

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290634** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.05.13

(51) Int. Cl. *C07K 16/24* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.21

(54) **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БРАЗИКУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА**

(31) 62/890,017

(32) 2019.08.21

(33) US

(86) PCT/US2020/047358

(87) WO 2021/035129 2021.02.25

(71) Заявитель:

**АСТРАЗЕНЕКА КОЛЛАБОРЕЙШН
ВЕНЧЕРЗ, ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:

**Шифф Стивен, Гоммолл Карл, Сахоо
Апарна (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к продуктам и способам лечения болезни Крона. Указанные продукты относятся к антителам, которые ингибируют нативный человеческий ИЛ-23, но не ингибируют ИЛ-12. Изобретение также относится к способам выбора субъекта, восприимчивого к ингибирующей терапии ИЛ-23, для лечения болезни Крона, а также к способам идентификации субпопуляции пациентов, восприимчивых к такому лечению.

A1

202290634

202290634

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573299EA/085

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БРАЗИКУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка в соответствии с §119(e) раздела 35 Свода законов США (USC) испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/890017, поданной 21 августа 2019 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ МАТЕРИАЛОВ, ПОДАННЫХ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0002] Настоящая заявка содержит, в качестве отдельной части описания, перечень последовательностей в машиночитываемой форме (имя файла: 54554A_Seqlisting.txt; размер: 4838 байт; создан 18 августа 2020 года), содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящее изобретение относится к продуктам и способам лечения болезни Крона. Указанные продукты относятся к антителам, которые ингибируют нативный человеческий ИЛ-23, но не ингибируют ИЛ-12.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] ИЛ-23, член семейства цитокинов ИЛ-12, представляет собой гетеродимерный цитокин, который сильно индуцирует провоспалительные цитокины. ИЛ-23 является родственным гетеродимерному цитокину интерлейкину 12 (ИЛ-12), оба имеют общую субъединицу p40. В ИЛ-23 уникальная субъединица p19 ковалентно связана с субъединицей p40. В ИЛ-12 уникальной субъединицей является p35 (Oppmann et al., Immunity, 2000, 13: 713-715). ИЛ-23 экспрессируется антигенпрезентирующими клетками (такими как дендритные клетки и макрофаги) в ответ на стимулы активации, такие как лигирование CD40, агонисты Toll-подобных рецепторов и патогены. ИЛ-23 связывается с гетеродимерным рецептором, содержащим субъединицу ИЛ-12R β 1 (которая является общей с рецептором ИЛ-12) и уникальную субъединицу рецептора ИЛ-23R.

[0005] ИЛ-23 действует на активированные Т-клетки и Т-клетки памяти и способствует выживанию и размножению субпопуляции Th17 Т-клеток. Клетки Th17 продуцируют провоспалительные цитокины, включая ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО α , ИЛ-22 и ГМ-КСФ. ИЛ-23 также воздействует на естественные клетки-киллеры, дендритные клетки и макрофаги, вызывая экспрессию провоспалительных цитокинов. В отличие от ИЛ-23, ИЛ-12 индуцирует дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в зрелые Th1 ИФН γ -продуцирующие эффекторные клетки и индуцирует функцию естественных киллеров (ЕК) и цитотоксических Т-клеток, стимулируя продуцирование ИФН γ . Ранее считалось, что клетки Th1, направляемые ИЛ-12, представляют собой субпопуляцию патогенных 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 оценивались индивидуальные вклады ИЛ-12 и ИЛ-23, твердо установили, что ключевым фактором аутоиммунного/воспалительного заболевания является ИЛ-23, а не ИЛ-12 (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 ИЛ-12 играет критическую роль в развитии защитных врожденных и адаптивных иммунных ответов на многие внутриклеточные патогены и вирусы, а также в иммунном надзоре за опухолью. 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 ингибирование ИЛ-23 (без ИЛ-12 или общей субъединицы p40) будет иметь более высокий профиль безопасности по сравнению с двойным ингибированием ИЛ-12 и ИЛ-23.

[0006] Болезнь Крона (БК) представляет собой идиопатическое хроническое трансмуральное воспалительное заболевание, которое чаще всего поражает дистальный отдел подвздошной кишки и толстую кишку, но может возникать в любой части желудочно-кишечного тракта (Crohn's and Colitis Foundation of America, 2012, Burger and Travis, 2011, Rutgeerts, 2003). БК может возникать в любом отделе желудочно-кишечного тракта и может приводить к системным и внекишечным осложнениям. У пациентов с БК наблюдается неконтролируемое воспаление, вызывающее прямое повреждение слизистой оболочки кишечника. Считается, что это воспаление возникает либо в результате персистенции воспалительного стимула из-за нарушения барьерной функции кишечника, либо в результате дисрегуляции воспалительной реакции. БК чаще всего возникает в возрасте от 15 до 30 и от 60 до 80 лет, хотя могут быть затронуты люди любого возраста. Текущие варианты лечения пациентов с активной БК от умеренной до тяжелой степени обычно определяются тяжестью заболевания, локализацией и наличием дополнительных клинических осложнений, таких как внекишечные проявления и мальабсорбция. Терапевтические варианты, доступные в настоящее время, представляют собой «традиционные методы лечения», которые включают антибиотики, кортикостероиды (КС), иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат) и лечение биологическими препаратами, такими как антагонисты ФНО α , антагонисты интегрина и антагонисты интерлейкина. Обычно используемые медицинские препараты включают аminosалицилаты (включая сульфасалазин и месаламин), системные КС, иммунодепрессанты (например, азатиоприн, метотрексат), антибактериальные препараты и биологические препараты (например, адалимумаб или хумира (Humira®), Abbvie, Inc, Северный Чикаго, Иллинойс), инфликсимаб (ремиккейд (Remicade®), Janssen Biotech, Inc, США), цертолизумаб (симзия (Cimzia®), UCB, Inc, Смирна, Джорджия), ведолизумаб (энтивио (Entyvio®), Takeda Pharmaceuticals America Inc, Дирфилд, Иллинойс) и натализумаб (тисабри (Tysabri®), Biogen Idec Inc, Кембридж, Массачусетс). Несмотря на лечение этими агентами, остаточная заболеваемость и осложнения БК (например, кишечная

непроходимость и/или перфорация, образование свищей, недоедание) представляют собой бремя болезни, достаточное для обоснования потребности в новых методах лечения.

[0007] ИЛ-23, член семейства цитокинов ИЛ-12, представляет собой гетеродимерный цитокин, состоящий из двух субъединиц: p40 и p19. Субъединица p40 присутствует в ИЛ-12 и ИЛ-23 как общая субъединица и является мишенью для ингибиторов ИЛ-12/23 (например, устекинумаба и бриакинумаба). Основные известные эффекты ИЛ-23 заключаются в стимулировании дифференцировки клеток Т-хелперов 17, а также макрофагов, естественных киллерных клеток, дендритных клеток и врожденных лимфоидных клеток, что приводит к повышающей регуляции ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и ИФН γ , а также к подавлению ИЛ-10 (Bettelli 2007).

[0008] Бразикумаб представляет собой человеческий иммуноглобулин, который селективно связывается с человеческим ИЛ-23 с высокой аффинностью и предотвращает взаимодействие ИЛ-23 с рецептором ИЛ-23. Считается, что ИЛ-23 играет важную роль в рекрутировании и активации ряда воспалительных клеток, участвующих в ВЗК (БК и язвенный колит). В доклинических моделях и исследованиях на пациентах было показано, что антитела против ИЛ-12/23 (например, устекинумаб и бриакинумаб) вызывают клинические ответы при различных воспалительных заболеваниях. Данные фазы 2 у участников с БК продемонстрировали клиническую эффективность бразикумаба, сравнимую с эффективностью антител, нацеленных на ИЛ-12/23, что позволяет предположить, что активность ИЛ-23 может играть важную, если не доминирующую, роль в исследуемых воспалительных состояниях. Таким образом, блокада ИЛ-23 представляет собой новый механизм подавления воспаления и клинических симптомов, связанных с БК; специфическое нацеливание бразикумаба на ИЛ-23 может обеспечить лучший профиль польза-риск по сравнению с антителами ИЛ-12/23.

[0009] Нацеливание на БК с помощью бразикумаба подтверждается надежными генетическими и неклиническими данными и продемонстрированной клинической эффективностью антител к ИЛ-12/23p40 (устекинумаб и бриакинумаб) и антител к ИЛ-23 p19 при БК (Mannon 2004, Sandborn 2012, Feagan 2016, Feagan 2017). Мыши с дефицитом ИЛ-23p19 были защищены от экспериментального колита, а мыши с дефицитом ИЛ-12p35 - нет (Hue 2006, Yen 2006). Доклинические исследования на нескольких различных животных моделях ВЗК продемонстрировали сильную эффективность при специфическом антагонизме к ИЛ-23 (Kullberg 2006, Uhlig 2006, Ahern 2008, IB Section 4.1).

[0010] С учетом вышеизложенных наблюдений, становится очевидным, что существует потребность в новых методах лечения болезни Крона, которые были бы специфически нацелены на ИЛ-23, без потенциальных рисков, связанных с ингибированием ИЛ-12. Кроме того, продолжает существовать потребность в способах отбора субъектов, восприимчивых к лечению болезни Крона путем ингибирования ИЛ-23, и в способах идентификации субпопуляций пациентов, восприимчивых к лечению болезни Крона путем ингибирования ИЛ-23.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] В данном документе раскрыта блокада ИЛ-23, которая обеспечивает механизм ингибирования воспаления и уменьшения клинических симптомов, связанных с болезнью Крона (БК). Блокада ИЛ-23 специфически ингибирует ИЛ-23 и не ингибирует ИЛ-12, т.е. приводит к минимальному (менее 1% ингибирования ИЛ-12) или отсутствию ингибирования активности ИЛ-12 после введения бразикумаба. В некоторых вариантах осуществления блокада ИЛ-23 специфически ингибирует ИЛ-23, а ИЛ-12 не ингибируется. Ожидается, что целенаправленное воздействие бразикумабом на ИЛ-23 обеспечит лучший профиль «польза:риск» по сравнению с антителами к ИЛ-12/23.

[0012] Текущие варианты лечения пациентов с активной БК от средней до тяжелой степени обычно определяются тяжестью заболевания, локализацией и наличием дополнительных сопутствующих состояний и клинических осложнений, таких как внекишечные проявления и мальабсорбция. Терапевтические варианты, доступные в настоящее время, включают «традиционные методы лечения», которые включают антибиотики, КС (кортикостероиды), иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат) и лечение биологическими препаратами, такими как антагонисты ФНО α , антагонисты интегрина и антагонисты ИЛ-12 и ИЛ-23.

[0013] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения болезни Крона у нуждающегося в этом субъекта, включающий внутривенное введение субъекту антитела против ИЛ-23 с последующим подкожным введением указанному субъекту антитела против ИЛ-23. В некоторых вариантах осуществления биологический образец субъекта имеет уровень ИЛ-22, равный по меньшей мере 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 пг/мл, например, уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере 9 пг/мл, или уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления субъект получает множество внутривенных введений антитела против ИЛ-23, множество подкожных введений антитела против ИЛ-23, или и то, и другое. В некоторых вариантах осуществления внутривенные введения осуществляют в течение 4 недель с момента начала лечения. В некоторых вариантах осуществления внутривенные введения осуществляют в дни 1, 29 и 57 лечения. В некоторых вариантах осуществления подкожные введения осуществляют через по меньшей мере 12 недель после начала лечения. В некоторых вариантах осуществления подкожные введения осуществляют примерно на 85-й день и примерно через каждые 4 недели после этого. В некоторых вариантах осуществления подкожные введения проводят на 85-й день и примерно через каждые 4 недели после этого, например, подкожные введения проводят на 85-й день и затем каждые 4 недели.

[0014] В этом аспекте изобретения также предусматриваются некоторые варианты осуществления, в которых антитело против ИЛ-23 вводят в количестве и с интервалами: (а) 720-1440 мг внутривенно в дни 1, 29 и 57 или примерно в указанные дни, с последующим введением (б) около 240 мг подкожно на 85-й день или примерно в этот день и примерно

каждые 4 недели после этого, по меньшей мере до 48-й недели. В некоторых вариантах осуществления антитело против ИЛ-23 имеет: (а) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность участки (CDR) со следующими аминокислотными последовательностями: (i) CDR1: SYGMH (SEQ ID NO:3), (ii) CDR2: VIWYDGSNEYADSVKGR (SEQ ID NO:4) и (iii) CDR3: DRGYTSSWYPDAFDI (SEQ ID NO:5); и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR со следующими аминокислотными последовательностями: (i) CDR1: TGSSSNTGAGYDVH (SEQ ID NO:6), (ii) CDR2: GSGNRPS (SEQ ID NO:7) и (iii) CDR3: QSYDSSLGQWV (SEQ ID NO:8). Аминокислотные последовательности вариабельных областей тяжелой и легкой цепей бразикумаба представлены на Фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления антитело против ИЛ-23 представляет собой бразикумаб. В некоторых вариантах осуществления 720-1440 мг бразикумаба вводят в дни 1, 29 и 57. В некоторых вариантах осуществления бразикумаб вводят внутривенно в дни 1, 29 и 57. В некоторых вариантах осуществления 1440 мг бразикумаба вводят внутривенно в дни 1, 29 и 57. В некоторых вариантах осуществления 720 мг бразикумаба вводят внутривенно в дни 1, 29 и 57. В некоторых вариантах осуществления 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день или примерно в этот день и примерно каждые 4 недели после этого по меньшей мере до 48-й недели, например, при этом 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и примерно каждые 4 недели после этого по меньшей мере до 48-й недели, например, путем введения 240 мг бразикумаба подкожно на 85-й день и затем каждые 4 недели, по меньшей мере до 48-й недели. В некоторых вариантах осуществления 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и затем каждые 4 недели в течение 48-52 недель. В некоторых вариантах осуществления 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и затем каждые 4 недели до 48-й недели.

[0015] Другой аспект изобретения относится к способу выбора субъекта, восприимчивого к лечению болезни Крона, включающему (а) получение биологического образца от субъекта; (b) измерение уровня ИЛ-22 в образце; (c) сравнение уровня ИЛ-22 в образце с уровнем ИЛ-22 в контроле; и (d) выбор субъекта как поддающегося лечению болезни Крона, если уровень ИЛ-22 в образце выше, чем в контроле. В некоторых вариантах осуществления уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 пг/мл, причем, например, уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 9 пг/мл, или уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 50 пг/мл, или уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 пг/мл, или уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере 9 пг/мл, или уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой биологический образец от здорового субъекта. Как отмечено выше, некоторые варианты осуществления предусматривают контроль, который имеет пороговый уровень ИЛ-22, связанный с субъектами,

страдающими болезнью Крона, как раскрыто в патенте США № (U.S.S.N.) 15/759330, включенном в настоящее описание в качестве ссылки. В одном примерном варианте пороговый уровень ИЛ-22 составляет примерно 15,6 пикограмм/мл. В некоторых вариантах осуществления болезнь Крона (БК) представляет собой БК подвздошной кишки и/или БК толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает вторую меру восприимчивости к лечению болезни Крона, такую как анализ крови на анемию или инфекцию, анализ кала на инфекцию, дыхательный тест на водород, бариевая клизма, эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта, серия снимков верхних отделов желудочно-кишечного тракта, колоноскопия, сигмоидоскопия, КТ-сканирование или МРТ. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту антитела против ИЛ-23, например, бразикумаба, в количестве и с интервалами: (а) введение 720-1440 мг примерно в дни 1, 29 и 57 внутривенно, с последующим введением (b) около 240 мг подкожно на 85-й день или примерно в этот день и примерно каждые 4 недели после этого, по меньшей мере до 48-й недели.

[0016] Другим аспектом изобретения является способ идентификации субъекта как члена субпопуляции пациентов, восприимчивых к лечению болезни Крона, включающий (а) получение биологического образца от субъекта; (b) измерение уровня ИЛ-22 в образце; (c) сравнение уровня ИЛ-22 в образце с уровнем ИЛ-22 в контроле; и (d) идентификацию субъекта как члена субпопуляции пациентов, восприимчивых к лечению болезни Крона, если уровень ИЛ-22 в образце субъекта выше, чем в контроле. В некоторых вариантах осуществления уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 пг/мл, причем, например, уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 9 пг/мл, или уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 50 пг/мл, или уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 пг/мл, или уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере 9 пг/мл, или уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой биологический образец от здорового субъекта. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой пороговый уровень ИЛ-22, связанный с субъектами, страдающими болезнью Крона. В некоторых вариантах осуществления болезнь Крона (БК) представляет собой БК подвздошной кишки и/или БК толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает вторую меру восприимчивости к лечению болезни Крона, такую как анализ крови на анемию или инфекцию, анализ кала на инфекцию, дыхательный тест на водород, бариевую клизму, эндоскопию верхних отделов пищеварительного тракта, серия снимков верхних отделов желудочно-кишечного тракта, колоноскопия, сигмоидоскопия, КТ-сканирование или МРТ. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту антитела против ИЛ-23, например, бразикумаба, в количестве и с интервалами: (а) введение 720-1440 мг примерно в дни 1, 29 и 57 внутривенно, с

последующим введением (b) около 240 мг подкожно примерно на 85-й день и примерно каждые 4 недели после этого, по меньшей мере до 48-й недели.

[0017] Еще одним аспектом изобретения является антитело против ИЛ-23 для применения при лечении болезни Крона у субъекта, нуждающегося в этом, причем антитело против ИЛ-23 вводят в количестве и с интервалами: (a) доставка 720-1440 мг в дни 1, 29 и 57 или примерно в эти дни внутривенно, с последующей (b) доставкой около 240 мг подкожно в день 85 или примерно в этот день и примерно каждые 4 недели после этого, по меньшей мере до недели 48. В некоторых вариантах осуществления антитело против ИЛ-23 имеет: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность участки (CDR) со следующими аминокислотными последовательностями: (i) CDR1: SYGMH (SEQ ID NO:3), (ii) CDR2: VIWYDGSNEYADSVKGR (SEQ ID NO:4) и (iii) CDR3: DRGYTSSWYPDAFDI (SEQ ID NO:5); и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR со следующими аминокислотными последовательностями: (i) CDR1: TGSSSNTGAGYDVH (SEQ ID NO:6), (ii) CDR2: GSGNRPS (SEQ ID NO:7) и (iii) CDR3: QSYDSSLGWV (SEQ ID NO:8). В некоторых вариантах осуществления антитело против ИЛ-23 представляет собой бразикумаб. В некоторых вариантах осуществления 720-1440 мг бразикумаба вводят в дни 1, 29 и 57. В некоторых вариантах осуществления бразикумаб вводят внутривенно в дни 1, 29 и 57. В некоторых вариантах осуществления 1440 мг бразикумаба вводят внутривенно в дни 1, 29 и 57. В некоторых вариантах осуществления 720 мг бразикумаба вводят внутривенно в дни 1, 29 и 57. В некоторых вариантах осуществления 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день или примерно в этот день и примерно каждые 4 недели после этого по меньшей мере до 48-й недели. В некоторых вариантах осуществления 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и примерно каждые 4 недели после этого по меньшей мере до 48-й недели. В некоторых вариантах осуществления 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и затем каждые 4 недели по меньшей мере до 48-й недели. В некоторых вариантах осуществления 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и затем каждые 4 недели в течение 48-52 недель. В некоторых вариантах осуществления 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и затем каждые 4 недели до 48-й недели.

[0018] Также предусматриваются варианты осуществления способа, в которых проводят множество внутривенных инфузий. В некоторых вариантах осуществления каждая из множества внутривенных инфузий содержит одинаковое количество антитела против ИЛ-23. Также существуют варианты осуществления изобретения, в которых антитело против ИЛ-23 вводят подкожно. В некоторых из этих вариантов осуществления антитело против ИЛ-23 вводят в виде множества доз.

[0019] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания, включая чертежи. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, демонстрирующие варианты осуществления, представлены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации, не выходящие за пределы сущности и объема изобретения,

будут очевидными для специалистов в данной области техники из подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0020] На Фиг. 1 представлено схематическое описание протокола, используемого для лечения субъектов с болезнью Крона.

[0021] На Фиг. 2 представлены аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей бразилумаба, которые представлены как SEQ ID NO:1 и 2, соответственно. Подчеркнутые аминокислотные последовательности идентифицируют шесть участков, определяющих комплементарность, то есть 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 СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0022] Настоящее изобретение предусматривает способы лечения болезни Крона (БК), включая облегчение симптома, путем введения эффективного количества антитела против ИЛ-23, которое ингибирует активность ИЛ-23, не ингибируя активность ИЛ-12. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает способы идентификации или отбора пациентов или популяций пациентов, страдающих БК. Антитела против ИЛ-23 по настоящему изобретению включают все известные формы антител при условии, что эти формы антител специфически связывают и ингибируют ИЛ-23, не влияя на активность ИЛ-12. Предусматривается, что способы по настоящему изобретению хорошо подходят для лечения пациентов с активной болезнью Крона от умеренной до тяжелой, обычно, по оценке квалифицированного клинициста, интерпретирующего результаты колоноскопии. Раскрытые способы обеспечивают экономичный подход к облегчению состояния пациентов, страдающих болезнью Крона.

[0023] Термины «лечить» и «лечение» и т.п. используются в данном документе в общем для обозначения достижения желаемого фармакологического, физиологического или терапевтического эффекта. Эффект может быть профилактическим в плане предотвращения или частичного предотвращения заболевания, его симптома или состояния, и/или может быть терапевтическим в плане частичного или полного излечения заболевания, состояния, симптома или неблагоприятного эффекта, связанного с заболеванием. Термин «лечение», используемый в данном документе, охватывает любое лечение заболевания у млекопитающего, в частности, человека, и включает: (a) предотвращение возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к указанному заболеванию, но еще не имеет установленного диагноза; (b) подавление заболевания, т.е. прекращение его развития; или (c) облегчение заболевания, т.е. вызывание регрессии заболевания и/или его симптомов или проявлений. Настоящее изобретение направлено на лечение пациента, страдающего заболеванием, связанным с патологическим воспалением. Настоящее изобретение предусматривает материалы и способы для предотвращения, подавления или облегчения неблагоприятных эффектов, связанных с патологическим воспалением на протяжении длительных периодов времени, и/или вызванных физиологической реакцией на неадекватное воспаление,

присутствующее в биологической системе в течение длительного периода времени.

[0024] Антитело против ИЛ-23, которое не ингибирует ИЛ-12, при использовании в данном документе, означает антитело против ИЛ-23, которое приводит к минимальному ингибированию активности ИЛ-12 или отсутствию такого ингибирования. Верхний предел минимального ингибирования активности ИЛ-12 составляет менее 1% от ингибирования активности ИЛ-12 после введения бразикумаба.

[0025] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способы лечения субъекта. Способ может, например, оказывать в целом благоприятное воздействие на субъекта, например, он может увеличивать ожидаемую продолжительность жизни субъекта. В качестве альтернативы, способ может, например, лечить, предотвращать, излечивать, облегчать или улучшать («лечить») заболевание, расстройство, состояние или болезнь («состояние»). В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения состояния у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей ИЛ-23-специфическое антитело, при этом состояние является восприимчивым к лечению путем снижения активности (частично или полностью) ИЛ-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 является неактивным), а также лечение с целью индукции и/или поддержания ремиссии. Соответственно, тяжесть заболевания или состояния может быть уменьшена (частично, значительно или полностью) или могут быть предотвращены или отсрочены признаки и симптомы (отсроченное начало, длительная ремиссия или отсутствие активности).

[0026] К состояниям, подлежащим лечению в соответствии с настоящим изобретением, относятся состояния в которых ИЛ-23 связан с основным заболеванием или расстройством или играет роль в его развитии, или иным образом способствует появлению негативного симптома. Такие состояния включают воспаление кишечника, например, характерное для болезни Крона.

[0027] Термин «эффективность», используемый в данном документе в контексте схемы приема препарата, относится к эффективности конкретной схемы лечения. Эффективность можно измерить на основе изменений течения заболевания в ответ на агент по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления субъекту вводят антигенсвязывающий белок (например, антитело против ИЛ-23) в количестве и на время, достаточные для того, чтобы вызвать улучшение, предпочтительно устойчивое улучшение, по меньшей мере одного показателя, который отражает тяжесть расстройства, лечение которого проводится. Различные показатели, отражающие степень болезни, заболевания или состояния субъекта, могут быть оценены для определения того, достаточны ли указанные количество и время лечения. Такие показатели включают, например, клинически признанные индикаторы тяжести заболевания, симптомов или проявлений рассматриваемого расстройства.

[0028] В некоторых вариантах осуществления в соответствии с изобретением, улучшение считается устойчивым, если у субъекта наблюдается улучшение по результатам по меньшей мере двух определений с промежутком в две-четыре недели. В другом варианте осуществления улучшение считается устойчивым, если у субъекта наблюдается улучшение по результатам по меньшей мере двух определений с интервалом от двух до четырех месяцев; в дополнительном варианте осуществления улучшение считается устойчивым, если у субъекта наблюдается улучшение по результатам по меньшей мере двух определений с промежутком от шести до двенадцати месяцев. Степень улучшения обычно определяется врачом, который может выполнить это определение на основании признаков, симптомов, результатов колоноскопии, биопсии или других анализов, а также может использовать опросники, которые раздают субъектам, такие как опросники качества жизни, разработанные для данного заболевания, такого как болезнь Крона.

[0029] Для достижения улучшения состояния субъекта можно вводить специфическое к ИЛ-23 антитело. Об улучшении может свидетельствовать снижение индекса активности заболевания, улучшение клинических симптомов, эндоскопическое улучшение или любой другой показатель активности заболевания. В иллюстративных вариантах осуществления улучшение состояния субъекта представляет собой гистологическое улучшение, определяемое путем исследования образцов биопсии. Гистологическое улучшение представляет собой по меньшей мере одно структурное улучшение в биологическом материале (например, клетке), обнаруженное с использованием любой известной формы микроскопического анализа, включая, без ограничений, инфракрасную, электронную и световую (например, конфокальную) микроскопию. Кроме того, ожидается, что улучшение состояния субъекта можно обнаружить с помощью других методов, известных в данной области техники, включая, без ограничений, магнитно-резонансную энтерографию (МРЭ), в которой используется визуализирующий тест для оценки желудочно-кишечных расстройств, включая воспалительные заболевания кишечника, такие как как болезнь Крона.

[0030] Лечение субъекта ИЛ-23-специфическим антителом можно проводить в количестве и/или с достаточными интервалами для достижения и/или поддержания определенного количества ИЛ-23-специфического антитела на объем сыворотки с использованием, например, анализа, описанного в данном документе. Например, специфическое к гетеродимеру антитело вводят для достижения концентрации в сыворотке от 12,5 нг/мл до 1000 нг/мл. В одном варианте осуществления специфическое к гетеродимеру антитело вводят для достижения концентрации в сыворотке, 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. Специалистам в данной области техники будет понятно, что приведенные в данном документе количества относятся к полноразмерному антителу или молекуле иммуноглобулина; если используется его антигенсвязывающий фрагмент, может быть достигнута такая же молярная концентрация в сыворотке, хотя величина массы на единицу

объема будет отличаться от приведенной таким образом, что ее можно будет рассчитать на основе молекулярных масс фрагмента и полноразмерного иммуноглобулина.

[0031] Понятно, что способы лечения заболеваний, описанных в данном документе, предусматривают введение эффективного количества антитела против ИЛ-23. В зависимости от показаний для лечения, терапевтически эффективного количества достаточно, чтобы вызвать уменьшение по меньшей мере одного симптома целевого патологического состояния по меньшей мере на примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более по сравнению с субъектами, не получающими лечения.

[0032] Схемы введения и дозы антитела против ИЛ-23 могут быть подобраны таким образом, чтобы обеспечить эффективное количество для оптимального терапевтического ответа. Например, может быть введен один болюс, может быть введено несколько разделенных доз на протяжении некоторого периода времени, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в соответствии с требованиями терапевтической ситуации. Антитело против ИЛ-23 можно вводить любым подходящим способом, включая, без ограничений, парентерально, местно или путем ингаляции. При инъекции фармацевтическую композицию можно вводить, например, внутрисуставно, внутривенно, внутримышечно, внутрь очага поражения, внутрибрюшинно или через кожу (включая внутрикожно, чрескожно или субдермально и подкожно), болюсной инъекцией или непрерывной инфузией. 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, буккальным, ректальным, интратрахеальным, желудочным или внутричерепным путями. Предусматривается локальное введение, например, в место заболевания или повреждения, например, с помощью клизмы или суппозитория при состояниях, связанных с желудочно-кишечным трактом. Также предусматривается трансдермальная доставка и замедленное высвобождение из имплантатов. Доставка путем ингаляции включает, например, назальную или пероральную ингаляцию, использование небулайзера, ингаляцию антагониста в аэрозольной форме и т.п. Другие альтернативы включают глазные капли; пероральные препараты, включая пилюли, сиропы, пастилки или жевательную резинку; и препараты для местного применения, такие как лосьоны, гели, спреи и мази.

[0033] Предпочтительно, антитела против ИЛ-23 вводят в виде композиции, содержащей один или несколько дополнительных компонентов, таких как физиологически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель. Необязательно, композиция дополнительно содержит одно или несколько физиологически активных агентов для комбинированной терапии. Фармацевтическая композиция может содержать антитело против ИЛ-23 вместе с одним или несколькими веществами, выбранными из группы, состоящей из буфера, антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота, низкомолекулярного полипептида (например, содержащего менее 10 аминокислот), белка,

аминокислоты, углевода, такого как глюкоза, сахароза или декстрины, хелатирующего агента, такого как ЭДТА, глутатиона, стабилизатора и эксципиента. Согласно соответствующим отраслевым стандартам, также могут быть добавлены консерванты, такие как бензиловый спирт. Композиция может быть составлена в виде лиофилизата с использованием соответствующих растворов эксципиентов (например, сахарозы) в качестве разбавителей. Антитело против ИЛ-23 может быть предоставлено в концентрации от 50 до 200 мг/мл. Примерами составов, пригодных для использования по настоящему изобретению, являются включающие буфер на основе глутаминовой кислоты, лимонной кислоты или уксусной кислоты при соответствующем значении pH от 4,5 до 5,2, эксципиент, такой как сахароза, глицин, пролин, глицерин и/или сорбит, в соответствующей концентрации, такой как от 1-20% (мас./об.), и поверхностно-активное вещество, такое как неионогенное поверхностно-активное вещество, например, полисорбат (полисорбат 20 или 80) или полксамеры (полксамер 1888) в соответствующей концентрации 0,001-0,1% (мас./об.). Такие составы раскрыты в патенте США № 6171586 и опубликованных заявках WIPO №№ WO20100027766 и WO2011088120. В некоторых вариантах осуществления составы содержат ацетат натрия, сахарозу и полисорбат 20. В некоторых вариантах осуществления составы содержат 70 мг/мл бразилумаба, 10 мМ ацетата натрия, 9% (мас./об.) сахарозы и 0,004% (мас./об.) полисорбата 20 при pH 5,2. Пригодные компоненты нетоксичны для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях. Дополнительные примеры компонентов, которые можно использовать в фармацевтических препаратах, приведены в любом издании Remington's Pharmaceutical Sciences, включая 21-е изд. (2005), издательство Mack Publishing Company (Истон, Пенсильвания, США).

[0034] Наборы для использования практикующими врачами включают антитело против ИЛ-23 и этикетку или другие инструкции по применению при лечении любого из обсуждаемых в данном документе состояний. В одном варианте осуществления набор включает стерильный препарат одного или нескольких антигенсвязывающих белков ИЛ-23, который имеет форму композиции, описанной выше, и может находиться в одном или нескольких флаконах.

[0035] Конкретные варианты осуществления способов по настоящему изобретению включают использование антитела против ИЛ-23 и одного или нескольких дополнительных антагонистов ИЛ-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, WO2024/0809 и WO 12/009760.

[0036] Также предложены антитела ИЛ-23, которые вводят отдельно или в комбинации с другими агентами, пригодными для лечения болезни Крона. Лекарственные средства для местного применения (например, стероиды, каменноугольная смола, антралин, соли Мертвого моря, различные натуральные масла, витамин D3 и его аналоги,

солнечный свет, ретиноиды для местного применения), фототерапия (например, ультрафиолетовое излучение, фотохимиотерапия (ПУВА-терапия)) и препараты для приема внутрь (например, метотрексат, системные стероиды). При совместном введении нескольких терапевтических средств дозы могут быть скорректированы соответствующим образом, как признано или известно в соответствующей области техники.

[0037] В каждом случае, когда используется комбинация молекул и/или других методов лечения, отдельные молекулы и/или методы лечения можно вводить в любом порядке в течение любого эффективного периода времени, например, одновременно, последовательно, или попеременно. В одном варианте осуществления способ лечения включает завершение первого курса лечения с использованием одной молекулы или другого лечения перед началом второго курса лечения. Промежуток времени между окончанием первого курса лечения и началом второго курса лечения может быть любым периодом времени, обеспечивающим эффективность всего курса терапии, например, составляющим секунды, минуты, часы, дни, недели, месяцы или даже года.

[0038] Термины «полипептид» или «белок» означают макромолекулу, имеющую аминокислотную последовательность нативного белка, то есть белка, продуцируемого природной и нерекомбинантной клеткой; или же они продуцируются генетически модифицированной или рекомбинантной клеткой и включают молекулы, имеющие аминокислотную последовательность нативного белка, или молекулы, имеющие одну или несколько делеций, вставок и/или замен аминокислотных остатков нативной последовательности. Этот термин также включает полимеры аминокислот, в которых одна или несколько аминокислот являются химическими аналогами соответствующих встречающихся в природе аминокислот и полимеров. Термины «полипептид» и «белок» охватывают антитела к ИЛ-23 и последовательности, которые имеют одну или несколько делеций, добавлений и/или замен аминокислотных остатков последовательности антигенсвязывающего белка. Термин «фрагмент полипептида» относится к полипептиду, который имеет аминоконцевую делецию, делецию на карбоксильном конце и/или внутреннюю делецию по сравнению с полноразмерным нативным белком. Такие фрагменты могут также содержать аминокислоты, модифицированные по сравнению с нативным белком. В некоторых вариантах осуществления фрагменты имеют длину примерно от пяти до 500 аминокислот. Например, фрагменты могут иметь длину 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. Полезные полипептидные фрагменты включают иммунологически функциональные фрагменты антител, включая связывающие домены. В случае антитела против ИЛ-23 полезные фрагменты включают, без ограничений, одну или несколько областей CDR, переменный домен тяжелой или легкой цепи, часть цепи антитела, часть переменной области, включающую менее трех CDR, Fv, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂ и т.п.

[0039] Термин «выделенный белок» относится к белку, такому как антигенсвязывающий белок (примером которого может быть антитело), который очищен

от белков или полипептидов или других загрязнений, которые могут помешать его терапевтическому, диагностическому, профилактическому, исследовательскому или другому применению. Используемый в данном документе термин «по существу чистый» означает, что описанный вид молекулы является преобладающим присутствующим видом, то есть в молярном отношении он более распространен, чем любой другой отдельный вид в этой же смеси. В некоторых вариантах осуществления по существу чистая молекула представляет собой композицию, в которой целевые виды составляют по меньшей мере 50% (в молярном отношении) от всех присутствующих видов макромолекул. В других вариантах осуществления (их содержание в) по существу чистой композиции будет составлять по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95% или 99% от всех видов макромолекул, присутствующих в композиции. В некоторых вариантах осуществления по существу гомогенное вещество было очищено до такой степени, чтобы загрязняющие вещества не обнаруживались в композиции с помощью обычных методов обнаружения и, таким образом, композиция состоит из одного обнаруживаемого макромолекулярного соединения.

[0040] «Вариант» полипептида (например, антигенсвязывающий белок, такой как антитело) содержит аминокислотную последовательность, в которой один или несколько аминокислотных остатков вставлены, делетированы и/или заменены в аминокислотной последовательности по сравнению с другой полипептидной последовательностью. Варианты включают слитые белки или химеры. «Производное» полипептида представляет собой полипептид, который был химически модифицирован каким-либо образом, отличным от вариантов вставки, делеции или замены, например, путем конъюгации с другим химическим фрагментом. Примеры белковых производных представляют собой формы белка, которые были гликозилированы, миристоилированы, пегилированы и т.п.

[0041] Термины «природный» или «нативный», используемые в описании изобретения в связи с биологическими материалами, такими как полипептиды, нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и т.п., относятся к материалам, встречающимся в природе, таким как нативный человеческий ИЛ-23. В некоторых аспектах предусматриваются рекомбинантные антигенсвязывающие белки, которые связывают нативный ИЛ-23. В этом контексте «рекомбинантный белок» представляет собой белок, полученный с использованием рекомбинантных методов, т.е. посредством экспрессии рекомбинантной нуклеиновой кислоты, как описано в данном документе. Способы и методики получения рекомбинантных белков хорошо известны в данной области техники.

[0042] 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, помимо антител, содержащих 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 включать меньшее количество цепей, например, в антителах, встречающихся в природе у верблюдовых, которые могут содержать только тяжелые цепи. Антитела могут быть получены только 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 гибридомах, методами рекомбинантной ДНК, или ферментативным или химическим расщеплением интактных антител.

[0043] Термин «функциональный фрагмент» (или просто «фрагмент») антитела или цепи иммуноглобулина (тяжелой или легкой цепи), используемый в данном документе, представляет собой антигенсвязывающий белок, содержащий часть (независимо от того, каким образом эта часть была получена или синтезирована) антитела, в которой отсутствуют по крайней мере некоторые из аминокислот, присутствующих в полноразмерной цепи, но которое способно специфически связываться с антигеном. Такие фрагменты биологически активны 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 один определяющий комплементарность участок (CDR), присутствующий в полноразмерной легкой или тяжелой цепи, и в некоторых вариантах осуществления будет содержать одну тяжелую цепь и/или легкую цепь или ее часть. Такие биологически активные фрагменты могут быть получены методами рекомбинантной ДНК, или могут быть получены ферментативным или химическим расщеплением антигенсвязывающих белков, включая интактные антитела. Фрагменты включают, без ограничений, иммунологически функциональные фрагменты, такие как Fab, Fab', F(ab')₂, F_v, доменные антитела и одноцепочечные антитела, и могут быть получены от любого млекопитающего-источника, включая, без ограничений, человека, мышь, крысу, козу, овцу, лошадь, корову, животного семейства верблюдовых или кролика. Кроме того, дополнительно предусматривается, что функциональная часть раскрытых в данном документе антигенсвязывающих белков, например, один или несколько CDR, может быть ковалентно связана со вторым белком или с малой молекулой для создания терапевтического агента, направленного на конкретную мишень в организме, обладающего бифункциональными терапевтическими свойствами или имеющего увеличенный период полувыведения из сыворотки.

[0044] Используемый в данном документе термин «антигенсвязывающий белок» означает белок, который специфически связывается с определенным антигеном-мишенью; антиген, предусматриваемый в данном документе, представляет собой ИЛ-23, в частности ИЛ-23 человека, включая нативный человеческий ИЛ-23. Антигенсвязывающие белки, предусматриваемые в данном документе, взаимодействуют по меньшей мере с частью

уникальной субъединицы р19 ИЛ-23, детектируемо связываясь с ИЛ-23; но не связываются в сколько-либо значимой степени с ИЛ-12 (например, с субъединицами р40 и/или р35 ИЛ-12). Как следствие, антигенсвязывающие белки, предусматриваемые в данном документе, способны влиять на активность ИЛ-23 без потенциального риска вызвать ингибирование ИЛ-12 или общей субъединицы р40. Антигенсвязывающие белки могут влиять на способность ИЛ-23 взаимодействовать со своим рецептором, например, влияя на связывание с рецептором, например, за счет вмешательства в ассоциацию с рецептором. В частности, такие антигенсвязывающие белки полностью или частично уменьшают, ингибируют, препятствуют или модулируют одну или несколько биологических активностей ИЛ-23. Такое ингибирование или нейтрализация нарушает биологический ответ в присутствии антигенсвязывающего белка по сравнению с ответом в отсутствие антигенсвязывающего белка, и может быть определено с помощью анализов, известных в данной области техники и описанных в данном документе. Антигенсвязывающие белки, предусматриваемые в данном документе, ингибируют индуцированное ИЛ-23 продуцирование провоспалительных цитокинов, например, индуцированное ИЛ-23 продуцирование ИЛ-22 в клетках цельной крови и индуцированную ИЛ-23 экспрессию ИФН γ в ЕК и клетках цельной крови. Снижение биологической активности может составлять примерно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более.

[0045] Некоторые описанные в данном документе антигенсвязывающие белки представляют собой антитела или получены из антител. Такие антигенсвязывающие белки включают, без ограничений, моноклональные антитела, биспецифические антитела, минитела, доменные антитела, синтетические антитела, миметики антител, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, слитые антитела, 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).

[0046] Некоторые предлагаемые антигенсвязывающие белки могут содержать один или несколько CDR, как описано в данном документе (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более CDR). В некоторых случаях антигенсвязывающий белок содержит (a) полипептидную структуру и (b) один или несколько CDR, которые встроены в полипептидную структуру и/или присоединены к ней. Структура полипептида может принимать различные формы. Например, он может представлять собой или содержать каркас встречающегося в природе антитела, его фрагмента или варианта, или может быть полностью синтетическим по своей природе. Примеры различных полипептидных структур дополнительно описаны ниже.

[0047] Говорят, что антигенсвязывающий белок по настоящему изобретению «специфически связывает» свой антиген-мишень, когда константа равновесия диссоциации (K_D) составляет $\leq 10^{-8}$ М. Антигенсвязывающий белок специфически связывает антиген с «высокой аффинностью», когда K_D составляет $\leq 5 \times 10^{-9}$ М, и с «очень высокой аффинностью», когда K_D составляет $\leq 5 \times 10^{-10}$ М. В одном варианте осуществления

антигенсвязывающий белок будет связываться с человеческим ИЛ-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 изобретения антигенсвязывающий белок имеет $K_D \leq 5 \times 10^{-12}$ М и K_{off} примерно $\leq 5 \times 10^{-6}$ 1/с. В другом варианте осуществления K_{off} составляет $\leq 5 \times 10^{-7}$ 1/с.

[0048] В вариантах осуществления, относящихся к использованию антигенсвязывающего белка для терапевтических целей, антигенсвязывающий белок может уменьшать, ингибировать, препятствовать или модулировать одну или несколько биологических активностей ИЛ-23, например, путем индукции продуцирования провоспалительных цитокинов. ИЛ-23 обладает многими различными биологическими эффектами, которые можно измерить с помощью большого количества различных анализах в разных типах клеток; известные примеры таких анализов приведены, например, в опубликованной патентной заявке США №: 2013-0004501, описание которой включено в данный документ посредством ссылки. Примеры антител ИЛ-23 раскрыты в опубликованной патентной заявке США №: 2013-0004501.

[0049] При использовании в данном документе, «бразикумаб» (также известный как AMG 139) относится к интактному иммуноглобулину бразикумабу или к его антигенсвязывающей части, которая конкурирует с интактным антителом за специфическое связывание, если не указано иное. Бразикумаб также включает антитела (или их фрагменты), идентичные или схожие с бразикумабом по аминокислотной последовательности, в частности, по их переменным областям или CDR (однако, также предусматриваются вариации в константных областях). Например, полезный полипептид бразикумаба имеет аминокислотную последовательность, которая на 85%, 90%, 92%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности полипептида бразикумаба, раскрытого в данном документе. В другом варианте осуществления полезный полипептид на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичен бразикумабу.

[0050] Бразикумаб представляет собой человеческое антитело, которое специфически распознает нативный гетеродимер человеческого ИЛ-23, но не связывается в сколько-либо значимой степени с гетеродимером человеческого ИЛ-12. Бразикумаб ингибирует индуцированное ИЛ-23 продуцирование провоспалительных цитокинов. Например, индуцированное ИЛ-23 продуцирование ИЛ-22 в клетках цельной крови и индуцированная ИЛ-23 экспрессия ИФН γ в ЕК и клетках цельной крови. В некоторых вариантах осуществления бразикумаб представляет собой выделенный ИЛ-23-специфический антигенсвязывающий белок, имеющий 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 ИЛ-23-специфический антигенсвязывающий белок, в котором переменная область тяжелой цепи по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO:1, а переменная область легкой цепи по меньшей мере на 90% идентична CDRL1, CDRL2 и CDRL3 из SEQ ID NO:2. См. WO

2011/056600, опубликованный 11 мая 2011 г.

[0051] В тех случаях, когда указан диапазон значений, подразумевается, что описание настоящего изобретения охватывает каждое промежуточное значение (до десятой части единицы нижнего предела, если из контекста четко не следует иное) между верхним и нижним пределом данного диапазона и любым другим заданным или промежуточным значением, или меньшего диапазона в данном указанном диапазоне. Верхние и нижние пределы меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньший диапазон, с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба указанных предела, диапазоны, исключаящие любой из таких включенных пределов, также включены в настоящее изобретение.

[0052] Если иное не определено в данном документе, научные и технические термины, используемые в настоящем изобретении, должны иметь значения, обычно понятные специалистам в данной области техники. Кроме того, если иное не требуется по контексту, термины в единственном числе должны включать множественное число, а термины во множественном числе должны включать единственное число. Как правило, номенклатуры, используемые в связи с культурами клеток и тканей, молекулярной биологией, иммунологией, микробиологией, генетикой, химией и гибридизацией белков и нуклеиновых кислот, и их методики, описанные в данном документе, хорошо известны и широко применяются в данной области. Способы и методики по настоящему изобретению обычно осуществляют в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных источниках, которые цитируются и обсуждаются 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 производителя, как это обычно делается в данной области техники или как описано в данном документе. Терминология, используемая в связи с аналитической химией, химией органического синтеза, и медицинской и фармацевтической химией, а также лабораторные процедуры и методы, описанные в данном документе, хорошо известны и широко применяются в данной области техники. Стандартные методы доступны для химического синтеза, химического анализа, приготовления фармацевтических веществ, составления рецептов, доставки и лечения пациентов.

[0053] В доклинических моделях и исследованиях на пациентах было показано, что антитела против р40 ИЛ-12/23 (например, устекинумаб, одобренный для лечения болезни Крона и псориаза, и бриакинумаб) и антитела против ИЛ-23p19 вызывают клинические ответы при болезни Крона. Бразикумаб, ранее известный как MEDI2070 и AMG 139, представляет собой иммуноглобулин человека, который избирательно связывается с высокой аффинностью с интерлейкином-23 человека (ИЛ-23) и предотвращает

взаимодействие ИЛ-23 с рецептором ИЛ-23. Считается, что роль ИЛ-23 важна для рекрутирования и активации ряда воспалительных клеток, участвующих в воспалении. Бразикумаб представляет собой моноклональное антитело (mAb) иммуноглобулина G2 (IgG2), полученное из клеток яичника китайского хомяка, состоящее из 2 тяжелых цепей подкласса IgG2 и 2 легких цепей подкласса лямбда, которые ковалентно связаны дисульфидными связями.

[0054] Доклиническая безопасность бразикумаба оценивалась в нескольких исследованиях с использованием яванских макаков как фармакологически значимых видов. В фармакологическом исследовании безопасности после однократного введения внутривенно (в/в) в дозе 300 мг/кг не было отмечено эффектов, связанных с бразикумабом, на оцениваемые сердечно-сосудистые, респираторные или нейроповеденческие параметры. В исследованиях на яванских макаках продолжительностью 2 недели, 3 месяца и 6 месяцев бразикумаб в целом хорошо переносился при внутривенном или подкожном (п/к) введении. Прием бразикумаба в дозах до 300 мг/кг включительно не влиял на прижизненные наблюдения, иммунофенотипирование периферической крови, или клиническую и анатомическую патологию, а также не имел половых различий в экспозиции. В 6-месячном токсикологическом исследовании введение бразикумаба яванским макакам путем подкожной инъекции в дозах 30, 100 или 300 мг/кг один раз в неделю в течение 26 недель не оказывало токсикологически значимого влияния на параметры исследования. Приблизительно у 14% (4 из 28) получавших бразикумаб животных вырабатывались связывающие антилекарственные антитела (АЛА) в течение периода дозирования, а у 25% (1 из 4) животных, получавших 300 мг/кг, вырабатывались связывающие АЛА в период выздоровления. У животных с положительным тестом на связывающие АЛА не было обнаружено нейтрализующих антител, и связывающие АЛА не снижали экспозицию бразикумаба. Уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов после 26 еженедельных подкожных доз бразикумаба составлял 300 мг/кг, что представляет собой максимальную испытанную дозу, соответствующую максимальной концентрации лекарственного средства в сыворотке (C_{max}) 5900 мкг/мл и площади под кривой зависимости концентрации в сыворотке от времени (ППК) 32100 мкг·день/мл на 176-й день исследования.

[0055] У пациентов с ВЗК, в частности, БК, наблюдается повышенная экспрессия человеческого ИЛ-22 в ткани толстой кишки (Andoh 2005, Brand 2006), и было обнаружено, что концентрации ИЛ-22 в сыворотке у пациентов с БК сильно коррелируют с активностью заболевания. В исследовании фазы 2а, оценивающим эффективность и безопасность бразикумаба у участников с активной БК от средней до тяжелой степени, для которых лечение препаратом против ФНО α оказалось неэффективным, апостериорный анализ выявил статистически значимую зависимость результатов лечения от базового уровня концентрации ИЛ-22 в сыворотке ($p=0,04$) в модели логистической регрессии, использованной для анализа клинического ответа на 8-й неделе, что позволяет предположить, что эффект лечения на 8-й неделе различался в зависимости от исходной

концентрации ИЛ-22 в сыворотке (Sands 2017). Кроме того, было замечено, что группа субъектов, получавших бразикумаб, продемонстрировала существенное снижение концентрации ИЛ-22 в сыворотке (снижение на 81% на 8-й неделе по сравнению с исходным уровнем), в отличие от небольшого повышения, наблюдаемого в группе пациентов, получавших плацебо (рост на 6%) (неопубликованные данные).

[0056] Ожидается, что концентрация ИЛ-22 в сыворотке будет иметь клиническое значение в качестве потенциального прогностического биомаркера (БМ) для безопасного и эффективного использования у пациентов с БК. Такой биомаркер (БМ) потенциально может позволить идентифицировать целевую подгруппу пациентов, которые наиболее вероятно получают благоприятный клинический исход при лечении бразикумабом, и уменьшить ненужное воздействие на подгруппы, не получающие оптимального эффекта. Как раскрыто в данном документе, ИЛ-22 является подходящим биомаркером (БМ) для болезни Крона с пороговыми уровнями, равными по меньшей мере примерно 9-50 пг/мл ИЛ-22 (например, по меньшей мере примерно 9, или по меньшей мере примерно 50 пг/мл ИЛ-22), служащими для выявления субъектов с болезнью Крона, подходящих для лечения.

[0057] Доклиническая безопасность бразикумаба оценивалась в нескольких исследованиях с использованием яванских макак как фармакологически значимых видов. В фармакологическом исследовании безопасности после однократного внутривенного введения в дозе 300 мг/кг не было отмечено эффектов, связанных с бразикумабом, на оцениваемые сердечно-сосудистые, респираторные или нейроповеденческие параметры. В исследованиях на яванских макаках продолжительностью 2 недели, 3 месяца и 6 месяцев бразикумаб в целом хорошо переносился при внутривенном или подкожном введении. Прием бразикумаба в дозах до 300 мг/кг включительно не влиял на прижизненные наблюдения, иммунофенотипирование периферической крови, или клиническую и анатомическую патологию, а также не имел половых различий в экспозиции. В 6-месячном токсикологическом исследовании введение бразикумаба яванским макакам путем подкожной инъекции в дозах 30, 100 или 300 мг/кг один раз в неделю в течение 26 недель не оказывало токсикологически значимого влияния на параметры исследования. Приблизительно у 14% (4 из 28) животных, получавших бразикумаб, вырабатывались связывающие АЛА (антилекарственные антитела) в течение периода дозирования, и у 25% (1 из 4) животных, получавших 300 мг/кг, вырабатывались связывающие АЛА в период восстановления. У животных с положительным тестом на связывающие АЛА не было обнаружено нейтрализующих антител, и связывающие АЛА не снижали экспозицию бразикумаба. Уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов после 26 еженедельных подкожных доз бразикумаба составил 300 мг/кг, что представляет собой максимальную испытанную дозу, соответствующую C_{max} 5900 мкг/мл и ППК 32100 мкг·день/мл на 176-й день исследования.

[0058] Как более подробно описано ниже, ожидается, что дополнительные исследования продемонстрируют эффективность и безопасность бразикумаба у участников с активной БК от умеренной до тяжелой степени и продемонстрируют клиническую

полезность концентраций ИЛ-22 в сыворотке в качестве прогностического биомаркера (БМ) для проспективного выявления участников, которые наиболее вероятно получат пользу от лечения бразикумабом.

[0059] Хумира (Humira®) (адалimumаб) может использоваться в качестве активного контроля на стадии 1 для получения внутренних доказательств чувствительности анализа, и в качестве активного сравнения на стадии 2 этого исследования. Хумира (адалimumаб) может быть выбран в качестве подходящего активного препарата сравнения для этого протокола, поскольку он широко используется для лечения пациентов с БК и считается приемлемым стандартом лечения пациентов, у которых традиционное лечение небиологическими препаратами [включая антибиотики, КС (кортикостероиды), иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат)] оказалось неэффективным. Хумира является приемлемой альтернативной терапией для пациентов, которые не продемонстрировали ответа или утратили ответ на инфликсимаб. Кроме того, при выборе хумира в качестве препарата сравнения для участников учитывались практические соображения, такие как долгосрочное введение подкожных (SC) доз и меньшая сложность реализации стратегии слепых исследований с двойной имитацией. Бразикумаб (после 3 доз внутривенных инфузий) и хумира (Humira®) вводят оба подкожно на протяжении всего исследования. Подробное описание хумира можно найти в инструкциях производителя по применению препарата или в листке-вкладыше (вкладыш в упаковку хумира (Humira®)).

[0060] Бразикумаб разрабатывается как средство для лечения БК с целью уменьшения воспаления кишечника и улучшения признаков и симптомов у участников, у которых концентрации ИЛ-22 в сыворотке находятся на уровне или выше предварительно установленного отсекающего значения (т.е. биомаркер+ (BM+)), как определено на стадии 1 фазы 2b/3 схемы исследований (указано ниже). Такой дизайн исследований фазы 2b/3 с непрерывным переходом между фазами объединяет в одном протоколе цели, которые традиционно решались в отдельных исследованиях, и предназначен для существенного сокращения времени, которое могло бы пройти между исследованиями, если бы они проводились отдельно. Дизайн с непрерывным переходом между фазами позволяет провести подтверждающее исследование после исследования фазы 2b, но данные двух исследований остаются отдельными. Стадия 1 этого исследования представляет собой исследование фазы 2b, а стадия 2 представляет собой подтверждающее регистрационное исследование фазы 3. На стадии 1 оценивают и устанавливают клиническое пороговое значение концентрации ИЛ-22 в сыворотке как потенциально прогностический *in vitro* сопутствующий диагностикум, и клиническое пороговое значение концентрации ИЛ-22 в сыворотке используют для стратификации участников при зачислении на стадию 2. Спонсор приступит к стадии 2 после того, как все участники будут рандомизированы на стадию 1 и пройдут 12-недельное вводное лечение, и после оценки данных промежуточного анализа стадии 1.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

[0061] Первичными целями этого исследования являются оценка эффективности и безопасности бразикумаба по сравнению с плацебо (стадия 1) и по сравнению с препаратом хумира (Humira®) (стадия 2) при достижении эндоскопического ответа и клинической ремиссии у участников с активной БК от средней до тяжелой степени, которые имеют недостаточный ответ или не переносят традиционную терапию (кортикостероиды (КС) или иммуномодуляторы; 6-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат), не получали лечение биологическими препаратами, или продемонстрировали успешный ответ на предшествующее лечение биологическими препаратами, или продемонстрировали неэффективность или непереносимость лечения биологическими препаратами. Однако участники, которые потерпели неудачу (соответствовали критериям первичного или вторичного отсутствия ответа на лечение) или имели непереносимость лечения хумирой (Humira®), будут исключены из участия.

[0062] В этом исследовании будет использоваться дизайн клинических испытаний фазы 2b/3 с непрерывным переходом между фазами в качестве альтернативы традиционной программе разработки лекарственных средств, состоящей из последовательных независимых клинических испытаний. Подтверждающее клиническое исследование фазы 2b/3 с непрерывным переходом между фазами было разработано для эффективного объединения стадий фазы 2b и фазы 3 разработки лекарственных средств (Маса 2006). Кроме того, такой дизайн исследований фазы 2b/3 с непрерывным переходом между фазами объединяет в одном протоколе цели, традиционно ставившиеся в отдельных исследованиях, и предназначен для существенного сокращения времени, которое могло бы пройти между исследованиями, если бы они проводились отдельно. Этот дизайн позволяет проводить подтверждающее исследование (стадия 2) после стадии 1, но данные двух исследований остаются отдельными. Спонсор приступит к стадии 2 после того, как все участники будут рандомизированы на стадии 1, завершат период лечения на 12-й неделе, и будет проведена полная оценка данных промежуточного анализа стадии 1.

[0063] Это исследование запланировано как глобальное многоцентровое (приблизительно 400 центров) рандомизированное, двойное слепое, с двойной имитацией, с контролем по активному веществу и плацебо, параллельно-групповое, с непрерывным переходом между фазами, 52-недельное исследование фазы 2b/3. Реализуемый протокол включает 2 отдельных периода исследования. Стадия 1 представляет собой исследование фазы 2 по оценке зависимости «доза-реакция» для выбора индукционных доз внутривенного введения бразикумаба для продолжения разработки и для установления клинической пороговой концентрации ИЛ-22 в сыворотке с целью стратификации участников для включения в стадию 2. Участники стадии 1 будут стратифицированы по предшествующему анамнезу использования биологических препаратов и текущему использованию кортикостероидов (КС). Промежуточный анализ на неделе 12 будет проведен с целью: (а) определения порогового значения биомаркера (БМ) концентрации ИЛ-22 в сыворотке, (б) подтверждения количества групп лечения бразикумабом на стадии

2, (c) подтверждения размера выборки для стадии 2 (для достижения эндоскопического ответа и клинической ремиссии на 12-й неделе), и (d) подтверждения выбора оцениваемых пациентами исходов (PRO) для стадии 2. После 12-й недели участники стадии 1 продолжат лечение в назначенной им исследовательской группе до 52-й недели. Участники 1-й стадии не могут быть зачислены на 2-ю стадию. Промежуточный анализ стадии 1 будет выполнен после того, как все рандомизированные участники завершат 12-ю неделю и спонсор проведет оценку данных. Зачисление на стадию 2 (см. ниже) начнется только по указанию спонсора после того, как будут оценены все критерии «годен/не годен» и будет установлено удовлетворительное клиническое пороговое значение концентрации ИЛ-22 в сыворотке. Кроме того, анализ 52-й недели на стадии 1 будет использоваться для определения необходимости корректировки размера выборки для стадии 2. Наконец, на основании окончательного анализа стадии 1 группа лечения бразикумабом внутривенно может быть исключена из стадии 2.

[0064] На этапе 2 проводится исследование фазы 3 для оценки безопасности и эффективности бразикумаба по сравнению с препаратом хумира (Humira®) у участников с биомаркером+ (концентрация ИЛ-22 в сыворотке на уровне или выше предварительно установленного порогового значения), а также для подтверждения клинической полезности концентрации ИЛ-22 в сыворотке в качестве прогностического биомаркера (БМ) эффективности бразикумаба в подгруппе участников с БК. Скрининг стадии 2 будет начат после завершения промежуточных анализов стадии 1 на неделе 12. Определение предварительно установленного порогового значения концентрации ИЛ-22 в сыворотке на стадии 1 используется при начале регистрации на стадию 2. Указанная клиническая пороговая концентрация ИЛ-22 в сыворотке должна служить точкой, в которой спонсор может надежно идентифицировать участников, определяемых как БМ+ или БМ- (концентрации ИЛ-22 в сыворотке ниже предварительно установленного порога) для рандомизации в стадию 2 исследования. Ожидается, что лечение бразикумабом будет более эффективным в популяции БМ+ по сравнению с популяцией БМ-. Чтобы подтвердить целесообразность ограничения использования бразикумаба популяцией БМ+, основная цель и анализ будут основываться на участниках с БМ+. Данные участников с БМ- будут служить эталоном для сравнения клинической полезности концентрации ИЛ-22 в сыворотке у участников с БМ+ в качестве прогностического БМ эффективности бразикумаба. Ожидается, что лечебный эффект бразикумаба по сравнению с препаратом хумира (Humira®) у участников с БМ- будет намного меньше, если он вообще будет. Тем не менее, включение участников с БМ- может позволить проведение оценки эффекта в этой популяции, а также потенциально может дать общую оценку риска и пользы для бразикумаба в общей популяции. Планируется, что коэффициент стратификации при рандомизации участников с БМ+ или БМ- будет составлять 2:1 для всех групп лечения; это соотношение будет окончательно определено после рассмотрения результатов промежуточного анализа стадии 1. Исследователи, участники и персонал спонсора не будут знать статуса БМ+/БМ- на протяжении всего исследования. Участники также будут

стратифицированы в соответствии с предшествующей историей использования биологических препаратов и текущим использованием кортикостероидов (КС). Схема исследования представлена на Фиг. 1, и цели и конечные точки стадии 1 определены в Таблице 1.

Таблица 1. Цели и конечные точки стадии 1

ЦЕЛИ СТАДИИ 1	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СТАДИИ 1
ПЕРВИЧНЫЕ	
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 12-Й НЕДЕЛЕ	<p>ПЕРВИЧНАЯ: ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА 12-Й НЕДЕЛЕ: СНИЖЕНИЕ ОБЩЕГО БАЛЛА SES-CD (ПРОСТОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ИНДЕКС АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА) МИНИМУМ НА 50% ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ</p> <p>ПЕРВИЧНАЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 12-Й НЕДЕЛЕ: СРЕДНЕСУТОЧНАЯ ОЦЕНКА ПО ПОДШКАЛЕ LSF (ЧАСТОТА ЖИДКОГО СТУЛА) ≤ 3 СОГЛАСНО ОЦЕНКЕ ПУНКТА LSF CDAI (ПОКАЗАТЕЛЬ ИНДЕКСА АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА) И СРЕДНЕСУТОЧНАЯ ОЦЕНКА ПО ПОДШКАЛЕ AP (БОЛЬ В ЖИВОТЕ) ≤ 1 СОГЛАСНО ОЦЕНКЕ ПУНКТА AP CDAI</p>
ВТОРИЧНЫЕ	
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ СТОЙКОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ	<p>ВТОРИЧНАЯ: ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p> <p>ВТОРИЧНАЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p>
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО В	<p>ВТОРИЧНАЯ: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p> <p>ОБЩИЙ БАЛЛ 0-2 ПО ШКАЛЕ SES-CD ИЛИ</p>

ЦЕЛИ СТАДИИ 1	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СТАДИИ 1
ДОСТИЖЕНИИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52- Й НЕДЕЛЕ	ОБЩИЙ БАЛЛ ≤ 4 ПО ШКАЛЕ SES-CD И СНИЖЕНИЕ ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ НА 2 БАЛЛА ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ, ПРИЧЕМ НИ ОДНА ПОДШКАЛА НЕ ИМЕЕТ ОЦЕНКУ >1 ВТОРИЧНАЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА 12-Й НЕДЕЛЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ, И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ	ВТОРИЧНАЯ: ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА 12-Й НЕДЕЛЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ ВТОРИЧНАЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52- Й НЕДЕЛЕ	ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА 52-Й НЕДЕЛЕ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ, ИМЕЮЩИХ ЗНАЧЕНИЕ БМ, РАВНОЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАДАННОМУ ПОРОГОВОМУ ЗНАЧЕНИЮ ИЛИ ПРЕВЫШАЮЩЕЕ ЕГО	ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+
ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И	ПОПУЛЯЦИОННАЯ

ЦЕЛИ СТАДИИ 1	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СТАДИИ 1
ИММУНОГЕННОСТИ БРАЗИКУМАБА У УЧАСТНИКОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА (БК)	ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ (ФК) МОДЕЛЬ КОНЦЕНТРАЦИЙ БРАЗИКУМАБА В СЫВОРОТКЕ И АНАЛИЗ СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ БРАЗИКУМАБА
ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ ЭКСПОЗИЦИЯ-ОТВЕТ ДЛЯ БРАЗИКУМАБА	МОДЕЛЬ ЭКСПОЗИЦИЯ-ОТВЕТ, СВЯЗЫВАЮЩАЯ ПЕРВИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРЕДСКАЗАННОЙ МОДЕЛЬЮ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ БРАЗИКУМАБА
УСТАНОВЛЕНИЕ ИСХОДНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПОРОГОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-22 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЕЕ ЗНАЧЕНИЯ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА	ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ИСХОДНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-22 В СЫВОРОТКЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ БРАЗИКУМАБА НА 12-Й НЕДЕЛЕ И УСТАНОВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ПОРОГОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-22 В СЫВОРОТКЕ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ УЧАСТНИКОВ НА СТАДИИ 2
ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ БРАЗИКУМАБА У УЧАСТНИКОВ С БК	НЯ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ЖИЗНЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ФИЗИЧЕСКИЕ ОСМОТРЫ, ЭКГ
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ	
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ БЕЗ КОРТИКОСТЕРОИДОВ (КС) (В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ 12 НЕДЕЛЬ ПЕРЕД ОЦЕНКОЙ НА 52-Й НЕДЕЛЕ), ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ	ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС НА 52- Й НЕДЕЛЕ

ЦЕЛИ СТАДИИ 1	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СТАДИИ 1
<p>СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ БЕЗ КС, И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ, ПРИНИМАВШИХ КС НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ</p>	<p>ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ, ПРИНИМАВШИХ КС НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ</p> <p>КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ, ПРИНИМАВШИХ КС НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ</p>
<p>СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ УСТОЙЧИВОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p>	<p>ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p> <p>КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p>
<p>СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА БЕЗ КС И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p>	<p>ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p> <p>КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p>
<p>СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ ПЕРВИЧНЫХ СИМПТОМОВ НА 12-Й НЕДЕЛЕ</p>	<p>РЕМИССИЯ ПЕРВИЧНЫХ СИМПТОМОВ НА 12-Й НЕДЕЛЕ:</p> <p>для участников с исходной оценкой по подшкале LSF ≥ 5 и оценкой по подшкале AP < 2: среднесуточная оценка по подшкале LSF ≤ 3 и отсутствие ухудшения исходной оценки по подшкале AP шкалы SDAI или</p> <p>для участников с исходной оценкой по подшкале AP ≥ 2 и оценкой по подшкале LSF < 5:</p>

ЦЕЛИ СТАДИИ 1	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СТАДИИ 1
	СРЕДНЕСУТОЧНАЯ ОЦЕНКА ПО ПОДШКАЛЕ AP ≤ 1 И ОТСУТСТВИЕ УХУДШЕНИЯ ИСХОДНОЙ ОЦЕНКИ ПО ПОДШКАЛЕ LSF ШКАЛЫ CDAI
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ УСТОЙЧИВОЙ РЕМИССИИ ПЕРВИЧНЫХ СИМПТОМОВ НА 12-Й НЕДЕЛЕ И 52-Й НЕДЕЛЕ	РЕМИССИЯ ПЕРВИЧНЫХ СИМПТОМОВ НА 12-Й НЕДЕЛЕ И 52-Й НЕДЕЛЕ
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПЛАЦЕБО ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА 12-Й НЕДЕЛЕ	КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА 12 НЕДЕЛЕ МИНИМУМ 25% СНИЖЕНИЯ ОЦЕНКИ ПО ПОДШКАЛЕ LSF ИЛИ ОЦЕНКИ ПО ПОДШКАЛЕ AP ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БРАЗИКУМАБА НА ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ БК НА 12-Й НЕДЕЛЕ И 52-Й НЕДЕЛЕ	ИЗМЕНЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ НА 12-Й НЕДЕЛЕ И 52-Й НЕДЕЛЕ В ОЦЕНКАХ ПРИЗНАКОВ И СИМПТОМОВ (НАПРИМЕР, LSF, AP, ИМПЕРАТИВНЫЕ ПОЗЫВЫ, УТОМЛЯЕМОСТЬ), ПОЛУЧЕННЫХ ПО ШКАЛАМ BSFS, NRS, CD-PRO, PGIS-CD, PIS-AP, PII-LBMF, PGIC-CD И FACIT-F
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БРАЗИКУМАБА НА СВЯЗАННОЕ С СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (HRQOL) НА 12-Й НЕДЕЛЕ И 52-Й НЕДЕЛЕ	ИЗМЕНЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ НА 12-Й НЕДЕЛЕ И 52-Й НЕДЕЛЕ ПО IBDQ, SF-36 И EQ-5D-5L
ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРИЗНАКАХ И СИМПТОМАХ И HRQOL С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЯДА ПОКАЗАТЕЛЕЙ	ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ АНАЛИЗ ОЦЕНОК ПО ПОДШКАЛАМ ИЗ BSFS, CD-PRO, IBDQ И ПО ПУНКТАМ, РАЗРАБОТАННЫМ ФИРМОЙ ALLERGAN

[0065] Цели и конечные точки стадии 2 определены в Таблице 2.

Таблица 2. Цели и конечные точки стадии 2

ЦЕЛИ СТАДИИ 2	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СТАДИИ 2
ПЕРВИЧНЫЕ	
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА (HUMIRA®) ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+	СО-ПЕРВИЧНАЯ: ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА 52-Й НЕДЕЛЕ СО-ПЕРВИЧНАЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ
ВТОРИЧНЫЕ	
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА (HUMIRA®) ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ СТОЙКОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+	КЛЮЧЕВАЯ ВТОРИЧНАЯ: ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ КЛЮЧЕВАЯ ВТОРИЧНАЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА (HUMIRA®) В ДОСТИЖЕНИИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+	КЛЮЧЕВАЯ ВТОРИЧНАЯ: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ КЛЮЧЕВАЯ ВТОРИЧНАЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА (HUMIRA®) ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ (КС) И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+	КЛЮЧЕВАЯ ВТОРИЧНАЯ: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ КЛЮЧЕВАЯ ВТОРИЧНАЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ

ЦЕЛИ СТАДИИ 2	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СТАДИИ 2
<p>ДЛЯ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА (HUMIRA®) ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ БЕЗ КС И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ, ПРИНИМАВШИХ КС НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ, И БМ+</p>	<p>ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ, ПРИНИМАВШИХ КС НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ, ПРИНИМАВШИХ КС НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ</p>
<p>СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА (HUMIRA®) ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 12-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+</p>	<p>ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА 12 НЕДЕЛЕ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 12 НЕДЕЛЕ</p>
<p>СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА (HUMIRA®) ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА 12-Й НЕДЕЛЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ, И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+</p>	<p>ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА 12-Й НЕДЕЛЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p>
<p>СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА (HUMIRA®) ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА БЕЗ КС И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ НА 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+</p>	<p>ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА 52-Й НЕДЕЛЕ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ</p>
<p>ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ИММУНОГЕННОСТИ БРАЗИКУМАБА У УЧАСТНИКОВ С БМ+</p>	<p>ПОПУЛЯЦИОННАЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ (ФК) МОДЕЛЬ КОНЦЕНТРАЦИЙ</p>

ЦЕЛИ СТАДИИ 2	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СТАДИИ 2
	БРАЗИКУМАБА В СЫВОРОТКЕ И АНАЛИЗ СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ БРАЗИКУМАБА
ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ ЭКСПОЗИЦИЯ-ОТВЕТ ДЛЯ БРАЗИКУМАБА У УЧАСТНИКОВ С БМ+	МОДЕЛЬ ЭКСПОЗИЦИЯ-ОТВЕТ, СВЯЗЫВАЮЩАЯ ПЕРВИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРЕДСКАЗАННОЙ МОДЕЛЬЮ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ БРАЗИКУМАБА
ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ БРАЗИКУМАБА У УЧАСТНИКОВ С БМ+	НЯ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ЖИЗНЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ФИЗИЧЕСКИЕ ОСМОТРЫ, ЭКГ
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ	
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БРАЗИКУМАБА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА (HUMIRA®) ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА БЕЗ КС НА 12-Й НЕДЕЛЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ БЕЗ КС НА 52-Й НЕДЕЛЕ, А ТАКЖЕ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ БЕЗ КС НА 12-Й НЕДЕЛЕ И 52-Й НЕДЕЛЕ У УЧАСТНИКОВ С БМ+	ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ БЕЗ КС НА 12-Й НЕДЕЛЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ НА 52-Й НЕДЕЛЕ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ БЕЗ КС КАК НА 12-Й, ТАК И НА 52-Й НЕДЕЛЕ

ЦЕЛИ СТАДИИ 2	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ СТАДИИ 2
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БРАЗИКУМАБА НА ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ БК У УЧАСТНИКОВ С БМ+	ИЗМЕНЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ НА 12-Й НЕДЕЛЕ И 52-Й НЕДЕЛЕ В ОЦЕНКАХ ПРИЗНАКОВ И СИМПТОМОВ (НАПРИМЕР, LSF, AP, ИМПЕРАТИВНЫЕ ПОЗЫВЫ, УТОМЛЯЕМОСТЬ), ПОЛУЧЕННЫХ ПО ШКАЛАМ BSFS, NRS, CD-PRO, PGIC-CD, PIS-AP, PII-LBMF, PGIC-CD И FACIT-F
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БРАЗИКУМАБА НА СВЯЗАННОЕ С СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (HRQOL) У УЧАСТНИКОВ С БМ+	ИЗМЕНЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ НА 12-Й НЕДЕЛЕ И 52-Й НЕДЕЛЕ В ПО IBDQ, SF-36 И EQ-5D-5L
ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРИЗНАКАХ И СИМПТОМАХ И HRQOL С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЯДА ПОКАЗАТЕЛЕЙ У УЧАСТНИКОВ С БМ+	ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ АНАЛИЗ ОЦЕНОК ПО ПОДШКАЛАМ ИЗ BSFS, CD-PRO, IBDQ И ПО ПУНКТАМ, РАЗРАБОТАННЫМ ФИРМОЙ ALLERGAN

Интервенционные группы и продолжительность исследования:

Стадия 1

[0066] Субъектов делят на следующие группы лечения. (1) Бразикумаб в высокой дозе: бразикумаб внутривенно (в/в) 1440 мг в дни 1, 29 и 57, затем подкожно (п/к) бразикумаб 240 мг в день 85 и каждые 4 недели до 48-й недели; (2) Бразикумаб в низкой дозе: бразикумаб в/в 720 мг в дни 1, 29 и 57, затем бразикумаб 240 мг п/к в день 85 и каждые 4 недели до 48-й недели; (3) Хумира (Humira®) : хумира п/к 160 мг в 1-й день, 80 мг в 15-й день, и 40 мг начиная с 29-го дня и каждые 2 недели до 50-й недели; и (4) Плацебо: плацебо в/в в дни 1, 29 и 57, затем плацебо п/к в день 85 и каждые 2 недели до 50-й недели. Продолжительность исследования составляет до 66 недель, включая 4-недельный период скрининга, 52-недельный период лечения и 18-недельный период последующего наблюдения за безопасностью после приема последней дозы бразикумаба/плацебо бразикумаба.

Стадия 2

[0067] Скрининг стадии 2 будет начат после завершения стадии 1, получения результатов анализа на 12-й неделе. Субъекты будут разделены на следующие группы лечения: (1) Бразикумаб в высокой дозе: бразикумаб в/в 1440 мг в дни 1, 29 и 57, затем

бразикумаб 240 мг п/к на 85-й день и каждые 4 недели до 48-й недели; (2) Бразикумаб в низкой дозе: бразикумаб в/в 720 мг в дни 1, 29 и 57, затем бразикумаб п/к 240 мг в день 85 и каждые 4 недели до 48-й недели; и (3) Хумира (Humira®): хумира п/к 160 мг в 1-й день, 80 мг в 15-й день, и 40 мг начиная с 29-го дня и каждые 2 недели до 50-й недели. Продолжительность исследования составляет до 66 недель, включая 4-недельный период скрининга, 52-недельный период лечения и 18-недельный период последующего наблюдения за безопасностью после приема последней дозы бразикумаба/плацебо бразикумаба.

[0068] Приблизительно 2000 участников будут подвергнуты скринингу таким образом, чтобы рандомизировать приблизительно 450 участников в 1 из 4 групп лечения на стадии 1, и рандомизировать приблизительно 690 участников, стратифицированных 2:1 по статусу БМ+/БМ-, в 1 из 3 групп лечения на стадии 2.

[0069] Введение бразикумаба участникам с БМ+ приведет к уменьшению воспаления кишечника, что обеспечит улучшение эндоскопического ответа и клинической ремиссии (измеряемой по подшкалам LSF и AP SES-CD и CDAI) по сравнению с плацебо (стадия 1) и препаратом хумира (Humira®) (Стадия 2) у участников с активной БК от умеренной до тяжелой степени.

[0070] Текущее исследование предназначено для объединения как начального лечения (индукции), так и поддерживающих фаз в одном исследовании в рамках «сквозного» подхода к лечению. Используя этот дизайн, участников рандомизируют для получения индукционной терапии исследуемым препаратом или активным контролем (или плацебо - только на стадии 1), а затем продолжают лечение до конца исследования, которое включает как оценку эндоскопического ответа и клинической ремиссии на 12-й неделе, так и оценку устойчивого эндоскопического ответа и клинической ремиссии у участников, у которых наблюдались ответ и/или ремиссия как на 12-й, так и на 52-й неделе. Основным преимуществом этого натуралистического дизайна является то, что он позволяет оценить как индукционное, так и поддерживающее лечение в одном исследовании и избежать некоторых из отмеченных выше сложностей, связанных с традиционным дизайном поддерживающей терапии с повторной рандомизацией. Кроме того, может быть оценена консолидация преимуществ начального лечения при продолжении лечения, особенно для тех участников, которые ответили на начальное лечение, не соответствуя при этом критериям эндоскопического ответа или клинической ремиссии на 12-й неделе, но могли перейти в группу ответа/ремиссии при продолжении лечения. Такой натуралистический дизайн также имитирует клиническую практику, поскольку лечение пациентов будет продолжаться непрерывно, без сокращения их лечения до искусственно выбранного момента времени. Кроме того, сохранение первоначального рандомизированного распределения по вариантам лечения гарантирует, что долгосрочное поддерживающее лечение не будет предвзятым в пользу участников, достигших ремиссии в течение индукционного периода, поскольку те, кто достиг ремиссии в ходе своего лечения, по-прежнему будут получать то же лечение в поддерживающей фазе, без какого-либо влияния

отмены или прекращения лечения. Кроме того, пациенты, ответившие на плацебо (только на стадии 1) во время фазы индукции, будут продолжать принимать плацебо в фазе поддержания, без какого-либо влияния прекращения приема плацебо.

[0071] Уровень отсутствия побочных эффектов бразикумаба 300 мг/кг был установлен в 3 исследованиях на яванских макаках, которым бразикумаб вводили внутривенно еженедельно в течение до 14 недель и подкожно еженедельно в течение до 6 месяцев. При этой дозе не наблюдалось токсикологически значимых эффектов.

[0072] В таблице 3 представлены пределы воздействия, рассчитанные для доз, предложенных в этом исследовании.

Таблица 3. Пределы воздействия, поддерживающие запланированные дозы

	КЛИНИЧЕСКАЯ ДОЗА 700 МГ В/В ^А		КЛИНИЧЕСКАЯ ДОЗА 1400 МГ В/В ^В		КЛИНИЧЕСКАЯ ДОЗА 2100 МГ В/В ^С	
	ППК ₀₋₂₈ ДНЕЙ	С _{МАХ}	ППК ₀₋₂₈ ДНЕЙ	С _{МАХ}	ППК ₀₋₂₈ ДНЕЙ	С _{МАХ}
ПРЕДЕЛ ВОЗДЕЙСТВ ИЯ	54,2	47,4	27,1	23,7	22,2	16,2

^А ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ 1В 20090519

^В ОЦЕНОЧНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА ВОЗДЕЙСТВИИ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАЗЫ 1В 20090519

^С ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ 1 3150-101-008

[0073] Хумира (Humira®) используется в качестве активного контроля на стадии 1 для получения внутренних доказательств чувствительности анализа и в качестве активного препарата сравнения на стадии 2. Участники групп плацебо и активного препарата сравнения будут проходить те же предусмотренные исследованием оценки, что и участники, получавшие бразикумаб.

Популяция исследования

[0074] Критерии включения и исключения одинаковы как для стадии 1, так и для стадии 2; однако участники, зачисленные на стадию 1, не смогут зарегистрироваться на стадии 2.

А. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

[0075] Участники имеют право быть включенными в исследование только в том случае, если выполняются все следующие критерии: (1) Возраст от 16 до 80 лет включительно или минимальный возраст совершеннолетнего согласия в соответствии с местным законодательством на момент скрининга. Для участников моложе 18 лет, участник должен весить не менее 40 кг при скрининге; (2) Диагноз БК подвздошной, подвздошно-ободочной или толстой кишки с появлением симптомов как минимум за 3 месяца до скрининга, установленный исследователем на основании истории болезни, исключения

других этиологий, включая инфекционные причины, и характерных эндоскопических и/или гистологических данных; (3) Активная БК от умеренной до тяжелой, определяемая следующим образом (должны быть соблюдены 3а и 3b): (а) оценки LSF и AP CDAI получают во время скрининга через электронный дневник. Расчет LSF и AP для критериев отбора основан на данных вечернего дневника участника, которые будут собираться ежедневно во время скрининга. Данные дневника за дни ознакомления с методикой (2 дня), подготовки кишечника и процедуры эндоскопии не будут использоваться для расчета критериев отбора. Расчет критериев отбора основан на периоде 7 последовательных дней, не включающем подготовку кишечника и эндоскопию. В течение периода 7 последовательных дней участники должны иметь по меньшей мере 4 дня с вечерними записями в дневнике. Также должны быть соблюдены следующие критерии: (i) среднесуточная оценка LSF ≥ 5 по шкале CDAI ИЛИ, (ii) среднесуточная оценка AP ≥ 2 по CDAI; (iii) признаки активного воспаления слизистой оболочки кишечника, заметные на видеозаписи илеоколоноскопии, выполненной в течение 35 дней до 1-го дня и оцененной вслепую центральным экспертом, при согласии следующих результатов: (1) оценка SES-CD не менее 6. Непроходимое сужение является исключаяющим. Оценка SES-CD рассчитывается на основе сегментов, которые могут оцениваться эндоскопистом, ИЛИ (iv) для изолированного заболевания подвздошной кишки оценка SES-CD не менее 4. Прилагаются все усилия, чтобы завершить илеоколоноскопию не менее чем за 3 рабочих дня до рандомизации IWRS, чтобы позволить центральному эксперту оценить результаты по эндоскопической подшкале.

[0076] (4) У участника были неадекватный ответ или непереносимость к применению пероральных аminosалицилатов, пероральных кортикостероидов (КС), азатиоприна, метотрексата или 6-меркаптопурина, или продемонстрирована зависимость от КС для лечения БК. Чтобы выполнить этот критерий, участник должен соответствовать по крайней мере 1 из следующего: (а) иметь в анамнезе неадекватный ответ на один из этих агентов, т.е. определяемый как стойкие признаки и/или симптомы активной БК, судя по общей клинической оценке исследователем истории болезни участника с учетом отсутствия клинического улучшения или неспособности поддерживать ранее достигнутое клиническое улучшение, несмотря на лечение лекарствами, используемыми в соответствии с местной инструкцией по применению и обычно считающимися безопасными и эффективными при лечении БК; (b) иметь в анамнезе непереносимость одного из этих агентов, определяемую как неспособность продолжать лечение из-за нежелательных явлений, независимо от лечебной дозы; (с) иметь зависимость от КС, определяемую как ежедневное или регулярное использование КС для контроля признаков/симптомов БК и невозможность прекращения использования КС без быстрого возвращения признаков/симптомов БК.

[0077] (5) Там, где это применимо, участники, принимающие любое из следующих лекарств, должны принимать стабильную дозу, как определено: (а) 5-аминосалицилаты должны приниматься в стабильной дозе в течение 2 недель до исходного момента времени

(визит 2)' (b) преднизолон перорально (или эквивалент) до 25 мг/день или эквивалент, должен приниматься в стабильной дозе в течение 2 недель до подходящей колоноскопии и оставаться стабильным до оценки на 12-й неделе (визит 9); (c) будесонид в дозе до 9 мг/день должен приниматься в стабильной дозе в течение 2 недель до скрининговой колоноскопии и оставаться стабильным до оценки на 12-й неделе (визит 9); (d) иммуномодуляторы (в частности, азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат): участник должен получать лечение в течение как минимум 8 недель и должен принимать стабильные дозы (за исключением случаев токсичности, когда доза может быть снижена) в течение 2 недель до исходного момента времени (визит 2); (e) пероральные антибиотики для лечения БК должны приниматься в стабильных дозах на исходном уровне (визит 2). Этот критерий не применяется к антибиотикам, используемым для лечения активной инфекции; (f) пробиотики (например, Culturelle® и *Saccharomyces boulardii*) должны применяться в стабильных дозах на исходном уровне (визит 2).

[0078] (6) Соответствие следующим критериям ТБ, и заполненная регистрационная карта ТБ: (a) у участника нет известной истории активного ТБ; (b) у участника нет известной истории латентного ТБ без завершения соответствующего курса вмешательства, или в настоящее время он принимает соответствующее текущее профилактическое вмешательство; (c) соответствие одному из следующих приемлемых результатов теста на ТБ: (i) отрицательный результат QFT-ТБ, полученный в центральной лаборатории в течение 4 недель до рандомизации, ИЛИ (ii) в случае положительного результата теста QFT-ТБ, полученного во время скрининга из центральной лаборатории, активный ТБ должен быть исключен. Для новых положительных результатов QFT-ТБ лечение латентного ТБ должно быть начато до первой дозы исследуемого вмешательства, и участник соглашается завершить полный курс профилактики. Если это не новый положительный результат, необходимо документальное подтверждение того, что полный курс профилактики латентного ТБ был пройден или будет начат и завершен. Отсутствие признаков активного ТБ на рентгенограмме грудной клетки в течение 8 недель до скрининга или во время скрининга. Участники из стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью с новым диагнозом латентного ТБ во время скрининга будут исключены, ИЛИ (iii) неопределенный тест QFT-ТБ (подтвержденный как неопределенный при повторном тесте во время скрининга), полученный в период скрининга в центральной лаборатории при продолжающемся тестировании QFT-ТБ. Участники с неопределенным результатом теста QFT-ТБ могут продолжить скрининг, если у них есть все следующие условия: (1) Отсутствие симптомов согласно регистрационной карте ТБ, предоставленной спонсором; (2) Нет данных о недавнем контакте с больным активным туберкулезом; (3) Отсутствие признаков активного ТБ на рентгенограмме грудной клетки в течение 8 недель до скрининга или во время скрининга; или (iv) Требуется отрицательный кожный туберкулиновый тест, если тест QFT-ТБ не одобрен/не зарегистрирован в данной стране. Также необходимо провести тест QFT-ТБ, и должны быть выполнены пункты i, ii или iii, указанные выше. (d) Участники с историей использования

препаратов против ФНО α на протяжении одного года или дольше, которые прекратили прием препарата против ФНО α в течение 6 месяцев до скрининга, должны сделать рентгенографию грудной клетки, показывающую отсутствие признаков активного ТБ в течение 8 недель до скрининга или во время скрининга.

[0079] (7) Женщины детородного возраста, ведущие половую жизнь с нестерилизованным партнером-мужчиной, должны использовать два приемлемых метода контрацепции, один из которых должен быть высокоэффективным, и должны согласиться продолжать использовать такие меры предосторожности в течение 18 недель после последней дозы исследуемого препарата; прекращение контрацепции после этого должно быть обсуждено с ответственным врачом. Периодическое воздержание, метод использования бесплодных периодов менструального цикла и метод прерываемого совокупления не являются приемлемыми методами контрацепции. Все женщины детородного возраста должны иметь отрицательный уровень сывороточного β -хорионического гонадотропина человека по результатам анализа в центральной лаборатории до рандомизации. (а) Женщины детородного возраста определяются как женщины, не являющиеся хирургически стерилизованными (т.е., двусторонняя сальпингэктомия, двусторонняя овариэктомия или полная гистерэктомия), или не находящиеся в постменопаузе, которая определяется как 12 месяцев без менструаций без альтернативной медицинской причины; (б) Участники не должны выступать донорами или сдавать на хранение яйцеклетки для целей оплодотворения с момента скрининга до 18-й недели после последней дозы исследуемого препарата.

[0080] (8) Участницы женского пола в постменопаузе и не имеющие детородного потенциала должны иметь повышенный ФСГ на уровне или выше диапазона для женщин в постменопаузе по результатам анализа центральной лабораторией во время скрининга. Постменопаузальный статус определяется как отсутствие менструаций в течение по меньшей мере 1 года с момента последней менструации.

[0081] (9) Нестерилизованные мужчины, ведущие половую жизнь с партнершей детородного возраста, должны соблюдать методы контрацепции, описанные в данном документе, в течение 18 недель после последней дозы исследуемого препарата, а также не должны выступать донорами или сдавать на хранение сперму для целей оплодотворения в течение того же периода времени.

[0082] (10) Способность дать письменное информированное согласие до проведения любых процедур исследования (Приложение 10.1).

[0083] (11) Готовность и способность проводить все предусмотренные исследованием визиты, соблюдать процедуры исследования, читать и писать для заполнения опросников, а также способность завершить период исследования.

В. КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

[0084] Участники исключаются из исследования при выполнении любого из следующих критериев: (1) Участник ранее получал препарат хумира (Humira®) и имел непереносимость к лечению или соответствовал критериям первичного или вторичного

отсутствия ответа на лечение: (а) Первичное отсутствие ответа: признаки и симптомы персистентно активного заболевания, несмотря на наличие в анамнезе по крайней мере 1 схемы индукционной терапии хумира в соответствии с местной инструкцией по применению, состоящей по меньшей мере из 2 доз с интервалом не менее 2 недель; (b) Вторичное отсутствие ответа: рецидив симптомов персистентно-активного заболевания во время планового введения поддерживающей дозы хумира согласно местной инструкции по применению после предшествующего улучшения клинических показателей; (с) Непереносимость: НЯ, связанные с прекращением терапии препаратом хумира, включая, без ограничений, гиперчувствительность, реакции, связанные с инфузией, инфекцию или застойную сердечную недостаточность. (2) Участник не в состоянии или не желает выполнять эндоскопические процедуры во время исследования. (3) Анамнез или текущий диагноз язвенного колита, неопределенного колита, микроскопического колита, ишемического колита, дисплазии слизистой оболочки толстой кишки, первичного склерозирующего холангита или нелеченной мальабсорбции желчных кислот. (4) История токсического мегаколона в течение 3 месяцев до исходного момента (визит 2). (5) Любая внутрибрюшная хирургия, резекция кишечника, отведение, наложение стомы или стома в течение 3 месяцев до скрининга. Исключаются участники с дренирующей стомой. (6) У участника есть кишечно-кожный или энтеровезикальный свищ. Участники с активными фистулами могут рассматриваться, если не ожидается хирургического вмешательства и нет признаков активной инфекции (например, абсцесса), после дальнейшего обсуждения с медицинским наблюдателем исследования. (7) Перфорация кишечника в течение 6 месяцев до скрининга или признаки непроходимости в течение 3 месяцев после скрининга. (8) Осложнения БК, включая синдром укороченной тонкой кишки, стриктуры/стенозы с обструкцией или предстенотической дилатацией, или состояния, при которых можно ожидать хирургическое вмешательство в течение 6 месяцев, или другие состояния, которые могут исказить оценку эффективности исследования. (9) У участника есть какой-либо непроходимый стеноз/сужение толстой кишки, выявленные во время квалификационной илеоколоноскопии (успешный проход эндоскопа в слепую кишку с невозможностью ввести эндоскоп в подвздошную кишку не подпадает под этот критерий исключения и не требует исключения). (10) Постоянная пищевая зависимость от полного парентерального питания или элементарная диета при скрининге. (11) У участника имеется любое из следующего, связанное с инфекциями: (а) Признаки недавней (в течение 6 месяцев после исходного момента времени [визит 2]) системной грибковой инфекции, требующей стационарной госпитализации и/или противогрибкового лечения. Участники, получавшие лечение от локализованных грибковых инфекций (например, оральный, вагинальный или кожный кандидоз, онихомикоз), не исключаются; (b) Любая инфекция, требующая госпитализации или лечения внутривенными противинфекционными препаратами (включая противовирусное лечение) в течение четырех недель после скрининга; (с) Цитомегаловирусная инфекция или инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, которая не разрешилась полностью в течение 8 недель до скрининга; (d) Клинически значимая

хроническая инфекция (например, остеомиелит), которая не разрешилась в течение 8 недель после скрининга; (e) Несерьезная инфекция, требующая перорального противомикробного лечения в течение 2 недель до рандомизации, должна быть дополнительно обсуждена с медицинским наблюдателем исследования. Хроническое супрессивное противовирусное лечение вируса простого герпеса при отсутствии активных поражений или неосложненные инфекции мочевыводящих путей не считаются критериями исключения; (f) Участник имеет клинические признаки абсцесса или подозрение на него во время скрининга. Кожные и перианальные/периректальные абсцессы не являются критериями исключения, если их дренируют и проводят адекватное лечение по меньшей мере за 3 недели до скрининга; (g) Диагноз перитонита или проведение лечения перитонита в течение 8 недель до скрининга; или (h) Участник имеет какое-либо основное заболевание, которое предрасполагает участника к инфекциям. (12) Предшествующая аллогенная трансплантация костного мозга или анамнез трансплантации органов или клеток (например, трансплантация островковых клеток или трансплантация аутологичных стволовых клеток), за исключением трансплантации роговицы. (13) Хронический гепатит В или С, ТБ или положительный результат теста на *C. difficile* при скрининге (визит 1). (14) Известные в анамнезе первичный иммунодефицит, спленэктомия или любое основное состояние, которое предрасполагает субъекта к инфекции, включая ВИЧ-инфекцию. Участники с положительными результатами тестирования на ВИЧ в центральной лаборатории будут исключены. (15) Предшествующий анамнез или текущий диагноз демиелинизирующего расстройства. (16) Участник получил следующее лечение: (a) инфликсимаб: в течение 8 недель до исходного момента времени (визит 2); (b) хумира (Humira®), цертолизумаб пегол или голимумаб: в течение 10 недель до исходного момента времени (визит 2); (c) ведолизумаб в течение 18 недель до исходного момента времени (визит 2); (d) устекинумаб в течение 14 недель до исходного момента времени (визит 2); или (e) лечение другими запрещенными препаратами, биологическими препаратами или низкомолекулярными препаратами в течение 5 периодов полувыведения до исходного момента времени (визит 2). (17) За исключением устекинумаба, предварительная экспозиция любым биологическим агентом, нацеленным на ИЛ-12 или ИЛ-23 (например, рисанкизумаб, бриакинумаб, мирикизумаб, гуселкумаб, тилдракизумаб или бразикумаб). (18) Участники, получавшие циклоспорин, микофенолят мофетил, сиролимус (рапамицин), талидомид, такролимус (FK-506) или тофацитиниб в течение 2 недель до скрининга. (19) Известный анамнез аллергии на состав исследуемого препарата или любые из эксципиентов или компонентов препарата или на любые другие виды терапии биологическими препаратами. (20) Участники получали внутривенно или внутримышечно стероиды в течение двух недель до скрининга. (21) Участник получал местно (ректально) аминокислотную кислоту (например, месаламин) или местно (ректально) стероиды в течение двух недель до исходного момента времени (визит 2). (22) Участник получил вакцину БЦЖ (бацилла Кальмета-Герена) в течение 12 месяцев после исходного момента времени (визит 2) или любую другую живую вакцину менее чем за четыре недели до

исходного момента времени (визит 2), или планирует получить любую такую вакцину в ходе исследования. (23) Известно, что участник злоупотреблял наркотиками (включая опиаты) или алкоголем в течение одного года после скрининга. Участники, которые используют марихуану в медицинских целях, включая лечение симптомов, связанных с БК, и улучшение качества жизни, будут допущены к участию в исследовании. Использование марихуаны должно быть задокументировано как сопутствующее лекарственное средство. Участники, которые, по мнению исследователя, злоупотребляют марихуаной (т.е. с заметным влиянием на некоторые аспекты жизни участника), исключаются. (24) Рак в анамнезе со следующими исключениями: (a) базально-клеточная карцинома и/или плоскоклеточная карцинома кожи в анамнезе с очевидно успешной лечебной терапией не будут исключаться в следующие периоды времени: более чем 12 месяцев до скрининга, если участник ранее или в настоящее время проходит лечение тиопурином; (ii) более чем за 3 месяца до скрининга, если участник ранее или в настоящее время не использовал тиопурин; (b) карцинома *in situ* шейки матки с очевидно успешной лечебной терапией более чем за 12 месяцев до скрининга. Если есть признаки дисплазии кишечного эпителия при эндоскопии, подтвержденные при биопсии, участник должен быть исключен. (25) Клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, декомпенсированную сердечную недостаточность, требующую госпитализации, или сердечную недостаточность класса III/IV в течение 6 месяцев после скрининга. (26) Удлиненный интервал QTcF (определяемый в центральном отведении ЭКГ) или состояния, приводящие к дополнительному риску удлинения QT (например, врожденный синдром удлиненного интервала QT). Участники с нарушениями электролитного баланса, такими как гипокалиемия и гипомагниемия, которые могут увеличить риск удлинения интервала QT, должны быть скорректированы до рандомизации; ЭКГ для этих участников может быть повторена после коррекции электролитов для определения пригодных участников, если это необходимо. (27) Клинически значимое заболевание почек, включая, без ограничений: (a) Острое повреждение почек в течение 6 недель после скрининга. Не исключаются участники с скорректированной преренальной азотемией с уровнем креатинина в сыворотке на исходном уровне во время скрининга; (b) Участники с хронической болезнью почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, рассчитанной центральной лабораторией при скрининге по уравнению MDRD или по уравнению Шварца, в зависимости от обстоятельств, исключаются. (28) Отклонения от нормы лабораторных результатов при скрининге (окно скрининга может быть расширено для получения результатов скринингового теста после обсуждения с медицинским наблюдателем): (a) Анализы печени: что-либо из АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы $>2,0 \times$ ВГН (верхняя граница нормы), либо общий билирубин $>1,5 \times$ ВГН (за исключением субъектов с синдромом Жильбера); (b) Количество нейтрофилов $<1 \times 10^3$ /мкл (или $<1,0$ Г (гигацелток)/л); (c) гемоглобин < 8 г/дл; (d) количество тромбоцитов $< 100 \times 10^3$ /мкл (или < 100 Г/л); (e) Серологический анализ в центральной лаборатории свидетельствует об остром

или хроническом гепатите В или С; f) положительный результат центральной лаборатории на ВИЧ; (g) положительный на *C. difficile* анализ кала в центральной лаборатории; (h) Участник имеет какие-либо другие аномальные лабораторные результаты при скрининге, которые, по мнению исследователя, помешают участнику завершить исследование или будут мешать интерпретации результатов исследования. (29) У участника есть какое-либо расстройство, которое, по мнению исследователя, может поставить под угрозу способность участника дать письменное информированное согласие и/или соблюдать все необходимые процедуры исследования. (30) Участник в настоящее время включен в исследование другого препарата или лекарственного средства, или прошло не более 35 дней или пяти периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше, с момента окончания исследования другого препарата или лекарственного средства, или после приема другого исследуемого агента (агентов). В случае, если участник получал исследуемый агент, период полувыведения которого неизвестен, последняя доза должна была быть получена не менее чем за 6 месяцев до исходного момента времени (визит 2). (31) Переливание крови, плазмы или тромбоцитов в течение 30 дней до скрининга. (32) Участница беременна, кормит грудью или планирует забеременеть во время исследования. (33) Сотрудники центра клинического исследования или любые другие лица, участвующие в проведении исследования, или ближайшие родственники таких лиц.

ОБОСНОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ

[0085] Участники этого исследования должны иметь возраст от 16 до 80 лет включительно, с активной БК от умеренной до тяжелой степени, которые, по мнению исследователя, потерпели неудачу или не переносят традиционную терапию. Это включает участников, которые не получали биологический агент (биологически наивные) или получали биологический агент (например, анти-ФНО α или анти-интегрин) в дозе, одобренной для лечения БК, и изначально не реагировали (т.е. первичное отсутствие ответа), или первоначально ответили, но затем утратили ответ при продолжении терапии (т.е. вторичное отсутствие ответа), или имели непереносимость лекарства. Сюда также входят участники, которые ранее получали биологический агент с успешным ответом без последующей неэффективности лечения. Однако, поскольку хумира (Humira®) используется в качестве активного сравнения, участники, которые не достигли успеха (соответствовали критериям первичного или вторичного отсутствия ответа на лечение) или имели непереносимость предшествующего лечения препаратом хумира, будут исключены.

[0086] В исследовании фазы 2a (CD-1A-MEDI2070-1147) бразикумаб продемонстрировал эффективность без выявленного риска для безопасности у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с активной БК от средней до тяжелой степени. Данное исследование стремится подтвердить и расширить эти наблюдения, а также распространить их на популяцию в возрасте от 16 до 80 лет. Большинство доступных в настоящее время методов лечения активной БК от средней до тяжелой степени, включая глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы и препараты против ФНО α , связаны со значительными побочными эффектами. Механизм действия бразикумаба и результаты исследования фазы 2a у

субъектов с БК указывают на то, что бразикумаб обладает потенциалом эффективного лечения с уменьшенным риском побочных эффектов.

[0087] Несмотря на доступность современных методов лечения, по-прежнему существует потребность в новых методах лечения БК из-за данных, свидетельствующих о том, что не все пациенты реагируют или сохраняют свой ответ на доступные варианты лечения. По существу, значительная часть пациентов с активной БК от средней до тяжелой степени не отвечает ни на традиционную терапию, ни на текущую терапию биологическими препаратами, и для этих пациентов сохраняется значительная неудовлетворенная медицинская потребность в безопасной и эффективной долгосрочной терапии.

Интервенционное исследование

[0088] Интервенционное исследование определяется как любой исследовательский препарат(ы), зарегистрированный препарат(ы), плацебо или медицинское устройство (устройства), предназначенные для введения участнику исследования в соответствии с протоколом исследования.

[0089] Участники, которые удовлетворяют всем критериям включения и исключения, получают интервенционное исследование, определяемое как любой исследовательский препарат или плацебо, предназначенный для введения участнику исследования в соответствии с протоколом исследования. В Таблице 4 представлена подробная информация об интервенционном исследовании и введении.

Таблица 4. Интервенционные исследования стадии 1 и стадии 2

НАЗВАНИЕ ИНТЕРВЕНЦИОН НОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	БРАЗИКУМ АБ В/В	БРАЗИКУМ АБ П/К	ХУМИРА	ПЛАЦЕБО (ТОЛЬКО СТАДИЯ 1)
ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ	В/В ИНФУЗИЯ	П/К ИНЪЕКЦИЯ	П/К ИНЪЕКЦИЯ	П/К ИНЪЕКЦИЯ И В/В ИНФУЗИЯ
ДОЗИРОВКА, МГ	720	240	160 (ДЕНЬ 1) 80 (ДЕНЬ 15)	0
	1440		40 (ДЕНЬ 29 И КАЖДЫЕ 2 НЕДЕЛИ ДО 50-Й НЕДЕЛИ)	
ИНСТРУКЦИИ ПО	ПРОВОДЯТ	ВВОДЯТ НА	ВВОДЯТ В 1-	В/В:

ВВЕДЕНИЮ ДОЗ^А	60- МИНУТНУЮ ИНФУЗИЮ В ДЕНЬ 1, ДЕНЬ 29, ДЕНЬ 57	85-Й ДЕНЬ И КАЖДЫЕ 4 НЕДЕЛИ ДО 48-Й НЕДЕЛИ	Й ДЕНЬ И КАЖДЫЕ 2 НЕДЕЛИ ДО 50-Й НЕДЕЛИ	ПРОВОДЯТ 60- МИНУТНУЮ ИНФУЗИЮ В ДЕНЬ 1, ДЕНЬ 29, ДЕНЬ 57 П/К: ВВОДЯТ КАЖДЫЕ 2 НЕДЕЛИ ДО 50-Й НЕДЕЛИ
УПАКОВКА И МАРКИРОВКА	ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИНТЕРВЕНЦ ИОННОГО ИССЛЕДОВА НИЯ БУДЕТ ПРЕДОСТАВ ЛЕН В НАБОРАХ. КАЖДЫЙ НАБОР БУДЕТ ПРОМАРКИР ОВАН В СООТВЕТСТ ВИИ С ТРЕБОВАНИ ЯМИ ДАННОЙ СТРАНЫ.	ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИНТЕРВЕНЦ ИОННОГО ИССЛЕДОВ АНИЯ БУДЕТ ПРЕДОСТАВ ЛЕН В НАБОРАХ. КАЖДЫЙ НАБОР БУДЕТ ПРОМАРКИ РОВАН В СООТВЕТСТ ВИИ С ТРЕБОВАНИ ЯМИ ДАННОЙ СТРАНЫ.	ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИНТЕРВЕНЦ ИОННОГО ИССЛЕДОВА НИЯ БУДЕТ ПРЕДОСТАВ ЛЕН В НАБОРАХ. КАЖДЫЙ НАБОР БУДЕТ ПРОМАРКИР ОВАН В СООТВЕТСТВ ИИ С ТРЕБОВАНИЯ МИ ДАННОЙ СТРАНЫ.	ПОДКОЖНОЕ ДОЗИРОВА НИЕ: ПЛАЦЕБО БРАЗИКУМА БА БУДЕТ ПОСТАВЛЯТ ЬСЯ В НАБОРАХ. КАЖДЫЙ НАБОР БУДЕТ ПРОМАРКИР ОВАН В СООТВЕТСТ ВИИ С ТРЕБОВАНИ ЯМИ ДАННОЙ СТРАНЫ. ВНУТРИВЕН НОЕ ДОЗИРОВА НИЕ: ИНТЕРВЕНЦ

				ИОННЫЕ ИССЛЕДОВА НИЯ НЕ ПРЕДУСМОТ РЕНА.
--	--	--	--	---

^A ДЛЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ, СОДЕРЖИМОЕ ФЛАКОНОВ БУДЕТ ДОБАВЛЯТЬСЯ В ПАКЕТ ДЛЯ В/В ИНФУЗИЙ С РАСТВОРОМ ДЕКСТРОЗЫ ДО ОБЩЕГО ОБЪЕМА 100 МЛ, А ЗАТЕМ ВВОДИТЬСЯ ПУТЕМ ВНУТРИВЕННОГО ВЛИВАНИЯ.

А. Схема дозирования с двойной имитацией

[0090] На обоих стадиях этого протокола бразикаумаб вводят в виде 60-минутной инфузии 100 мл в/в для первых 3 доз и подкожной инъекции для всех последующих доз; все дозы хумира вводят в виде подкожных инъекций. Поэтому, поскольку препараты бразикаумаба и хумира различаются по внешнему виду и объему, необходимо принимать особые меры предосторожности для обеспечения двойного слепого характера исследования. Методика с двойной имитацией будет использоваться для сохранения слепого характера при назначении лечения, поскольку лечение препаратами бразикаумаба и хумира нельзя сделать одинаковым. Всем участникам будет назначено лечение в одинаковых количествах и одного типа (например, внутривенно и/или подкожно) на протяжении всего исследования, независимо от распределения по группам лечения. Например, в течение индукционного периода каждому участнику будут вводить внутривенные инфузии и подкожные инъекции для вводимых доз в дни исследования 1, 29 и 57 (визиты 2, 5 и 7); только подкожные инъекции будут вводить в дни исследования 15, 43 и 71 (визиты 4, 6 и 8).

i. Внутривенное введение

[0091] Все участники получают одну внутривенную инфузию исследуемого вмешательства (бразикаумаб, фиктивное плацебо) в дни 1, 29 и 57 (визиты 2, 5 и 7) индукционного периода. Внутривенный доступ будет устанавливать опытный и квалифицированный сотрудник.

[0092] Исследование внутривенного вмешательства (бразикаумаб или фиктивное плацебо) будет проводиться путем доставки в 5% мас./об. декстрозы в воде в объеме 100 мл в течение минимум 60 минут с использованием инфузионного насоса. Перед и после внутривенного вливания доступ для внутривенного введения будет промываться 30 мл 5% мас./об. декстрозы в воде.

[0093] Показатели жизненно важных функций (кровяное давление (ВР), температура, частота пульса и частота дыхания) будут измеряться перед внутривенным введением исследуемого вмешательства во время всех визитов исследования. Кроме того, участники будут контролироваться на предмет изменений основных показателей жизнедеятельности и/или появления новых симптомов примерно каждые 15 минут во время

внутривенного введения, сразу 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 произойдет позже. Первые и последние значения жизненных показателей должны быть зарегистрированы в электронной индивидуальной регистрационной форме (eCRF). Участники будут выписаны из учреждения, когда исследователь сочтет их клинически стабильными, как минимум через один час после завершения внутривенного введения первых двух инфузий (визиты 2 и 5). Время мониторинга после третьей инфузии (визит 7) может быть сокращено до не менее чем 30 минут по усмотрению исследователя.

[0094] Сообщают о инфузионных реакциях при внутривенном введении моноклональных антител. Как и в случае любых антител, возможны аллергические реакции на введение дозы. Соответствующие препараты, такие как эпинефрин, антигистаминные препараты, кортикостероиды и медицинское оборудование для лечения анафилактических реакций, должны быть доступны для немедленного использования в исследовательских центрах, или должны быть предусмотрены процедуры экстренного лечения. Исследовательский персонал должен быть обучен распознавать чрезвычайные обстоятельства и предпринимать соответствующие действия в соответствии с местными правилами. О любой инфузионной реакции и/или реакции гиперчувствительности следует сообщать как о нежелательных явлениях, представляющих особый интерес (AESI) (см. разделы «Инфузионные реакции» и «Реакции в месте инъекции» и «Реакции гиперчувствительности»).

ii. Подкожное введение

[0095] Бразикумаб, хумира (Humira®) или фиктивное плацебо будут вводиться всем участникам в периоды индукции и поддерживающей терапии путем подкожной инъекции. Каждая подкожная доза будет вводиться в переднюю брюшную стенку участника незаслепленным, опытным и квалифицированным сотрудником. Дозу бразикумаба, хумира или фиктивного плацебо будут вводить в виде однократной или многократных подкожных инъекций в соответствии с таблицей введения доз с двойной имитацией. Инъекции будут производиться поочередно (слева или справа) в точках на передней брюшной стенке участника, расположенных на расстоянии не менее двух см друг от друга, в течение не более 10 минут общего времени на все подкожные инъекции.

[0096] Показатели жизненно важных функций (кровеное давление, температура, частота пульса и частота дыхания) будут измеряться до и сразу после подкожного введения исследуемых препаратов во время лечебных визитов. Кроме того, во время визита 9 и визита 11 (первые две дозы бразикумаба подкожно) участники будут контролироваться на предмет изменений основных показателей жизнедеятельности 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 потребует больше времени. Для третьей и последующих подкожных доз бразикумаба или плацебо участники будут находиться под наблюдением в течение как минимум 30 минут или до стабилизации

состояния, в зависимости от того, что потребует больше времени. Первые и последние жизненные показатели (до и после введения дозы) должны быть зарегистрированы в электронной индивидуальной регистрационной форме. Решение о выписке из медицинского учреждения будет приниматься исследователем. Любая реакция в месте инъекции должна быть зарегистрирована как нежелательное явление, возникшее на фоне лечения (НЯФЛ).

[0097] Отчетность о исследуемом вмешательстве будет осуществляться для каждого центра в ходе исследования, и все исследуемые вмешательства должны быть учтены. Все неиспользованные исследуемые вмешательства должны храниться в надежном месте с доступом, ограниченным незаслепленным персоналом, и возвращаться спонсору или назначенному лицу по истечении срока хранения или по окончании исследования. Пустые флаконы могут быть уничтожены на месте незаслепленным персоналом после отчета незаслепленного наблюдателя.

Оценка эффективности

А. Первичные оценки эффективности

i. Илеоколоноскопия

[0098] Процедуры илеоколоноскопии будут записываться с использованием комплекта видеозаписи, который предоставляется центральным считывающим центром. Все видеозаписи будут помечены поставщиком центрального считывателя названиями сегментов для создания полного видео илеоколоноскопии, визуализируемого до терминального отдела подвздошной кишки. Полное эндоскопическое видео может не включать терминальный отдел подвздошной кишки, если его невозможно визуализировать. Видеоклипы будут считываться централизованно на предмет поражений слизистой оболочки и эндоскопической тяжести на основе оценки SES-CD независимыми гастроэнтерологами, имеющими опыт лечения ВЗК, которые не имеют данных о клинической активности субъекта и назначенном лечении. Наиболее пораженная область каждого сегмента должна быть оценена для расчета баллов SES-CD.

[0099] Во всех случаях видеозапись должна быть выполнена до биопсии. Технические инструкции по видеозаписи будут предоставлены отдельно (эти инструкции будут включать регистрацию глубины введения и каким образом отмечать сегменты кишечника во время записи).

[0100] Центральные считыватели должны незамедлительно уведомлять как медицинского наблюдателя, так и исследователя об обнаружении любых клинически значимых поражений кишечника, не являющихся проявлениями БК.

[0101] Илеоколоноскопия будет проводиться: (а) до исходного момента времени (визит 2) для оценки соответствия критериям участия, (б) в конце индукционного периода: 12-я неделя (визит 9), (в) в конце поддерживающего периода на 52-й неделе (визит 29) и (d) при любом досрочном прекращении визитов.

[0102] Чтобы обеспечить качество данных и стандартизацию, для каждого участника должен использоваться один и тот же эндоскопист на протяжении всего исследования,

когда это возможно. Илеоколоноскопии будут считываться в центральном считывающем центре, при этом центральные считыватели не будут знать о клинической активности участника и назначенном лечении.

ii. Простая эндоскопическая шкала болезни Крона

[0103] SES-CD представляет собой валидированную шкалу эндоскопической активности, используемую для оценки состояния и изменений поражений слизистой оболочки у пациентов с БК (Daperno 2004). Данная шкала оценивает 4 переменные в до 5 сегментах, чтобы получить окончательный результат (Таблица 5).

[0104] Оцениваются 5 сегментов: (1) прямая кишка, определяемая как часть дистальнее ректосигмовидного перехода, (2) левая ободочная кишка, включая сигмовидную кишку, (3) поперечная ободочная кишка, определяемая как сегмент между печеночным и селезеночным изгибами, (4) правая ободочная кишка, включая илеоцекальный клапан, слепую кишку и восходящую ободочную кишку до печеночного изгиба, и (5) подвздошную кишку.

Таблица 5. Простая эндоскопическая шкала показателей болезни Крона

ПЕРЕМЕННАЯ	0	1	2	3
РАЗМЕР ЯЗВ	НЕТ	АФТОЗНЫЕ ЯЗВЫ	БОЛЬШИЕ ЯЗВЫ	ОЧЕНЬ БОЛЬШИЕ ЯЗВЫ
ИЗЪЯЗВЛЕННАЯ ПОВЕРХНОСТЬ	НЕТ	<10%	10-30%	>30%
ПОРАЖЕННАЯ ПОВЕРХНОСТЬ	НЕЗАТРОНУ ТЫЙ СЕГМЕНТ	<50%	50-75%	>75%
НАЛИЧИЕ СУЖЕНИЙ	НЕТ	ОДИНОЧНОЕ, С ВОЗМОЖНОСТ ЬЮ ПРОХОДА	МНОЖЕСТВЕНН ОЕ, С ВОЗМОЖНОСТ ЬЮ ПРОХОДА	БЕЗ ПРОХОДА

[0105] SES-CD для каждого из 5 сегментов будет оцениваться во время илеоколоноскопии перед исходным моментом времени (визит 2) для оценки соответствия критериям участия, в конце периода индукции: 12-я неделя (визит 9), в конце поддерживающего периода на 52-й неделе (визит 29) и при любом досрочном прекращении визитов.

iii. Биопсия

[0106] Биопсия слизистой оболочки будет собираться при каждой эндоскопии в ходе исследования (перед визитами 2, 9, 29 и/или визитом досрочного завершения). Необходимо получить не менее 2 биопсий на сегмент (всего 5 сегментов), сосредоточив внимание на областях наибольшего воспаления или областях изъязвлений в каждом сегменте. Если

воспалений или изъязвлений нет, необходимо получить случайную биопсию сегмента. Биопсии будут использоваться при оценке изменений с течением времени. Гистологические показатели, которые будут использоваться для оценки биоптатов, будут подробно описаны в SAP.

[0107] Подробные инструкции по сбору биопсий, наборы для обработки, манипулирования и доставки будут предоставлены учреждениям для поддержки централизованного тестирования для каждой из различных исследовательских задач. Центральная лаборатория будет использоваться для обработки и окрашивания образцов биопсии.

iv. Индекс активности болезни Крона

[0108] Пункты LSF и AP шкалы CDAI будут использоваться для первичной и вторичной оценки PRO (оценка результатов пациентами).

[0109] CDAI представляет собой составной индекс со взвешенными областями, который количественно определяет общую тяжесть заболевания единым числовым баллом. CDAI измеряет тяжесть активного заболевания, используя балльные оценки симптомов, которые отслеживались в течение предыдущей недели, и включает симптомы, о которых сообщают пациенты, признаки, оцениваемые врачом, и лабораторные маркеры (Best 1976, Sands 2005). Оценка CDAI исторически была золотым стандартом оценки эффективности в клинических испытаниях при БК, однако регулирующие органы, такие как FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), недавно указали, что они больше не считают ее пригодной для поддержки регистрации. Тем не менее, полный CDAI будет оцениваться в этом исследовании как исследовательская конечная точка для проведения непрямых сравнений методов лечения с другими терапиями.

[0110] Компоненты LSF и AP шкалы CDAI, о которых сообщают участники, будут собираться ежедневно с помощью электронного дневника. Участнику каждый вечер в течение периода скрининга и индукции будет предлагаться заполнить ежедневный дневник. В течение Периода поддержания участники должны будут заполнять вечерний дневник только 1 неделю из каждых 4-х недель с 12-й по 47-ю неделю. В остальное время дневник будет недоступен для заполнения. Начиная с 48-й недели вечерние дневники будут доступны каждый день.

V. Вторичная оценка эффективности

[0111] SES-CD и CDAI (LSF и AP) будут также использоваться для вторичной оценки. Определяют концентрации бразикумаба в сыворотке для проведения популяционного фармакокинетического (ФК) анализа и модели экспозиция-ответ, связывающей первичные конечные точки с показателями предсказанной моделью индивидуальной экспозиции бразикумаба. Измеряют концентрацию ИЛ-22 в сыворотке. Кроме того, оценивают безопасность и переносимость бразикумаба (НЯ, клинико-лабораторные показатели, показатели жизненно важных функций, физикальное обследование и ЭКГ).

С. Дополнительные оценки эффективности

i. Электронный дневник опорожнения кишечника

[0112] Информация будет собираться участниками после каждого движения кишечника, которое определяется как поход в туалет, когда у участника выходит стул, кровь или слизь. Они будут записывать время возникновения, компоненты дефекации (стул, кровь или слизь), наличие или отсутствие неотложных позывов и консистенцию стула с использованием Бристольской шкалы формы стула (BSFS).

[0113] BSFS классифицирует форму стула на 7 типов, каждый из которых сопровождается наглядными пособиями и текстовым описанием. BSFS будет использоваться для измерения формы каждого отдельного стула, причем жидкий стул характеризуется типом 6 (рыхлые кусочки стула с неровными краями, кашицеобразный стул) или типом 7 (полностью жидкий) по шкале от типа 1 (твердые комки стула) до типа 7 (полностью жидкий).

ii. Вечерний электронный дневник

[0114] В конце дня, во время вечернего дневника, участникам будет предложено добавить записи о любых дополнительных движениях кишечника, которые они не ввели в режиме реального времени.

[0115] Участникам также будет предложено ввести пункты LSF и AP шкалы CDAI и элементы числовой оценочной шкалы (NRS) (артериальное давление (AP), ощущение усталости, утомляемость, слабость, недостаток энергии, боль в суставах). Числовая оценочная шкала измеряет тяжесть симптомов за последние 24 часа с использованием 11-балльной шкалы Лайкерта (0-10).

[0116] Вечерний электронный дневник будет открываться каждый вечер в течение периода скрининга и индукции. В течение периода поддержания вечерние электронные дневники будут вестись каждый вечер в течение 1 недели из 4-х в недели с 13-й по 47-ю. Начиная с 48-й недели, участники возобновят ежедневный ввод данных об опорожнениях кишечника и вечерних дневниках.

iii. Расширенный вечерний электронный дневник

[0117] При скрининге в исходный момент времени на 12-й неделе и 52-й неделе расширенный вечерний электронный дневник будет также включать пункт CDAI с вопросом о наличии или отсутствии температуры выше 37,8 °C (100 °F) и модули ежедневного отзыва CD-PRO (оценка результатов пациентами с болезнью Крона).

[0118] CD-PRO представляет собой состоящий из 38 пунктов инструмент для конкретных заболеваний, который в настоящее время находится в стадии разработки. CD-PRO предназначен для самостоятельного применения и позволяет измерять симптомы и влияние на жизнь пациентов (Higgins 2013). CD-PRO состоит из 3 модулей, которые используют ежедневные воспоминания для записи событий, связанных с опорожением кишечника (2 вопроса), тяжестью симптомов (12 вопросов) и действиями по преодолению затруднений (6-7 вопросов), и 2 модулей, которые используют еженедельные задания по фиксации эмоционального воздействия (8 пунктов) и влияния на повседневную жизнь

пациентов (9 пунктов).

[0119] Таким образом, ежедневные пункты воспоминаний будут собираться ежедневно через электронный дневник. Пункты, требующие отчетности в течение 1 недели, будут оцениваться во время визитов. По возможности CD-PRO должен быть заполнен субъектом до любых оценок, не относящихся к оценке результатов пациентами (PRO), и до того, как субъект получит какую-либо информацию о статусе заболевания или исследовательское вмешательство во время этого визита.

iv. Еженедельный электронный дневник

[0120] В конце каждой недели еженедельный дневник будет доступен после еженочного дневника. Он будет включать PGIS-CD, PIS-AP, PII-LBMF, PGIC-CD и FACIT-F.

[0121] Еженедельный дневник будет предлагаться еженедельно в течение периода скрининга и индукции. В течение периода поддержания субъекты должны будут заполнять еженедельный дневник один раз в 4 недели, примерно во время визита в клинику в течение недель с 13-й по 47-ю. В остальное время дневник будет недоступен для заполнения. Начиная с 48-й недели участники возобновят еженедельные дневники.

[0122] PGIS-CD представляет собой отдельный пункт, который оценивает восприятие участниками общей тяжести симптомов БК за последние семь дней с вариантами ответов от «нет» до «тяжелые».

[0123] PIS-AP представляет собой отдельный пункт, который оценивает восприятие участниками общей тяжести AP за последние семь дней с вариантами ответа от «нет» до «тяжелый».

[0124] PII-LBMF представляет собой отдельный пункт, который оценивает восприятие участниками уровня влияния на повседневную жизнь из-за жидкого стула за последние 7 дней с вариантами ответов от «никогда» до «всегда».

[0125] PGIC-CD представляет собой отдельный пункт, который оценивает восприятие участниками общего изменения их симптомов БК за последние 7 дней. Этот пункт будет доступен начиная с первой недели.

[0126] Шкала FACIT-F (версия 4) представляет собой инструмент из 13 пунктов, который измеряет утомляемость и ее влияние на повседневные функции в течение 7 дней. Пять пунктов оценивают ощущение усталости, и восемь пунктов оценивают воздействие усталости. Элементы оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта, что дает балльную оценку от 0 до 52, при этом более низкие баллы указывают на большую усталость. FACIT-F широко использовался в клинических испытаниях и у участников с ВЗК (Tinsley 2011). FACIT-F предназначен для самостоятельного проведения и может быть выполнен менее чем за пять минут.

v. Инструменты при посещении центра

[0127] Во время посещений, центры проведения клинического исследования будут инициировать электронный инструмент сбора данных, который будет администрировать как элементы, сообщаемые участниками, так и элементы CDAI, сообщаемые

клиницистами. Участники будут заполнять модули еженедельного отчета IBDQ, EQ-5D-5L, SF-36 и CD-PRO во время визитов, указанных в SoA.

[0128] IBDQ представляет собой инструмент PRO для конкретного заболевания, который измеряет связанное с состоянием здоровья качество жизни (HRQoL) у пациентов с ВЗК (Guyatt 1989). IBDQ охватывает следующие параметры: кишечные симптомы (10 пунктов), системные симптомы (пять пунктов), эмоциональная функция (12 пунктов) и социальная функция (пять пунктов). Пункты оцениваются по семибалльной шкале Лайкерта, что дает общий балл в диапазоне от 32 до 224 (более высокие баллы указывают на лучшее качество жизни). IBDQ часто используется в заявках на одобрение лекарственных средств для оценки эффективности лечения ВЗК. IBDQ был разработан для самостоятельного заполнения и выполняется менее чем за пять минут.

[0129] EQ-5D-5L представляет собой стандартизированный инструмент, используемый для измерения самоотчетов о состоянии здоровья и функционировании, состоящий из пяти элементов: подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Эмпирически определяемые веса могут быть применены к ответам индивидуума на описательную систему EQ-5D-5L для получения индекса, измеряющего ценность для общества его или ее текущего состояния здоровья. Кроме того, EQ-5D-5L включает визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), которая позволяет респондентам оценить свое текущее состояние здоровья по 101-балльной шкале от «наилучшего из возможных» до «наихудшего из возможных».

[0130] SF-36 представляет собой стандартизированный инструмент, используемый для измерения самоотчетов о состоянии здоровья и функциональном благополучии, состоящий из 8 доменов: физическое функционирование, ролевое физическое, телесная боль, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное и психическое здоровье. Эмпирически определяемые веса могут применяться к ответам индивидуума на описательную систему SF-36 для получения индекса, измеряющего ценность для общества его или ее текущего здоровья.

Биомаркеры и другие оценки

[0131] Образцы крови и стула будут собраны и проанализированы для оценки белковых, нуклеиновокислотных и клеточных биомаркеров (БМ), которые связаны с вмешательством с использованием бразикумаба в соответствии с SoA (см. Таблицу 9). Все анализы БМ будут проводиться для выработки гипотез, связанных с механизмами действия бразикумаба, определения подмножеств участников, реагирующих на бразикумаб, и характеристики генной сигнатуры. Конкретные процедуры сбора, обработки, хранения и транспортировки проб можно найти в отдельном Руководстве по лабораторным исследованиям, предоставляемом исследовательским центрам. Все результаты определения БМ будут обобщены в отдельном отчете по завершении исследования; исследовательские центры останутся слепыми к этим результатам.

[0132] Образцы цельной крови будут собираться в пробирки PAXgene для РНК и ДНК для подготовки образцов для определения общей РНК и ДНК. РНК можно

использовать в анализе экспрессии транскриптов с использованием матрицы Thermo Fisher Clariion D и сохранять для будущих анализов. ДНК будет использоваться для анализа специфических мутаций или секвенирования полного генома по мере необходимости. Коллекции образцов PAXgene нельзя получить в течение 120 дней после переливания цельной крови, не обедненной лейкоцитами.

[0133] Образцы венозной крови будут взяты для измерения концентрации ИЛ-22 в сыворотке, как указано в SoA. Образцы венозной крови будут взяты для измерения концентрации липокалина 2 (LCN2) в K2EDTA-плазме. Инструкции по сбору биологических образцов и обращению с ними предоставляются спонсором. Будут регистрироваться фактическая дата и время (в 24-часовом формате) каждого образца.

[0134] Отдельный набор образцов сыворотки/плазмы крови будет собран для анализа циркулирующих растворимых факторов в связи с активностью воспалительных клеток. Факторы, подлежащие анализу, могут включать, без ограничений: IFN- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17A, ИЛ-2, ИЛ-23, белок, связывающий ИЛ-22, и ФНО α . Белковые анализы будут оцениваться с помощью валидированных иммуноанализов по мере необходимости.

Анализ БМ носит ознакомительный характер и будет описан в отдельном отчете.

Таблица 6. Сокращения и товарные знаки

ТЕРМИН/СОКРАЩЕНИЕ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
АЛА	АНТИЛЕКАРСТВЕННЫЕ АНТИТЕЛА
НЯ	НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ЯВЛЕНИЕ
AESI	НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ЯВЛЕНИЕ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕЕ ОСОБЫЙ ИНТЕРЕС
АЛТ	АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА
АР	БОЛЬ В ЖИВОТЕ
АСТ	АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА
ППК	ПЛОЩАДЬ ПОД КРИВОЙ ЗАВИСИМОСТИ КОНЦЕНТРАЦИИ В СЫВОРОТКЕ ОТ ВРЕМЕНИ
БМ	БИОМАРКЕР
БМ-	КОНЦЕНТРАЦИЯ ИЛ-22 В СЫВОРОТКЕ НИЖЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО УСТАНОВЛЕННОГО ПОРОГОВОГО ЗНАЧЕНИЯ
БМ+	КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-22 В СЫВОРОТКЕ НА УРОВНЕ ИЛИ ВЫШЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО УСТАНОВЛЕННОГО ПОРОГОВОГО ЗНАЧЕНИЯ
ВР	КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ
BSFS	БРИСТОЛЬСКАЯ ШКАЛА ФОРМЫ СТУЛА

БК	БОЛЕЗНЬ КРОНА
СDAI	ИНДЕКС АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА
CDISC	КОНСОРЦИУМ СТАНДАРТОВ ОБМЕНА КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ
CD-PRO	ШКАЛА ИСХОДОВ БОЛЕЗНИ КРОНА, СООБЩАЕМЫХ ПАЦИЕНТАМИ
КЛИНИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ	СРЕДНЯЯ ЕЖЕДНЕВНАЯ ОЦЕНКА ПО ПОДШКАЛЕ LSF ≤ 3 СОГЛАСНО ПУНКТУ LSF CDAI И СРЕДНЯЯ ЕЖЕДНЕВНАЯ ОЦЕНКА ПО ПОДШКАЛЕ AP ≤ 1 СОГЛАСНО ПУНКТУ AP CDAI
КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ	МИНИМУМ 25% СНИЖЕНИЯ ОЦЕНКИ ПО ПОДШКАЛЕ LSF ИЛИ ОЦЕНКИ ПО ПОДШКАЛЕ AP ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ
C _{МАХ}	МАКСИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ
КС	КОРТИКОСТЕРОИДЫ
БЕЗ КС	БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ 12 НЕДЕЛЬ ДО ОЦЕНКИ
ДНК	ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА
ЭКГ	ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА
ЕСRF	ЭЛЕКТРОННАЯ ФОРМА ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ
ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ	ОБЩИЙ БАЛЛ 0-2 ПО ШКАЛЕ SES-CD ИЛИ ОБЩИЙ БАЛЛ ПО ШКАЛЕ SES-CD ≤ 4 И СНИЖЕНИЕ ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ НА 2 БАЛЛА ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ, ПРИЧЕМ НИ ОДНА ПОДШКАЛА НЕ ИМЕЕТ ОЦЕНКУ >1
ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ	МИНИМУМ 50% СНИЖЕНИЯ ОБЩЕГО БАЛЛА ПО ШКАЛЕ SES-CD ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ
EQ-5D-5L	5-УРОВНЕВАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ EUROQOL-5D
FACIT-F	ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ - УТОМЛЯЕМОСТЬ
FDA	УПРАВЛЕНИЕ ПО САНИТАРНОМУ НАДЗОРУ ЗА КАЧЕСТВОМ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И МЕДИКАМЕНТОВ США

ФСГ	ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН
GCP	НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА
ВИЧ	ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА
HRQOL	КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, СВЯЗАННОЕ СО ЗДОРОВЬЕМ
ЗГТ	ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ИБ	БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ
ВЗК	ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КИШЕЧНИКА
IBDQ	ОПРОСНИК ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА
ICF	ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ
ICH	МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ ПО ГАРМОНИЗАЦИИ
IEC	НЕЗАВИСИМЫЙ КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ
ИФНГ	ИНТЕРФЕРОН-ГАММА
ИЛ	ИНТЕРЛЕЙКИН
IRB	ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЙ СОВЕТ
ITT	НАМЕРЕНИЕ ЛЕЧИТЬ
В/В	ВНУТРИВЕННЫЙ
IWRS	ИНТЕРАКТИВНАЯ СИСТЕМА ВЕБ-ОТВЕТОВ
LCN2	ЛИПОКАЛИН 2
LSF	ЧАСТОТА ЖИДКОГО СТУЛА
MDRD	МОДИФИКАЦИЯ ДИЕТЫ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
MSP	ВРАЧ ПО МЕДИЦИНСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ
NCI	НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ РАКА
NRS	ЧИСЛОВАЯ ОЦЕНОЧНАЯ ШКАЛА
ПКЗ	ПОТЕНЦИАЛЬНО КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ
ФД	ФАРМАКОДИНАМИКА
PGIC-CD	ОБЩЕЕ ВПЕЧАТЛЕНИЕ ПАЦИЕНТА ОБ ИЗМЕНЕНИИ - БОЛЕЗНЬ КРОНА
PGIS-CD	ОБЩЕЕ ВПЕЧАТЛЕНИЕ ПАЦИЕНТА О ТЯЖЕСТИ - БОЛЕЗНЬ КРОНА
PII-LBMF	ВПЕЧАТЛЕНИЕ ПАЦИЕНТА О ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ - ЧАСТОТА ОПОРОЖНЕНИЯ КИШЕЧНИКА
PIS-AP	ВПЕЧАТЛЕНИЕ ПАЦИЕНТА О ТЯЖЕСТИ - БОЛИ В

	ЖИВОТЕ
ФК	ФАРМАКОКИНЕТИКА
	ДЛЯ УЧАСТНИКОВ С ИСХОДНОЙ ОЦЕНКОЙ ПО ПОДШКАЛЕ LSF ≥ 5 И ОЦЕНКОЙ ПО ПОДШКАЛЕ AP < 2 : СРЕДНЕСУТОЧНАЯ ОЦЕНКА ПО ПОДШКАЛЕ LSF ≤ 3 И ОТСУТСТВИЕ УХУДШЕНИЯ ИСХОДНОЙ
РЕМИССИЯ ПЕРВИЧНЫХ СИМПТОМОВ	ОЦЕНКИ ПО ПОДШКАЛЕ AP ШКАЛЫ CDAI ИЛИ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ С ИСХОДНОЙ ОЦЕНКОЙ ПО ПОДШКАЛЕ AP ≥ 2 И ОЦЕНКОЙ ПО ПОДШКАЛЕ LSF < 5 : СРЕДНЕСУТОЧНАЯ ОЦЕНКА ПО ПОДШКАЛЕ AP ≤ 1 И ОТСУТСТВИЕ УХУДШЕНИЯ ИСХОДНОЙ ОЦЕНКИ ПО ПОДШКАЛЕ LSF ШКАЛЫ CDAI
PRO	РЕЗУЛЬТАТЫ, О КОТОРЫХ СООБЩАЮТ ПАЦИЕНТЫ
PR	ВРЕМЯ ОТ НАЧАЛА ЗУБЦА P ДО НАЧАЛА КОМПЛЕКСА QRS
QRS	ВРЕМЯ ОТ НАЧАЛА ЗУБЦА Q ДО КОНЦА ЗУБЦА S В ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ЦИКЛЕ СЕРДЦА
QT	ВРЕМЯ ОТ НАЧАЛА ЗУБЦА Q ДО КОНЦА ЗУБЦА T В ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ЦИКЛЕ СЕРДЦА
QTC	ИНТЕРВАЛ QT С ПОПРАВКОЙ НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
QTCF	ИНТЕРВАЛ QT С ПОПРАВКОЙ НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПО ФОРМУЛЕ ФРИДЕРИЦИЯ ($QT_{CF} = QT / (RR)^{1/3}$)
РНК	РИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА
СНЯ	СЕРЬЕЗНОЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ
ПСА	ПЛАН СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
П/К	ПОДКОЖНО
SES-CD	ПРОСТАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ШКАЛА БОЛЕЗНИ КРОНА
SF-36	КРАТКАЯ ФОРМА 36 МЕДИЦИНСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ
SOA	ГРАФИК ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ТБ	ТУБЕРКУЛЕЗ
TEAE	НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ, ВОЗНИКАЮЩЕЕ ПРИ

	ЛЕЧЕНИИ		
TESAE	СЕРЬЕЗНОЕ	НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ	ЯВЛЕНИЕ,
	ВОЗНИКАЮЩЕЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ		
ФНОА	ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА		
ВПН	ВЕРХНИЙ ПРЕДЕЛ НОРМЫ		
МАС./ОБ.	ВЕС/ОБЪЕМ		

Пример 2

[0135] В рамках фазы 2b рандомизированного контрольного исследования Примера 1, в котором сравнивают эффективность бразикумаба с эффективностью активного препарата сравнения у субъектов с болезнью Крона, ожидается, что субъекты с более высокими уровнями ИЛ-22 (биомаркер) в сыворотке будут лучше реагировать на терапию бразикумабом. В этом примере описывается моделирование и критерии, используемые для выбора подходящего порогового значения ИЛ-22 для определения положительных по биомаркеру (BM+) и отрицательных по биомаркеру (BM-) субпопуляций. Как отмечалось выше, общее пороговое значение будет определяться на стадии 1 плана исследования фазы 2b/3. Ожидается, что типичные пороговые значения будут находиться в диапазоне примерно 9-50 пг/мл ИЛ-22.

[0136] Эффективность бразикумаба будет оцениваться на основе двух сопутствующих конечных точек: достижения клинической ремиссии по оценке пациента (PRO) через 12 недель (PRO-12) и достижения по меньшей мере 50% эндоскопического ответа через 12 недель (ER₅₀₋₁₂).

[0137] В фазу 2b будут включены все субъекты независимо от уровня ИЛ-22 и рандомизированы в следующие четыре группы: (1) бразикумаб 1400 мг (1440 мг; браз. высокая доза), (2) бразикумаб 700 мг (720 мг; браз. низкая доза), (3) хумира (Humira®) 160 мг (активный контроль (AC)) и (4) плацебо (PBO). Будет зачислено по 125 субъектов в каждую из групп браз. высокая доза, браз. низкая доза, AC, и 75 субъектов - в PBO, в общей сложности 450 субъектов. Один первичный окончательный анализ будет проведен после полного наблюдения за первичной конечной точкой через 12 недель. Субъекты будут продолжать наблюдаться в течение максимум 52 недель для оценки устойчивого ответа.

Список использованных источников

Ahern PP, Izcue A, Maloy KJ, Powrie F. The interleukin-23 axis in intestinal inflammation *Immunological Reviews*. 2008;226:147-159.

Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, Fujino S, Deguchi Y, Araki Y, et al. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology*. 2005;129:969-984.

Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, 2014;13:24-30.

Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-444.

Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:652-657.

Brand S, Beigel F, Olszak T, Zitzmann K, Eichhorst ST, Otte JM, et al. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G827-G838.

Brazikumab (MEDI2070) Investigator's Brochure, 2016; Edition 3.0.

Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Statist. Med.* 2009;28:586-604

Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1827-1837.

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.

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.

Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505-512.

Ding NS, Hart A, De Cruz P *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan; 43(1):30-51.

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.

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.

Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.

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.

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.

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.

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 Mar; 96(3):804-810.

Higgins PD, Harding G, Patrick DL, Revicki DA, Globe G, Viswanathan HN, et al. Development of the Crohn's Disease Patient-Reported Outcomes (CD-PRO) Questionnaire. *Gastroenterology*. 2013;44(5), Suppl 1, S-768 (Abstract Tu1124).

Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med*. 2006;203:2473-2483.

Humira® Package Insert. Abbvie Inc, North Chicago, IL, USA.

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.

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).

Kullberg, MC, Jankovic D, Feng CG, Hue S, Gorelick PL, McKenzie BS, et al. IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis. *J Exp Med*. 2006;203:2485-2494.

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).

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.

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.

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.

Maca J, Bhattacharya S, Dragalin V, et al. Adaptive seamless Phase II/III designs-background, operational aspects, and examples. *Drug Inf* 2006;40:463-475.

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.

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.

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.

Rutgeerts P, Van Deventer S, Schreiber S. Review article: the expanding role of biological

agents in the treatment of inflammatory bowel disease - focus on selective adhesion molecule inhibition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1435-1450.

Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519-1528.

Sands BE, Ooi CJ. A survey of methodological variation in the Crohn's disease activity index. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:133-138.

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. *Gastroenterology* 2017;153:77-86.

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.

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).

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.

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.

Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity.* 2006;25:309-318.

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.

Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest.* 2006;116:1310-1316.

Все патенты и другие указанные публикации прямо включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме с целью описания и раскрытия, например, методологий, описанных в таких публикациях, которые могут быть использованы в связи с информацией, описанной в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения болезни Крона у нуждающегося в этом субъекта, включающий внутривенное введение указанному субъекту антитела против ИЛ-23 с последующим подкожным введением субъекту антитела против ИЛ-23.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что биологический образец субъекта имеет уровень ИЛ-22 по меньшей мере примерно 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 пг/мл.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 9 пг/мл.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 50 пг/мл.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что субъект получает множество внутривенных введений антитела против ИЛ-23, множество подкожных введений антитела против ИЛ-23 или и то, и другое.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что внутривенные введения осуществляют в течение 4 недель после начала лечения.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что внутривенные введения осуществляют на 1, 29 и 57 дни лечения.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что подкожные введения осуществляют по меньшей мере через 12 недель после начала лечения.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что подкожные введения проводят примерно на 85-й день и затем примерно каждые 4 недели.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что подкожные введения проводят на 85-й день и затем примерно каждые 4 недели.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что подкожные введения проводят на 85-й день и затем каждые 4 недели.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антитело против ИЛ-23 вводят в количестве и с интервалами:

(a) вводят внутривенно 720-1440 мг в дни 1, 29 и 57, или примерно в указанные дни, с последующим введением

(b) вводят подкожно примерно 240 мг примерно на 85-й день и затем примерно каждые 4 недели по меньшей мере до 48-й недели.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что антитело против ИЛ-23 имеет:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность участки (CDR) со следующими аминокислотными последовательностями:

(i) CDR1: SYGMH (SEQ ID NO:3),

(ii) CDR2: VIWYDGSNEYADSVKGR (SEQ ID NO:4), и

(iii) CDR3: DRGYTSSWYPDAFDI (SEQ ID NO:5); и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR со следующими аминокислотными последовательностями:

(i) CDR1: TGSSSNTGAGYDVH (SEQ ID NO:6),

(ii) CDR2: GSGNRPS (SEQ ID NO:7) и

(iii) CDR3: QSYDSSLSGWV (SEQ ID NO:8).

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что антитело против ИЛ-23 представляет собой бразикумаб.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что 720-1440 мг бразикумаба вводят в дни 1, 29 и 57.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что Бразикумаб вводят внутривенно в дни 1, 29 и 57.

17. Способ по п. 15, отличающийся тем, что 1440 мг бразикумаба вводят внутривенно в дни 1, 29 и 57.

18. Способ по п. 15, отличающийся тем, что 720 мг бразикумаба вводят внутривенно в дни 1, 29 и 57.

19. Способ по п. 14, отличающийся тем, что 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день или примерно в указанный день и затем примерно каждые 4 недели по меньшей мере до 48-й недели.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и затем примерно каждые 4 недели по меньшей мере до 48-й недели.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и затем каждые 4 недели по меньшей мере до 48-й недели.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и затем каждые 4 недели до недель 48-52.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что 240 мг бразикумаба вводят подкожно на 85-й день и затем каждые 4 недели до 48-й недели.

24. Способ выбора субъекта, восприимчивого к лечению болезни Крона, включающий

(a) получение биологического образца от субъекта;

(b) измерение уровня ИЛ-22 в образце;

(c) сравнение уровня ИЛ-22 в образце с уровнем ИЛ-22 в контроле; и

(d) отбор субъекта как поддающегося лечению болезни Крона, если уровень ИЛ-22 в образце выше, чем в контроле.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 пг/мл.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 9 пг/мл.

27. Способ по п. 25, отличающийся тем, что уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 50 пг/мл.

28. Способ по п. 24, отличающийся тем, что контроль представляет собой биологический образец от здорового субъекта.

29. Способ по п. 24, отличающийся тем, что контроль представляет собой пороговый уровень ИЛ-22, связанный с субъектами, страдающими болезнью Крона.

30. Способ по п. 24, отличающийся тем, что болезнь Крона (БК) представляет собой БК подвздошной кишки или БК толстой кишки.

31. Способ по п. 24, дополнительно включающий вторую меру восприимчивости к лечению болезни Крона.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что второй мерой восприимчивости к лечению болезни Крона является анализ крови на анемию или инфекцию, анализ кала на кровь или инфекцию, дыхательный тест на водород, бариевая клизма, эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта, серия снимков верхних отделов желудочно-кишечного тракта, колоноскопия, сигмоидоскопия, КТ-сканирование или МРТ.

33. Способ по п. 24, дополнительно включающий введение субъекту антитела против ИЛ-23 в количестве и с интервалами:

(а) введение внутривенно 720-1440 мг примерно в дни 1, 29 и 57, с последующим введением

(б) введение подкожно примерно 240 мг примерно на 85-й день или примерно в указанный день и затем примерно каждые 4 недели по меньшей мере до 48-й недели.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что антитело против ИЛ-23 представляет собой бразикумаб.

35. Способ идентификации субъекта как члена субпопуляции пациентов, восприимчивых к лечению болезни Крона, включающий

(а) получение биологического образца от субъекта;

(б) измерение уровня ИЛ-22 в образце;

(с) сравнение уровня ИЛ-22 в образце с уровнем ИЛ-22 в контроле; и

(д) идентификацию субъекта как члена субпопуляции пациентов, восприимчивых к лечению болезни Крона, если уровень ИЛ-22 в образце субъекта выше, чем в контроле.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 пг/мл.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 9 пг/мл.

38. Способ по п. 36, отличающийся тем, что уровень ИЛ-22 составляет по меньшей мере примерно 50 пг/мл.

39. Способ по п. 35, отличающийся тем, что контроль представляет собой биологический образец от здорового субъекта.

40. Способ по п. 35, отличающийся тем, что контроль представляет собой пороговый уровень ИЛ-22, связанный с субъектами, страдающими болезнью Крона.

41. Способ по п. 35, отличающийся тем, что болезнь Крона (БК) представляет собой

БК подвздошной кишки или БК толстой кишки.

42. Способ по п. 35, дополнительно включающий вторую меру восприимчивости к лечению болезни Крона.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что второй мерой восприимчивости к лечению болезни Крона является анализ крови на анемию или инфекцию, анализ кала на кровь или инфекцию, дыхательный тест на водород, бариевая клизма, эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта, серия снимков верхних отделов желудочно-кишечного тракта, колоноскопия, сигмоидоскопия, КТ-сканирование или МРТ.

44. Способ по п. 35, дополнительно включающий введение субъекту антитела против ИЛ-23 в количестве и с интервалами:

(а) введение внутривенно 720-1440 мг примерно в дни 1, 29 и 57, с последующим введением

(b) введением подкожно примерно 240 мг примерно на 85-й день и затем примерно каждые 4 недели по меньшей мере до 48-й недели.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что антитело против ИЛ-23 представляет собой бразикумаб.

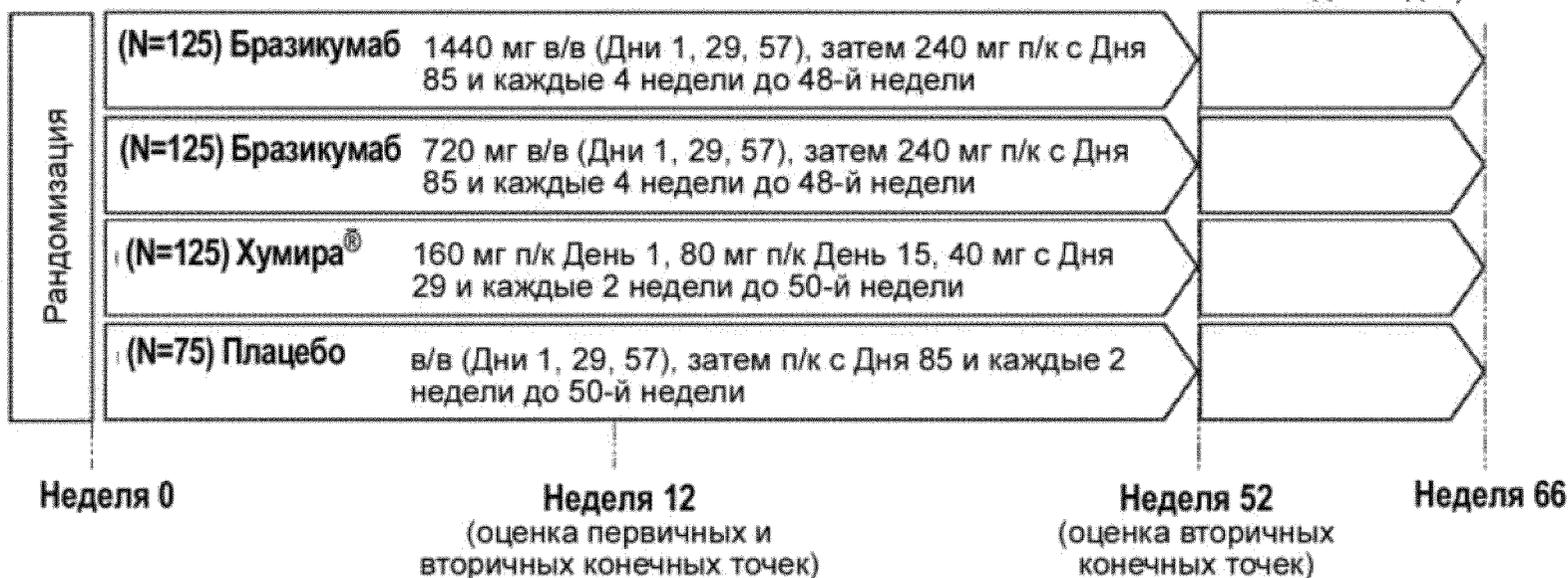
По доверенности

Стадия 1:

Период лечебного исследования

Последующее наблюдение
для оценки безопасности^a
(только наблюдение/оценка:
без введения доз)

Скрининг
(от Дня -28
до Дня -1)



Фиг. 1

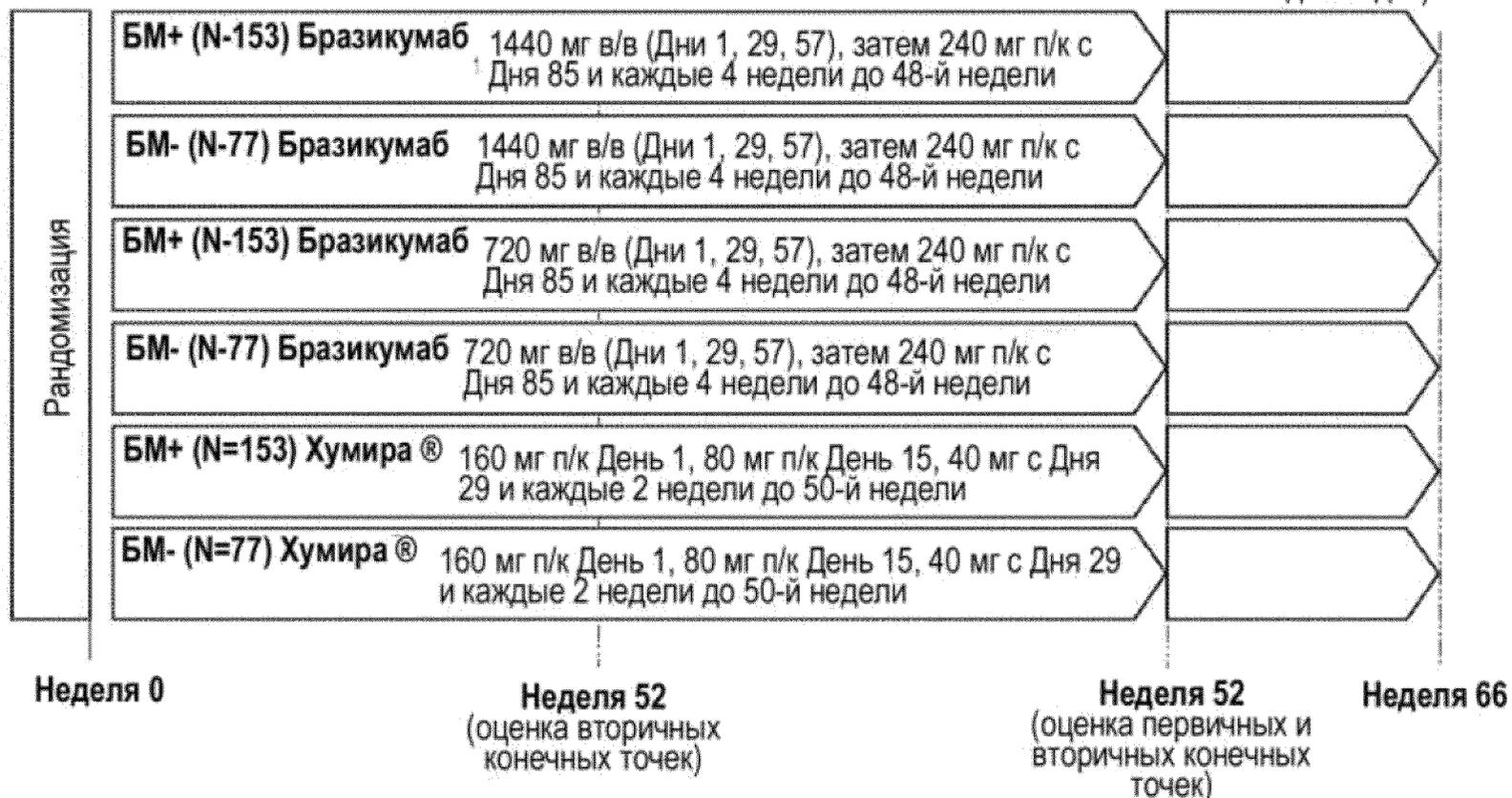
(продолжение следует)

Стадия 2:

Последующее наблюдение
для оценки безопасности^a
(только наблюдение/оценка:
без введения доз)

Период лечебного исследования

Скрининг
(от Дня -28 до
Дня -1)



^a Период последующего наблюдения для оценки безопасности определен равным 18 неделям после последней дозы двойного слепого исследования бразикумаба/плацебо бразикумаба

Фиг. 1
(Продолжение)

V_H1 (SEQ ID NO: 1)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VIWYDGSNEYYADSVKGR
CDR 1 CDR 2

FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRGYTSSWYPDAFDIWGQGMVTVSS
CDR 3

V_L1 (SEQ ID NO: 2)

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTIS CTGSSSNTGAGYDVHWYQQVPGTAPKLLIY GSGNRPS
CDR 1 CDR 2

GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED EADYYCQSYDSSLSGWVFGGGTRLTVL
CDR 3

Фиг. 2