, 1400, 1440, 2100, 2180 или 4200 мг бразикумаба внутривенно в течение периода индукционной терапии и приблизительно 120 или 240 мг бразикумаба, доставляемого подкожно каждые четыре недели в течение периода поддерживающей терапии. Другая иллюстративная дозировка представляет собой доставку приблизительно 240 мг бразикумаба, доставляемых подкожно каждые восемь недель в течение периода поддерживающей терапии, после трех внутривенных доз, доставляемых в течение периода индукционной терапии.

[0084] До в/в введения исследуемого средства вмешательства во время всех визитов в период лечения измеряли основные показатели жизненно важных функций (артериальное давление [BP], температуру, частоту пульса и частоту дыхания). Кроме того, осуществляли мониторинг участников на предмет изменений показателей жизненно важных функций и/или появления новых симптомов примерно каждые 15 минут во время в/в введения, незамедлительно после завершения инфузии и примерно каждые 30 минут в течение как минимум одного часа после инфузии или до стабилизации состояния в зависимости от того, что наступит позже. Участник покидал центр, когда исследователь считал, что его состояние являлось клинически стабильным, как минимум через один час после завершения в/в введения в рамках первых 3 инфузий (визиты 2, 3 и 5).

[0085] Бразикумаб или плацебо также вводили всем участникам в течение периода поддерживающей терапии путем п/к инъекции во время визитов, указанных в таблице 5. П/к инъекцию вводили после в/в введения для поддержания согласованности процедур.

Каждую п/к дозу вводили участникам в область передней брюшной стенки. Объем каждой п/к инъекции составлял не более 1,0 мл (т. е. 3 инъекции по 1,0 мл подлежащие введению для всех п/к доз). Дозу бразикумаба или плацебо поровну делили на 3 шприца и вводили в виде многократных п/к инъекций в чередующиеся (левые или правые) участки на передней брюшной стенке участника на протяжении не более 10 минут общего времени для всех п/к инъекций и на расстоянии по меньшей мере 2 см друг от друга. Бразикумаб или плацебо медленно вводили (рекомендуется введение на протяжении по меньшей мере 5 секунд) в подкожную клетчатку при легком надавливании. Область инъекций не следует массировать после ее осуществления. Места инъекций следует чередовать.

[0086] До и незамедлительно после п/к введения исследуемого средства вмешательства во время всех визитов в период лечения измеряли основные показатели жизненно важных функций (артериальное давление [BP], температуру, частоту пульса и частоту дыхания). Кроме того, во время визита 6 и визита 7 (первые две п/к дозы) осуществляли мониторинг участников на предмет изменений показателей жизненно важных функций и/или появления новых симптомов примерно каждые 30 минут в течение как минимум одного часа после инъекции или до стабилизации состояния в зависимости от того, что наступит позже. При введении третьей и последующих п/к доз бразикумаба или плацебо осуществляли мониторинг участников в течение как минимум 30 минут или до стабилизации состояния, в зависимости от того, что наступит позже.

[0087] Сообщалось о инфузионных реакциях при в/в введении моноклональных антител (mAb), а также сообщалось о реакциях на п/к введение. Как и в случае применения любого антитела, возможны аллергические реакции на введение дозы, и для решения проблемы развития любых таких реакций принимали соответствующие меры.

[0088] Эффективность оценивали с использованием балльной системы Мейо для оценки UC (балл по шкале Майо), как описано в Schroeder et al, N. Engl. J. Med. 317:1625-1629 (1987). По баллу по шкале Мейо оценивали частоту стула, ректальное кровотечение, результаты эндоскопии и оценку активности заболевания врачами. Шкалу Мейо модифицировали, чтобы указать отсутствие контактного кровотечения по подпоказателю эндоскопии 1 (заболевание легкой степени). Частоту стула и ректальное кровотечение ежедневно оценивал пациент. Параметр Майо для частоты стула реализовывали как частоту опорожнения кишечника, чтобы улучшить ясность и облегчить однородную интерпретацию этого параметра участниками. Расчет частоты стула и значений показателя ректального кровотечения для соответствия критериям основывался на данных ночного дневника участника, записанных за период последних трех дней в пределах периода пяти

дней до начала подготовки кишечника к скрининговой колоноскопии. Расчет частоты стула и значений показателя ректального кровотечения во время исследования при визитах 6, 11 и 17 основывался на данных ночного дневника участника, записанных в течение трех предыдущих последовательных дней до начала подготовки кишечника к эндоскопии.

[0089] Внешний вид слизистой оболочки во время эндоскопического исследования оценивали по модифицированному эндоскопическому подпоказателю Майо (т. е. параметру "результаты эндоскопии"). Оценка внешнего вида при эндоскопии проводилась как исследователем, так и централизованным экспертом. Централизованные эндоскопические подпоказатели использовали для всех анализов соответствия критериям и эффективности.

[0090] Общая оценка врачей (PGA) учитывала симптомы участника, а также общее самочувствие участника и другие наблюдения, такие как результаты эндоскопии. Процедуры определения эндоскопического подпоказателя и PGA выполнялись врачом, имеющим квалификацию для выполнения эндоскопии, и рекомендуется, чтобы все процедуры оценки для конкретного участника на протяжении всего периода исследования выполнялись одним и тем же врачом. PGA использовали только как эксплоративную конечную точку.

[0091] Также рассматривали дополнительные измеряемые показатели эффективности. Дополнением или расширением главного измеряемого показателя эффективности, обеспечиваемого модифицированным тестированием согласно Майо (балльной системой Майо), являлись гистологический индекс Гебоэса (GBI), индекс гистопатологии Робартса (RHI), функциональная оценка терапии хронического заболевания – усталость (FACIT-F), общее впечатление пациента относительно изменения состояния – язвенный колит (PGIC-UC), общее впечатление пациента относительно тяжести – язвенный колит (PGIS-UC), впечатление пациента относительно тяжести – ректальное кровотечение (PIS-RB), впечатление пациента относительно степени влияния – частоту опорожнения кишечника (PII-BMF), опросник по воспалительному заболеванию кишечника (IBDQ), опрос в краткой форме по 12 пунктам (SF-12), 5-уровневый EuroQoL-5D (EQ-5D-5L) и тест Кохрена-Мантеля-Гензеля (тест СМН).

[0092] Планируемые оценки эффективности показаны по моментам времени в таблице 7. Балльная система Майо показана в таблице 8. Данные для первичных и вторичных оценок эффективности и вносимые в дневники данные собирали посредством электронного дневника.

Таблица 7. Планируемые оценки эффективности, указанные по моментам времени

Оценка	Время	Измерение
Параметры шкалы Мейо:		
• Частота стула	В период от визита 1 до визита последующего наблюдения 2 (электронный дневник)	Каждый отдельный параметр оценивается
• Ректальное кровотечение	В период от визита 1 до визита последующего наблюдения 2 (электронный дневник)	по порядковой шкале от 0 до 3, описанной в таблице 7.
• Результаты эндоскопии	Визиты 1, 6, 17	
• Общая оценка врачей ^a	Визиты 1, 6, 17	

^a Только эксплоративная конечная точка

Таблица 8. Балльная система Майо для оценки активности язвенного колита

Частота стула^a
0 = нормальное количество случаев опорожнения кишечника для этого участника
1 = на 1-2 случая опорожнения кишечника больше, чем в норме
2 = на 3-4 случая опорожнения кишечника больше, чем в норме
3 = на 5 или более случаев опорожнения кишечника больше, чем в норме
Ректальное кровотечение^b
0 = наличия крови не отмечается
1 = наличие прожилок крови в стуле менее чем в половине случаев
2 = наличие отчетливо заметной крови в стуле в большинстве случаев
3 = выделение только крови
Результаты эндоскопии^c
0 = норма или неактивное заболевание
1 = заболевание легкой степени (эритема, ослабление сосудистого рисунка, отсутствие контактного кровотечения)
2 = заболевание умеренной степени (выраженная эритема, отсутствие сосудистого рисунка, контактное кровотечение, очаги эрозии)
3 = заболевание тяжелой степени (спонтанное кровотечение, изъязвление)

Общая оценка врачей
0 = норма
1 = заболевание легкой степени
2 = заболевание умеренной степени
3 = заболевание тяжелой степени

- ^a Каждый участник самостоятельно контролирует оценивание степени отклонения применительно к частоте стула.
- ^b Ежедневный показатель кровотечения отражает самое сильное кровотечение за день.
- ^c Подпоказатель 1 (заболевание легкой степени) модифицировали, чтобы отразить отсутствие контактного кровотечения для балла по модифицированной шкале Мейо, как описано выше.

Источник: изменено по сравнению со Schroeder 1987.

[0093] На исходном уровне для всех участников требовалось проведение полной колоноскопии. Все остальные эндоскопические оценки во время исследования можно выполнять с помощью гибкой ректороманоскопии по клиническим показаниям. Все процедуры колоноскопии или гибкой ректороманоскопии для оценки результатов эндоскопии для mMS можно регистрировать с использованием захвата видео. Все видеозаписи маркировались названиями сегментов поставщиком для централизованного эксперта с получением полного видео колоноскопии. Для определения степени тяжести согласно эндоскопии на основе модифицированного эндоскопического показателя Майо видеоклипы изучались централизованно независимыми гастроэнтерологами, имеющими опыт применительно к IBD, которые были заслеплены в отношении клинической активности участников и распределения их по группам, получающим средство вмешательства. Во всех случаях перед биопсией следует проводить видеозапись.

[0094] При каждой процедуре эндоскопии в рамках исследования проводили сбор биоптатов слизистой оболочки (при визитах 1, 6 и 17 и/или визите досрочного прекращения участия в исследовании). Биоптаты будут применяться для подтверждения оценок изменений с течением времени, проводимых согласно гистологическому индексу Гебоэса (GHI), гистопатологическому индексу Робартса (RHI) и клеточному составу воспалительного инфильтрата, включая без ограничения эозинофилы и нейтрофилы.

[0095] GHI представляет собой измеряемый показатель степени воспаления слизистой оболочки, предусматривающий следующее: 0 = только структурные изменения; 1 = хроническое воспаление; 2 = нейтрофилы в собственной пластинке; 3 = нейтрофилы в

эпителии; 4 = разрушение крипт и 5 = очаги эрозии или язвы. Значения показателей для биоптатов, полученных во время эндоскопии, оценивали в соответствии с GHI.

[0096] RHI включает четыре гистологических дескриптора (выраженность хронического воспалительного инфильтрата, количество нейтрофилов в собственной пластинке, количество нейтрофилов в эпителии и выраженность очагов эрозии или изъязвления), каждый из которых объективно оценивается от 0 до 3 (Mosli et al., Gut 66:50–58 (2017)). RHI рассчитывали на основе информации относительно GHI.

[0097] Информация собиралась пациентами на основе наступления событий после каждого случая опорожнения кишечника, что определяется как поход в туалет, когда у пациента выделяется либо стул, только одна кровь, кровь и слизь, либо только одна слизь. Участников инструктировали осуществлять запись относительно каждого случая опорожнения кишечника, наличия стула, крови и/или слизи в результате опорожнения кишечника, консистенции стула с использованием Бристольской шкалы формы стула (BSFS) и наличия императивных позывов перед опорожнением кишечника.

[0098] В дополнение к оценкам на основе наступления событий участников инструктировали осуществлять ведение ночного дневника. Ночной дневник состоял из параметров "частота стула" и "ректальное кровотечение" согласно шкале Мейо, а также ежедневно воспроизводимых из памяти параметров, которые измеряют другие характерные признаки и симптомы UC (усталость, утомляемость, слабость, недостаток энергии, боль в животе, частота и тяжесть метеоризма и боль, связанная с болезненными суставами). В конце каждой недели ночной дневник будет включать функциональную оценку терапии хронического заболевания – усталость (FACIT-F), общее впечатление пациента относительно тяжести – язвенный колит (PGIC-UC), впечатление пациента относительно тяжести – ректальное кровотечение (PIS-RB), впечатление пациента относительно степени влияния – частота опорожнения кишечника (PII-BMF) и общее впечатление пациента относительно изменения состояния – язвенный колит (PGIS-UC) Ночной дневник запрашивали каждый вечер во время скрининга и периода индукционной терапии. В период поддерживающей терапии записи в ночные дневники вносились каждый вечер в течение недели перед каждым визитом.

[0099] Шкала FACIT-F (версия 4) представляет собой инструмент из 13 параметров, который измеряет усталость и ее влияние на повседневные функции в течение периода оценки, составляющего семь дней. Пять параметров оценивают состояние усталости, а восемь параметров оценивают влияние усталости. Параметры оценивали по 5-балльной шкале Лайкерта, в результате чего получали значение показателя в диапазоне от 0 до 52,

при этом более низкие значения показателя указывали на более сильную усталость. FACIT-F широко использовалась в клинических испытаниях, а также применительно к участникам с IBD (Tinsley 2011). FACIT-F разработана для самостоятельного применения и может быть выполнена менее чем за 5 минут. Общее впечатление пациента относительно тяжести - язвенный колит (PGIS-UC) представляет собой один параметр, который оценивает восприятие участниками общей тяжести симптомов UC за последние 7 дней с вариантами ответа в диапазоне от "отсутствуют" до "сильно выраженные". Впечатление пациента относительно тяжести - ректальное кровотечение (PIS-RB) представляет собой один параметр, который оценивает восприятие участниками общей тяжести ректального кровотечения за последние 7 дней с вариантами ответа в диапазоне от "отсутствует" до "тяжелое". Впечатление пациента относительно степени влияния - частота опорожнения кишечника (PII-BMF) представляет собой один параметр, который оценивает восприятие участниками уровня влияния на активность в повседневной жизни вследствие частого опорожнения кишечника в течение последних 7 дней с вариантами ответа в диапазоне от "никогда" до "всегда". Общее впечатление пациента относительно изменения состояния - язвенный колит (PGIC-UC) представляет собой один параметр, который измеряет восприятие участниками общего изменения их симптомов UC за последние 7 дней. Дополнительные оценки будут включать визиты в центр для получения результатов, сообщаемых пациентами (PRO), и участникам будет предложено заполнить опросники, такие как опросник по воспалительному заболеванию кишечника (IBDQ). На протяжении всего периода исследования осуществляли мониторинг участников на предмет возникновения нежелательных явлений с целью обеспечения их безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [0100] Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:652-657.
- [0101] Brazikumab (MEDI2070) Investigator's Brochure, 2018; Edition 4.0.
- [0102] Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nature Genet.* 2007;39:1329-1337.
- [0103] Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J of Human Gen.* 2007;80:273-290.

- [0104]** Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-1463.
- [0105]** Entyvio[®] Package Insert (2014).
- [0106]** Farago B, Magyari L, Sáfrány E, Csöngéi V, Járomi L, Horvatovich K, et al. Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:248-250.
- [0107]** Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946-1960.
- [0108]** Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017;389:1699-1709.
- [0109]** Gordon K, Langley R, Gottlieb, Papp KA, Krueger GG, Strober BE, et al. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012;132:304-314.
- [0110]** Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165:652-660.
- [0111]** Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96:804-810.
- [0112]** Illes Z, Safrany E, Peterfalvi A, Magyari L, Farago B, Pozsonyi E, et al. 3'UTR C2370A allele of the IL-23 receptor gene is associated with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 2008;431:36-38.
- [0113]** Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis through 5 years of follow-up: results from the PHOENIX 1 long-term extension. *Br J Dermatol*. 2012;167(Suppl. 1):64 (Abstract P94).
- [0114]** Langley RG, Williams D, Papp K, Olds M. Long-term safety and efficacy of ABT-874 for the treatment of moderate to severe psoriasis: Interim analysis from an open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:AB195 (Abstract 4779).

- [0115]** Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med*. 2004;199:125-130.
- [0116]** Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76 week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-1674.
- [0117]** Li Y, Chu N, Hu A, Gran B, Rostami A, Zhang GX. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain*. 2007;130:490-501.
- [0118]** Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, et al. Anti-interleukin 12 antibody for active Crohn's disease. *N Eng J Med*. 2004;351:2069-2079.
- [0119]** Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G, Khanna R, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017;66:50–58.
- [0120]** Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-1684.
- [0121]** Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne J-P, Unnebrink K, Kaul M, et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365:1586-1596.
- [0122]** Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:1519-1528.
- [0123]** Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA, Danese S, et al. Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study. *Gastroenterol*. 2017;153:77-86.
- [0124]** Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaian I, Marth T, Zeuzem S, et al. Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:16-23.
- [0125]** Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid 548 therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1987;317:1625-1629.
- [0126]** Sofen H, Smith S, Matheson R, Leonardi C, Calderon C, Bouman E, et al. Results of a single ascending dose study to assess the safety and tolerability of CNTO 1959 following

intravenous or subcutaneous administration in healthy subjects and in subjects with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;165:e10 (Abstract FC-21).

[0127] Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;165:661-668.

[0128] Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1328-1336.

[0129] Vaknin-Dembinsky A, Balashov K, Weiner HL. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL 10 production. *J of Immunol.* 2006;176:7768-7774.

[0130] Все указанные патенты и другие публикации явным образом включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте с целью описания и раскрытия, например, методик, описанных в таких публикациях, которые могут быть использованы в связи с описанной в настоящем документе информацией.

Формула изобретения

1. Способ лечения язвенного колита у субъекта, включающий введение субъекту с язвенным колитом терапевтически эффективного количества антитела к IL-23, которое не подавляет IL-12.
2. Способ по п. 1, где у субъекта имеется активный язвенный колит от умеренной до тяжелой степени, как определено с помощью колоноскопии.
3. Способ по п. 1, где антитело к IL-23 вводят путем внутривенной инфузии.
4. Способ по п. 3, где вводят общую дозу, составляющую по меньшей мере 700 мг, по меньшей мере 1400 мг, по меньшей мере 2100 мг или по меньшей мере 4200 мг антитела к IL-23.
5. Способ по п. 3, где внутривенная инфузия содержит по меньшей мере 70 мг антитела к IL-23 в объеме, составляющем приблизительно 100 мл, доставляемого в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 30 минут.
6. Способ по п. 1, где осуществляют введение множества внутривенных инфузий.
7. Способ по п. 6, где каждая из множества внутривенных инфузий содержит одинаковое количество антитела к IL-23.
8. Способ по п. 1, где антитело к IL-23 вводят подкожно.
9. Способ по п. 8, где антитело к IL-23 вводят во множестве доз.
10. Способ по п. 9, где вводят общую дозу, составляющую по меньшей мере 105 мг или по меньшей мере 210 мг антитела к IL-23.
11. Способ по п. 9, где каждая доза содержит приблизительно 70 мг антитела к IL-23.
12. Способ по п. 1, дополнительно включающий множество доз антитела к IL-23, где вторую дозу вводят приблизительно через две недели после первой дозы, а третью и последующие дозы вводят приблизительно через четыре недели после предыдущей дозы.
13. Способ по п. 12, где множество доз составляет приблизительно 10 доз.
14. Способ по п. 12, где первую и вторую дозы вводят путем внутривенной инфузии, а любую последующую дозу вводят подкожно.
15. Способ по п. 13, где каждая доза содержит по меньшей мере 70 мг антитела к IL-23.
16. Способ по п. 1, дополнительно включающий измерение эффекта терапии с использованием балла по модифицированной шкале Мейо/индекса активности заболевания для язвенного колита.

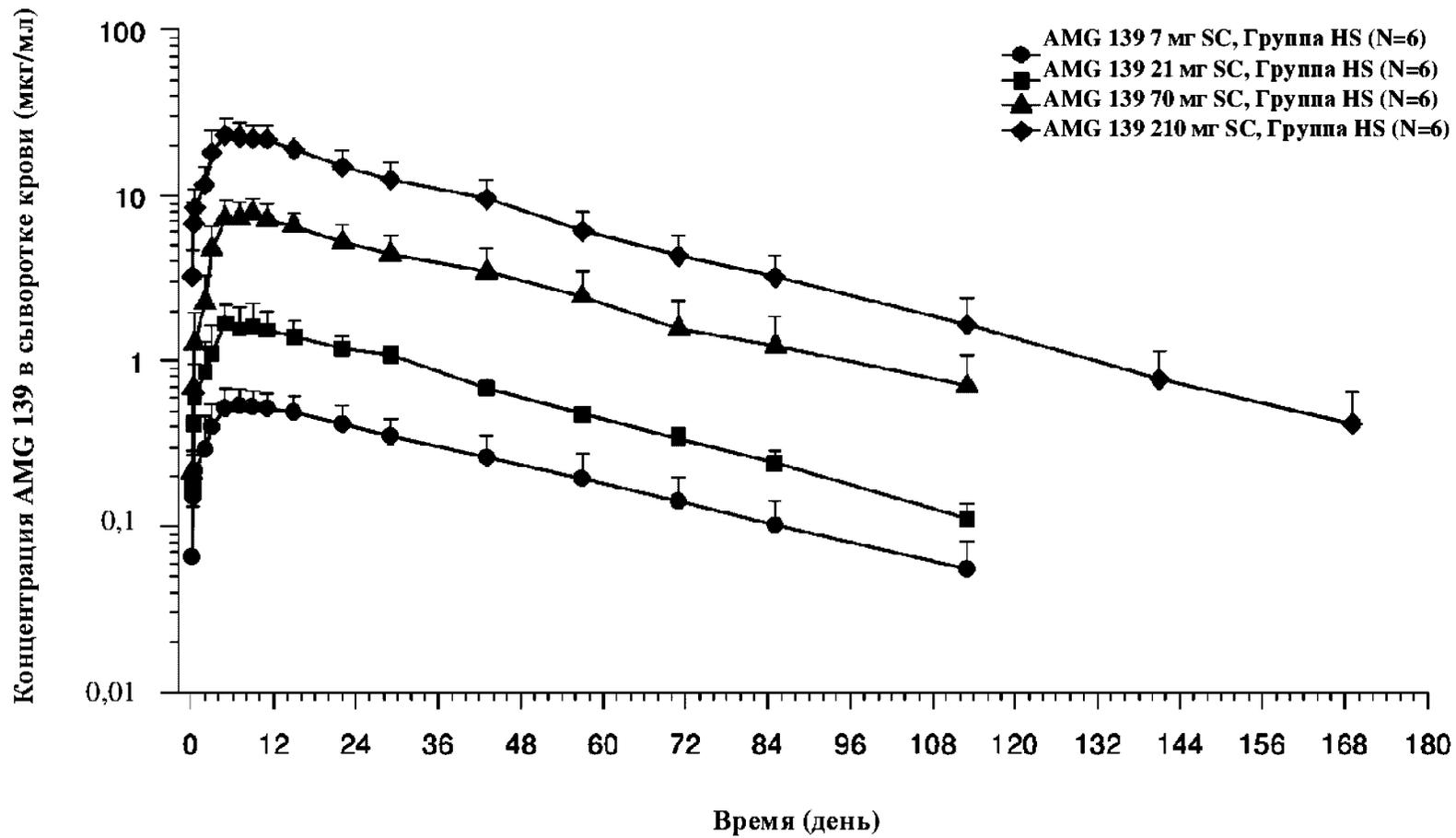
17. Способ по п. 16, где терапия обеспечивает снижение балла для по меньшей мере двух компонентов по модифицированной шкале Мейо/индекса активности заболевания для язвенного колита, где компоненты выбраны из группы, состоящей из частоты стула, ректального кровотечения, результатов эндоскопии и общей оценки врачей.

18. Способ по п. 1, где антитело к IL-23 содержит CDRH1 под SEQ ID NO:3, CDRH2 под SEQ ID NO:4, CDRH3 под SEQ ID NO:5, CDRL1 под SEQ ID NO:6, CDRL2 под SEQ ID NO:7 и CDRL3 под SEQ ID NO:8.

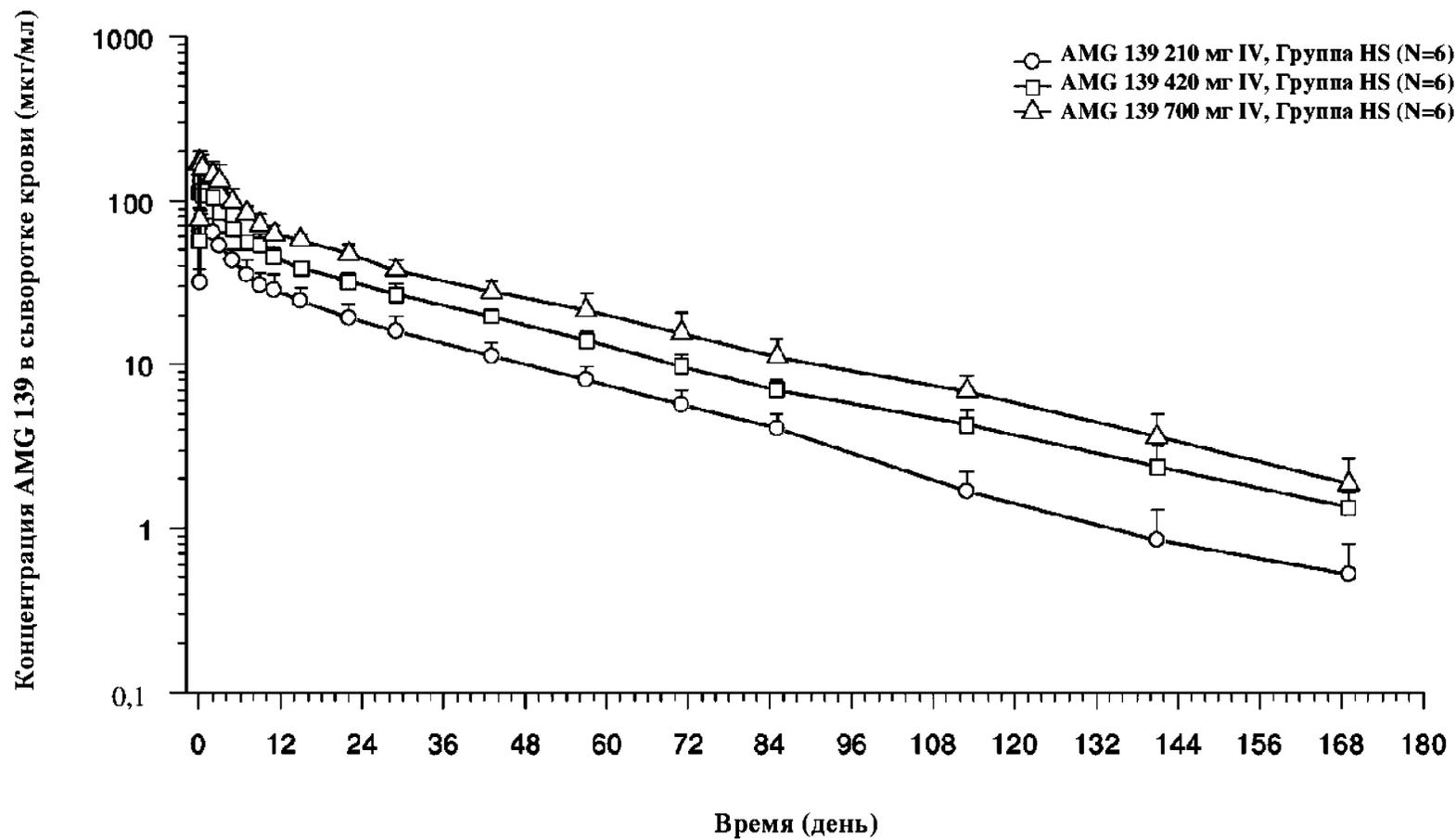
19. Способ по п. 1, где антитело к IL-23 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1.

20. Способ по п. 1, где антитело к IL-23 содержит последовательность вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:2.

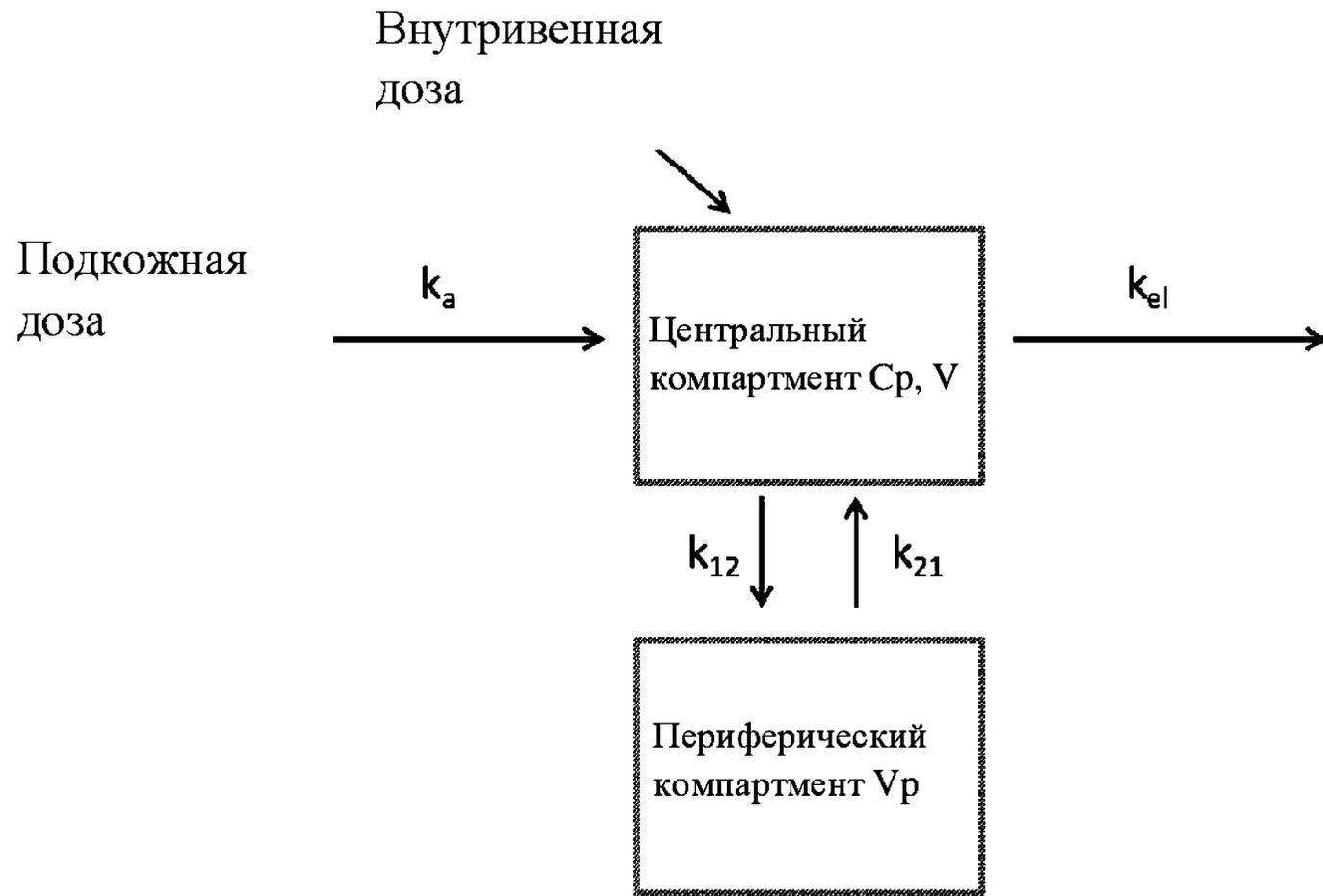
21. Способ по п. 1, где антитело к IL-23 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 и последовательность вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:2.



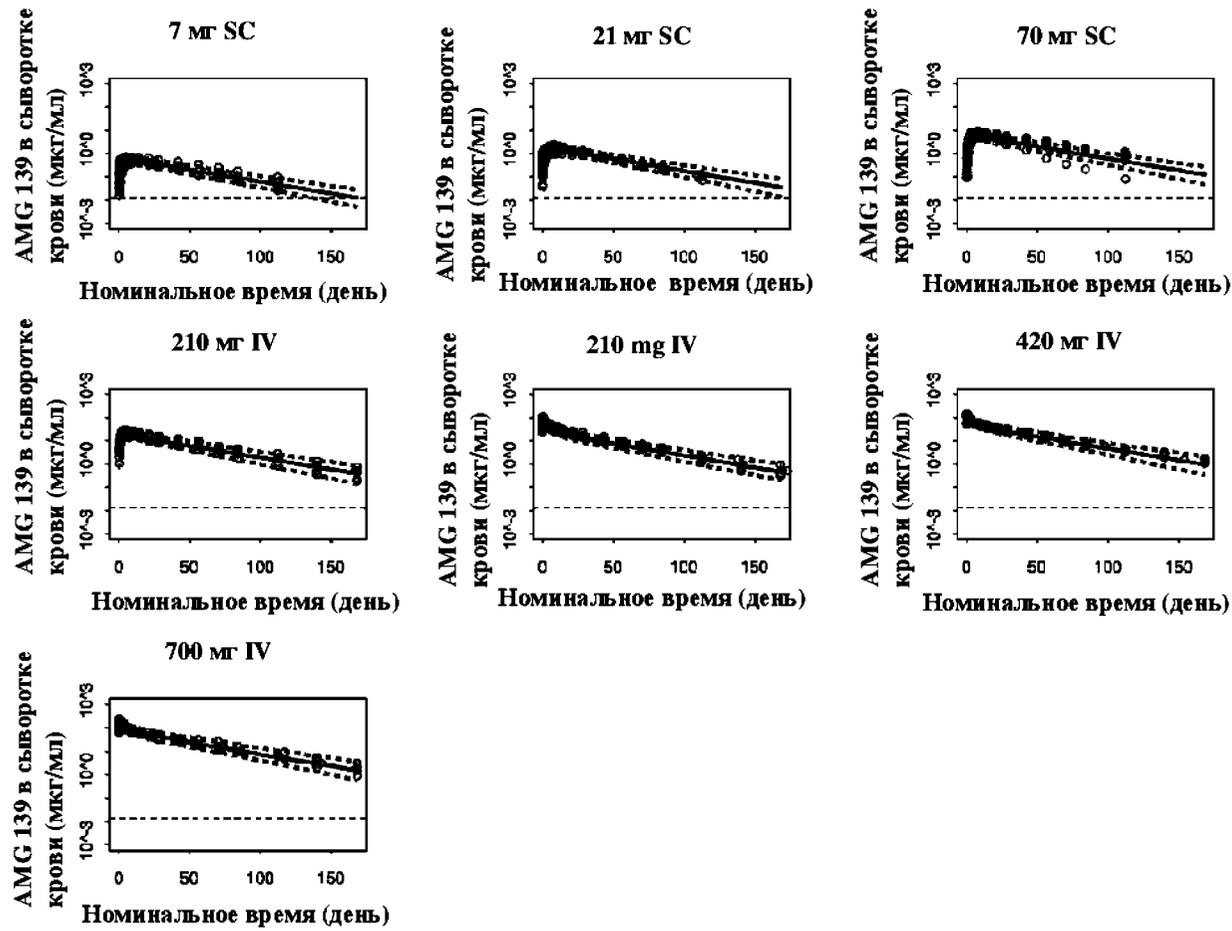
Фигура 1



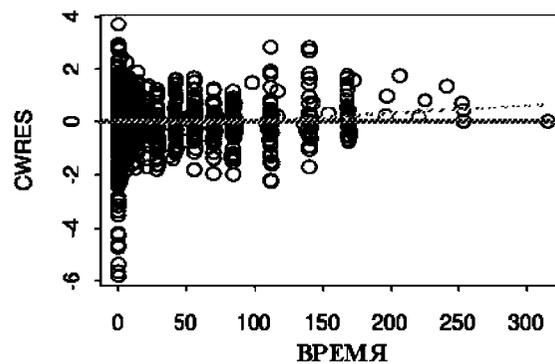
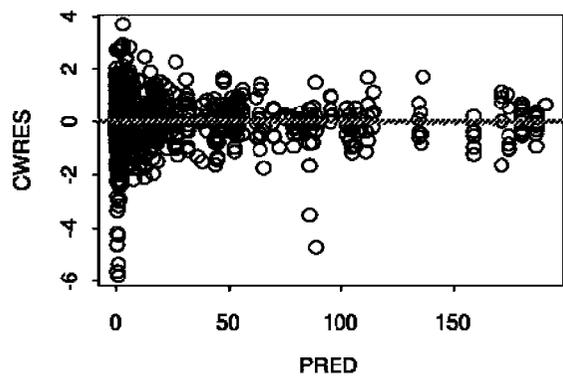
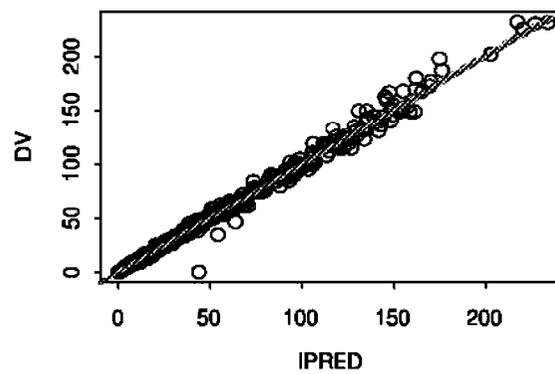
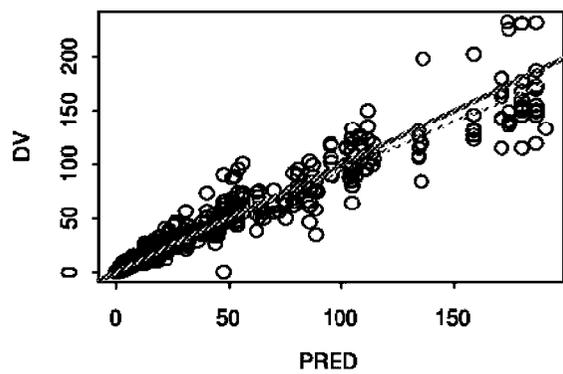
Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5

V_H1 (SEQ ID NO: 1)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNEY^YADSVKGR

CDR 1

CDR 2

FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGY^TSSWY^PDAFDI^WGQGTMTVSS

CDR 3

V_L1 (SEQ ID NO: 2)

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNTGAGYDVHWYQQVPGTAPKLLIYGSGNRPS

CDR 1

CDR 2

GVPDRFSGSKSCTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLG^WVFGGGTRLTVL

CDR 3

Фигура 6