

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291131** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.05

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

(22) Дата подачи заявки
2020.10.16

(54) БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛ К IL-12/IL-23

(31) **62/916,984**

(32) **2019.10.18**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2020/059784**

(87) **WO 2021/074897 2021.04.22**

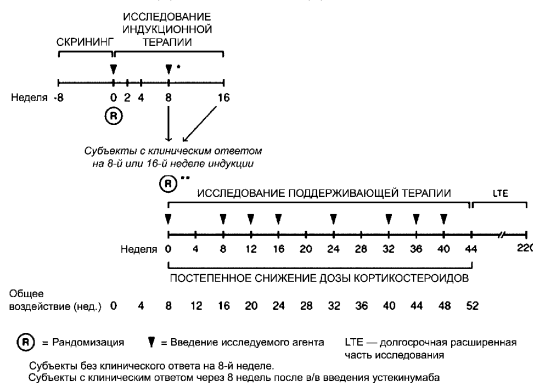
(88) **2021.05.27**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Адедокун Омонийи, Йоханнс Джуэл,
Ли Кэтрин, Марано Коллин, О'Брайен
Кристофер, Шилдз-Таттл Кимберли,
Страусс Ричард, Чжан Хунъян (US)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Описаны способы и композиции для клинически подтвержденного безопасного и эффективного лечения язвенного колита в соответствии с информацией о лекарственном препарате, описанной в настоящем документе, в частности язвенного колита умеренной или выраженной активности, у пациентов с неадекватным ответом или непереносимостью стандартной или существующей терапии путем внутривенного и/или подкожного введения антитела к IL-12/IL-23p40.



A1

202291131

202291131

A1

БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛ К IL-12/IL-23

5

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде посредством EFS-Web как перечень последовательностей в формате ASCII с именем файла JBI6165WOPCT1SequenceListing.txt, с датой создания 15 октября 2020 г. и размером 15 КБ. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к способам обеспечения клинически подтвержденного безопасного и клинически подтвержденного эффективного лечения язвенного колита, в частности язвенного колита умеренной или выраженной активности, у пациентов с неадекватным ответом или непереносимостью стандартной или существующей терапией путем внутривенного и/или подкожного введения антитела к IL-12/IL-23p40.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая язвенный колит (ЯК), представляют собой хронические рецидивирующие расстройства, характеризующиеся деструктивным воспалением и повреждением эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Baumgart and Sandborn, J Clin Invest. 98:1010-1020 (1996); Danese and Fiocchi, N Engl J Med. 365:1715-1725 (2011)). Частота ЯК в США, по оценкам, составляет от 9 до 12 на 100 000 человек, а распространенность — от 205 до 240 на 100 000 человек (Tally et al., Am J Gastroenterol. 106 Suppl 1:S2–S25 (2011)). Расчетная распространенность ЯК в Европе составляет приблизительно 1 миллион человек (Loftus, Gastroenterology. 126(6):1504–1517 (2004); Loftus, Gastroenterol Clin N Am. 31:1–20 (2002)). Этиология ЯК неизвестна. Однако считается, что у генетически предрасположенных субъектов заболевание вызывают ненормальные иммунные ответы на содержимое кишечника, включая кишечные микроорганизмы (Geremia et al., Autoimmun Rev. 13:3–10 (2014)). Нарушение регуляции врожденной и адаптивной иммунных реакций способствует патологическому воспалению кишечника при ВЗК, а цитокины, включая интерлейкин

(IL)-12, интерферон-гамма (IFN γ) и IL-23, вовлечены в патогенез ЯК (Geremia et al., *Autoimmune Rev.* 2014; 13:3-10; Neurath, *Nat Rev Immunol.* 14(5):329-42 (2014)).

Участие пути IL-12/23 в патогенезе ВЗК хорошо изучено, и было выявлено влияние пути IL-12/IL-23 на воспаление кишечника при колите (Ahern et al., *Immunity.* 33(2):279-288 (2010); Investigator's Brochure: STELARA® (ustekinumab), edition 18. Janssen Research & Development, LLC (2017); Uhlig et al., *Immunity.* 25:309-318 (2006); Yen et al., *J Clin Invest.* 116(5):1310-1316 (2006)). Первые исследования показали, что лечение антителами к IFN γ (Berg et al., *J Clin Invest.* 98:1010-1020 (1996); Davidson et al., *J Immunol.* 161: 3143–3149 (1998)) или моноклональными антителами (mAb) к IL-12p40 предотвращало заболевание в экспериментальных моделях колита, что указывает на важную роль Т-хелперных клеток типа 1 (Th-1) в стимуляции воспаления кишечника (Neurath et al., *J Exp Med.* 182(5):1281-1290 (1995)). Общегеномные исследования ассоциаций включали несколько генетических локусов у людей в пути IL-12/23, которые связаны с повышенной восприимчивостью к ЯК, включая IL-23R и IL-12B (Anderson et al., *Nat Genet.* 43(3):246-252 (2011); Brant et al., *Clin Gastroenterol Hepatol.* 11(1):22-26 (2013)). У субъектов с активным ЯК проявилось существенно большее количество IL-23, IL-22, IL-22R1 и p-STAT3-положительных клеток, чем у субъектов с неактивным ЯК и нормальными контролями (Yu et al., *World J Gastroenterol.* 19(17):2638-2649 (2013)).

В настоящее время одобренными для лечения ЯК биологическими терапиями являются либо фактор некроза опухоли (ФНО), либо ингибиторы интегрина (Colombel et al., *Gastroenterology.* 132:52–65 (2007); Hanauer et al., *Lancet.* 359:1541-1549 (2002); Sandborn et al., *N Engl J Med.* 369:711-721 (2013); Sandborn et al., *Gastroenterology.* 142:257–265 (2012)). Однако только 1 метод лечения из всех одобренных в настоящее время, а именно ведолизумаб, продемонстрировал эффективность у субъектов, у которых наблюдался неадекватный ответ (т. е. первичное отсутствие ответа или вторичное исчезновение ответа) или у которых имеется непереносимость антител против ФНО (Feagan et al., *N Engl J Med.* 369:699-710 (2013)). Антитела против ФНО имеют риски, связанные с иммуносупрессией, и не у всех субъектов возникает адекватный ответ на такую терапию. Более того, как и в случае с антителами против ФНО, у субъектов, получающих ведолизумаб для лечения ЯК, выявляли неадекватный ответ и непереносимость. Таким образом, сохраняется неудовлетворенная потребность в новых видах терапии с альтернативными механизмами действия.

При тестировании биологические терапии, которые в настоящее время одобрены для лечения ЯК, также оказались эффективными при болезни Крона (Sandborn et al., Gastroenterology. 135(4):1130-1141 (2008)). Множественные доказательства подтверждают, что воспалительное заболевание кишечника (ЯК и болезнь Крона) опосредуется клетками Th1 или Th17, и особое влияние на его развитие оказывают противовоспалительные цитокины IL-12 и IL-23. Устекинумаб (STELARA®) представляет собой полностью человеческое mAb (иммуноглобулин G1) к человеческому IL-12/23p40, которое предотвращает биологическую активность IL-12 и IL-23 путем ингибирования их взаимодействия с рецепторным белком IL-12Rβ1 клеточной поверхности (Investigator's Brochure: STELARA® (ustekinumab), edition 18. Janssen Research & Development, LLC (2017)). Благодаря этому механизму действия устекинумаб эффективно нейтрализует опосредованные IL-12 (Th1)- и IL-23 (Th17)-опосредованные клеточные ответы. Имеется разрешение на продажу устекинумаба во многих странах по всему миру, включая страны в Северной Америке, Европе, Южной Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе, для лечения взрослых субъектов с болезнью Крона умеренного или тяжелого течения (первое разрешение на лечение болезни Крона получено 11 ноября 2016 г.), среднетяжелым или тяжелым бляшковидным псориазом или активным псориатическим артритом, а также субъектов детского возраста (в возрасте от 12 до 17 лет) со среднетяжелым или тяжелым бляшковидным псориазом.

Эффективность и безопасность внутривенного (в/в) введения устекинумаба в качестве индукционной терапии при болезни Крона оценивали в клинических исследованиях CRD3001 и CRD3002. В исследовании CRD3001 оценивали субъектов с предшествующим неудачным лечением одним или более антагонистами ФНО или их непереносимостью, а в CRD3002 — субъектов с неадекватным ответом или непереносимостью кортикостероидов или иммуномодуляторов, но без неадекватного ответа на антагонисты ФНО или их непереносимости в анамнезе. В этих исследованиях оценивали две в/в дозы: фиксированную в/в дозу 130 мг (~ 2 мг/кг в расчете на кг массы тела) были выбраны для группы с низкой дозой, тогда как дозы, основанные на диапазоне массы тела, приблизительно равные ~ 6 мг/кг в/в (масса тела ≤ 55 кг: устекинумаб 260 мг; масса тела > 55 и ≤ 85 кг: устекинумаб 390 мг; масса тела > 85 кг: устекинумаб: 520 мг), были выбраны для группы с высокой дозой. В обоих исследованиях показано, что применение устекинумаба имеет клинически значимую

эффективность по сравнению с плацебо и хорошую переносимость, при этом был отмечен благоприятный профиль безопасности.

Перед настоящим изобретением не проводили никаких исследований с устекинумабом для лечения ЯК. В данной области существует потребность в усовершенствованных способах лечения ЯК, в частности ЯК умеренного или тяжелого течения, у субъектов, для которых ранее биологическая терапия или другая стандартная терапия оказались неэффективными или непереносимыми, или для субъектов, у которых проявилась кортикостероидная зависимость.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка относится к клинически подтвержденным безопасным и клинически подтвержденным эффективным способам и композициям для лечения язвенного колита (ЯК) умеренной или выраженной активности, в частности у субъектов с неадекватным ответом или непереносимостью стандартных или существующих видов терапии, путем введения субъекту антител к IL-12/IL-23p40, и таким образом, удовлетворению очевидной неудовлетворенной медицинской потребности в данной группе субъектов.

В варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит антитело, содержащее: (i) переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:11; и упаковку, содержащую один или более элементов информации о лекарственном препарате, описанных в приложении I, включая данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием взрослых мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК) умеренной или выраженной активности.

В одном общем аспекте заявка относится к клинически подтвержденному безопасному и клинически подтвержденному эффективному способу лечения активного язвенного колита от умеренной до тяжелой степени (ЯК) у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей безопасное и эффективное количество антитела к IL-12/IL-23p40, содержащего: (i) вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:11; и упаковку, содержащую один или более элементов информации о лекарственном препарате, описанных в приложении I, включая данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у взрослых мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК) умеренной или выраженной активности. В определенных вариантах осуществления антитело к IL-12 и/или IL-23 вводят субъекту внутривенно, предпочтительно на 0-й неделе, в дозе около 6,0 мг/кг массы тела субъекта или 130 мг на введение.

В определенных вариантах осуществления антитело к IL-12 и/или антитело к IL-23 вводят субъекту внутривенно или подкожно в дозе около 6,0 мг/кг массы тела субъекта или 90 мг за одно введение соответственно предпочтительно на 8-й неделе.

У субъекта, получающего лечение способами в соответствии с вариантами осуществления заявки, предпочтительно наблюдался неадекватный ответ на стандартные или существующие способы лечения или их непереносимость. В некоторых вариантах осуществления биологическая терапия, такая как антитела против ФНО и/или ведолизумаб, оказалась ранее неэффективной или непереносимой для субъекта. В некоторых вариантах осуществления небиологическая терапия, например лечение с помощью кортикостероидов, азатиоприна (AZA) и/или 6-меркаптопурина (6

МР), оказалась ранее неэффективной или непереносимой для субъекта. В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявилась кортикостероидная зависимость.

В другом общем аспекте заявка относится к клинически подтвержденному безопасному и клинически подтвержденному эффективному способу лечения язвенного колита (ЯК) умеренной или выраженной активности у нуждающегося в этом субъекта, включающему:

внутривенное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-12/IL-23p40 в дозе около 6,0 мг/кг массы тела субъекта или 130 мг антитела за одно введение на 0-й неделе лечения, и

подкожное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-12/IL-23p40 в дозе 90 мг антитела за одно введение на 8-й неделе лечения,

причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; и

причем ранее по меньшей мере одна терапия, выбранная из группы, состоящей из антител против ФНО, ведолизумаба, кортикостероидов, азатиоприна (АЗА) и 6-меркаптопурина (6 МР), оказалась неэффективной или непереносимой для субъекта, или у субъекта проявилась кортикостероидная зависимость.

В определенных вариантах осуществления способы настоящей заявки включают внутривенное (в/в) и/или подкожное (п/к) введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-12 и/или к IL-23 или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий: (i) аминокислотную последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:7; и (ii) аминокислотную последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:8.

В определенных вариантах осуществления способы настоящей заявки включают внутривенное (в/в) и/или подкожное (п/к) введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-12/23p40 устекинумаб, включая: (i)

аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:10; и (ii)
аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO:11.

В определенных вариантах осуществления в/в доза на 0-й неделе составляет около 6,0 мг/кг. Например, в/в доза составляет 260 мг для субъектов с массой тела ≥ 35 кг и ≤ 55 кг, 390 мг для субъектов с массой тела > 55 кг и ≤ 85 кг и 520 мг для субъектов с массой тела > 85 кг.

В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение способом в соответствии с вариантом осуществления настоящей заявки, и у него выявлено по меньшей мере одно из: (1) клинической ремиссии на основании по меньшей мере одного из международных критериев и критериев США; (2) излечения по данным эндоскопии; (3) клинического ответа; (4) изменения количества баллов по опроснику для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ) относительно исходного уровня; (5) заживления слизистой оболочки; (6) снижения индекса Мейо относительно исходного уровня; и (7) нормализации одного или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из С-реактивного белка, фекального лактоферрина и фекального кальпротектина. По меньшей мере один из критериев (1)–(7) больше предпочтительно выявляют у субъекта на 16-й неделе, более предпочтительно на 8-й неделе или на 4-й неделе, а наиболее предпочтительно на 2-й неделе лечения.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен клинически подтвержденный безопасный и клинически подтвержденный эффективный способ лечения ЯК умеренного или тяжелого течения у субъекта, причем субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и согласно определению у него происходит статистически существенное снижение активности заболевания, определяемое по излечению по данным эндоскопии (0 баллов или 1 балл по эндоскопической подшкале Мейо) на 8-й неделе лечения антителом.

В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен клинически подтвержденный безопасный и клинически подтвержденный эффективный способ лечения ЯК умеренного или тяжелого течения у субъекта, причем субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и согласно определению у него происходит статистически существенное снижение активности заболевания, определяемое по эндоскопическому индексу тяжести язвенного колита (UCEIS) (≤ 4 баллов) на 8-й неделе лечения антителом.

В определенных вариантах осуществления у субъекта наблюдается клинический ответ, определяемый по снижению количества баллов по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и ≥ 3 баллов относительно исходного уровня и снижению количества баллов по подшкале ректального кровотечения ≥ 1 балла относительно исходного уровня или по количеству баллов по подшкале ректального кровотечения, равному 0 или 1, на 8-й неделе лечения антителом.

В других вариантах осуществления поддерживающую дозу антитела к IL-12/IL-23p40 вводят каждые 8 недель после лечения на 8-й неделе или каждые 12 недель после лечения на 8-й неделе, и клинический ответ у субъекта сохраняется в течение по меньшей мере 44 недель.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен клинически подтвержденный безопасный и клинически подтвержденный эффективный способ лечения ЯК умеренного или тяжелого течения у субъекта, причем субъекту, который согласно определению не является пациентом, ответившим на начальное лечение, проводят второе лечение, предпочтительно с использованием способа введения, отличающегося от способа первого лечения. Например, субъекта, который согласно определению не является пациентом, ответившим на начальное лечение путем в/в введения антитела или антитело-связывающего фрагмента, можно лечить последующим подкожным введением антитела или антитело-связывающего фрагмента в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

В определенных вариантах осуществления в настоящей заявке предложен способ лечения ЯК умеренного или тяжелого течения у субъекта, причем антитело к IL-12 и/или к IL-23 для применения при в/в введении находится в фармацевтической композиции, содержащей раствор, содержащий 10 mM L-гистидина, 8,5% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) полисорбата 80, 0,4 мг/мл L-метионина и 20 мкг/мл дегидрата динатриевой соли ЭДТА, pH 6,0.

В определенных вариантах осуществления в настоящей заявке предложен клинически подтвержденный безопасный и клинически подтвержденный эффективный способ лечения ЯК умеренного или тяжелого течения у субъекта, причем антитело к IL-12 и/или к IL-23 для применения при в/в введении находится в фармацевтической композиции, содержащей раствор, содержащий 6,7 mM L-гистидина, 7,6% (масс./об.) сахарозы, 0,004% (масс./об.) полисорбата 80, pH 6,0.

В определенных вариантах осуществления в настоящей заявке предложен способ, дополнительно включающий введение субъекту одного или более

дополнительных лекарственных средств, используемых для лечения ЯК. В предпочтительном варианте осуществления дополнительное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из: пероральных 5-аминосалицилатных (5-ASA) соединений, пероральных кортикостероидов, иммуномодуляторов, 6-меркаптопурина (6-MP), азатиоприна (AZA) или метотрексата (MTX).

Другие аспекты настоящей заявки включают фармацевтические композиции, содержащие антитела к IL-12 и/или к IL-23, для применения в клинически подтвержденном безопасном и клинически подтвержденном эффективном способе лечения ЯК умеренного или тяжелого течения, а также способы получения композиций и наборов, содержащих фармацевтические композиции.

В определенных вариантах осуществления набор, используемый для способа изобретения, содержит по меньшей мере одну из фармацевтической композиции для внутривенного введения изобретения и фармацевтической композиции для подкожного введения изобретения. В других вариантах осуществления набор содержит как фармацевтическую композицию для внутривенного введения, так и фармацевтическую композицию для подкожного введения изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Предшествующее краткое изложение, а также последующее подробное описание изобретения станут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми графическими материалами. Необходимо понимать, что изобретение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

На ФИГ. 1 показано схематическое представление модели исследования. Сокращения: W8 = 8-я неделя; W16 = 16-я неделя; LTE = долгосрочная расширенная часть.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящей заявки приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов; причем каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки. Описание документов, актов, материалов, устройств, изделий или т. п., которые были включены в настоящее описание, приведено в качестве контекста для изобретения. Такое описание не является допущением того, что любой из таких источников или все такие источники являются частью предшествующего уровня техники в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

Если не указано иное, все технические и научные термины в данном документе имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае, определенные термины в данном документе имеют значения, установленные в настоящем описании. Все патенты, опубликованные заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящем документе, включены в него путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

Необходимо отметить, что в настоящем документе и в приложенной формуле изобретения форма единственного числа включает объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

Если не указано иное, термин «по меньшей мере», предшествующий ряду элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в этом ряду. Специалисты в данной области смогут определять или с помощью лишь стандартных экспериментов смогут устанавливать множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления

изобретения, как описано в настоящем документе. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в изобретение.

На протяжении всего данного описания и последующей формулы изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как означающие включение упомянутого целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий. При применении в настоящем документе термин «содержащий» может быть заменен термином «состоящий из» или «включающий в себя» или иногда при применении в настоящем документе может быть заменен термином «имеющий».

При применении в настоящем документе термин «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не упомянутый в элементе формулы изобретения. При применении в настоящем документе термин «состоящий по существу из» не исключает материалы или стадии, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики формулы изобретения. Любые из вышеупомянутых терминов «содержащий», «состоящий из», «включающий» и «имеющий» при применении в настоящем документе в контексте аспекта или варианта осуществления описания могут быть заменены термином «состоящий из» или «состоящий по существу из» для варьирования объемов описания.

В настоящем документе соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или», первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности применения первого и второго элементов вместе. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте данного документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

Используемый в настоящем документе термин «субъект» означает любое животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, которое будет или было подвергнуто лечению способом в соответствии с вариантом осуществления изобретения. В настоящем документе термин «млекопитающее»

охватывает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, без ограничений, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, приматов, не относящихся к человеку (NHP), таких как низшие и высшие обезьяны, людей и т. п., более предпочтительно человека.

Используемый в настоящем документе термин «в комбинации» в контексте введения субъекту двух или более лекарственных средств относится к применению более одной терапии. Использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок введения лекарственных средств субъекту. Например, первое терапевтическое средство (например, описанную в настоящем документе композицию) можно вводить перед введением (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго терапевтического средства субъекту или одновременно с таким введением.

При использовании в данном документе термины «антитело к IL-12», «антитело к IL-23», «антитело к p40 IL-12/23» или «антитело к IL-12/23p40» относятся к моноклональному антителу (mAb) или его антигенсвязывающему фрагменту, который связывается с субъединицей 40 кДа (p40), общей для таких цитокинов, как интерлейкин-12 и интерлейкин-23 (IL-12/23p40). Антитело может влиять на по меньшей мере один вид активности или функцию IL-12/23, например, без ограничений, синтез РНК, ДНК или белка, высвобождение IL-12/23, передачу сигнала посредством рецептора IL-12/23, расщепление IL-12/23 на мембране, активность IL-12/23, продукцию и/или синтез IL-12/23.

Предполагается, что термин «антитело» будет дополнительно охватывать антитела, фрагменты расщепления, их определенные участки и варианты, включая миметики антител, или содержать участки антител, которые имитируют структуру и/или функцию антитела или его определенного фрагмента или участка, включая одноцепочечные антитела и их фрагменты. Функциональные фрагменты включают антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с IL-12/23 млекопитающего. Например, изобретение охватывает фрагменты антитела, способные связываться с IL-12/23 или их участками, включая, без ограничений, фрагменты Fab (например, после расщепления папаином), Fab' (например, после расщепления пепсином и частичного

восстановления) и $F(ab')_2$ (например, после расщепления пепсином), $Facb$ (например, после расщепления плазмином), pFc' (например, после расщепления пепсином или плазмином), Fd (например, после расщепления пепсином, частичного восстановления и реагрегации), Fv или $scFv$ (например, методами молекулярной биологии) (см.,
 5 например, Colligan, Immunology, упомянутую выше).

Такие фрагменты можно получать путем ферментативного расщепления, способами синтеза или рекомбинации, известными в данной области и/или описанными в настоящем документе. Антитела можно также продуцировать в различных укороченных формах с помощью генов антител, в которых один или более стоп-
 10 кодонов были введены выше естественного сайта терминации. Например, возможно создание комбинированного гена, кодирующего участок тяжелой цепи $F(ab')_2$, который может включать последовательности ДНК, кодирующие домен C_H1 и/или шарнирную область тяжелой цепи. Различные участки антител можно химически соединять обычными способами или получать в виде единого белка способами генной
 15 инженерии.

В контексте настоящего документа термин «человеческое антитело» относится к антителу, в котором по существу каждая часть белка (например, CDR, каркас, домены C_L , C_H (например, C_H1 , C_H2 , C_H3), шарнир, домены V_L , V_H) является по существу неиммуногенной у человека, лишь с незначительными изменениями или
 20 вариациями последовательности. «Человеческое антитело» также может представлять собой антитело, которое получено из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека или точно соответствует им. Человеческие антитела могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии (например, мутации, введенные случайным или
 25 сайт-специфичным мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Часто это означает, что человеческое антитело является по существу неиммуногенным у человека. Человеческие антитела классифицируют в группы на основании сходства их аминокислотных последовательностей. Таким образом, посредством поиска по сходству последовательностей можно выбирать антитело со сходной линейной
 30 последовательностью в качестве темплата для создания человеческого антитела. Аналогично антитела определенного примата (обезьяна, павиан, шимпанзе и т. д.), грызуна (мышь, крыса, кролик, морская свинка, хомяк и т. п.) и других млекопитающих определяют особенностями антител такого вида, подрода, рода, подсемейства и семейства. Химерные антитела могут дополнительно включать любую комбинацию,

указанную выше. Из-за таких изменений или вариаций необязательно и предпочтительно сохраняется или ослабевает иммуногенность у человека или другого вида относительно немодифицированных антител. Таким образом, человеческое антитело отличается от химерного или гуманизированного антитела.

5 Следует отметить, что человеческое антитело может быть спродуцировано не относящимся к человеку животным, либо прокариотической или эукариотической клеткой, которая способна экспрессировать функционально перестроенные гены человеческих иммуноглобулинов (например, тяжелую цепь и/или легкую цепь). Когда человеческое антитело является одноцепочечным антителом, оно может дополнительно
10 содержать линкерный пептид, который отсутствует в нативных человеческих антителах. Например, Fv может содержать линкерный пептид, такой как от двух до около восьми остатков глицина или других аминокислот, который соединяет переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. Считается, что такие линкерные пептиды имеют человеческое происхождение.

15 Антитела к IL-12/23p40 (также называемые антителами против IL-12/23p40) (или антитела к IL-23), используемые в способах и композициях настоящего изобретения, могут необязательно характеризоваться высокой аффинностью связывания с IL-12/23p40, причем необязательно и предпочтительно имеют низкую токсичность. В частности, в настоящем изобретении используют антитело,
20 определенный фрагмент или вариант изобретения, причем отдельные компоненты, такие как переменная область, константная область и каркас, по отдельности и/или в совокупности, необязательно и предпочтительно имеют низкую иммуногенность. Антитела, которые можно использовать в изобретении, необязательно характеризуются способностью оказывать лечебное действие на субъектов в течение продолжительного
25 периода, с поддающимся измерению ослаблением симптомов и низкой и/или приемлемой токсичностью. Низкая или допустимая иммуногенность и/или высокая аффинность, а также другие приемлемые свойства могут способствовать достижению терапевтических результатов. Под «низкой иммуногенностью» в настоящем документе понимается индуцирование значительных ответов антител НАНА, НАСА или НАМА у
30 менее около 75%, или предпочтительно у менее около 50% получающих лечение субъектов, и/или индуцирование низких титров у получающих лечение субъектов (менее около 300, предпочтительно менее около 100, по результатам измерения иммуноферментным анализом с двойным антигеном) (см. публикацию Elliott et al., Lancet 344:1125–1127 (1994), которая полностью включена в настоящий документ

путем ссылки). Термин «низкая иммуногенность» можно также определить как возникновение поддающихся титрованию уровней антител против антитела к IL-12 у субъектов, которых лечили антителом к IL-12, встречающееся у менее 25% получающих лечение субъектов, предпочтительно у менее 10% получающих лечение субъектов, при рекомендованной дозе в течение рекомендованного курса терапии в период лечения.

В настоящем документе термины «клинически подтвержденная эффективность» или «клинически подтвержденный эффективный» в контексте дозы, схемы дозирования, лечения или способа относятся к эффективности конкретной дозы, дозировки или схемы лечения. Эффективность можно измерять на основании изменений течения заболевания в ответ на введение агента настоящего изобретения. Например, антитело к IL12/23p40 настоящего изобретения (например, устекинумаб) вводят субъекту в количестве и в течение времени, которых достаточно для индуцирования улучшения, предпочтительно стойкого улучшения, в отношении по меньшей мере одного показателя, который отражает тяжесть расстройства, подвергаемого лечению. Различные показатели, отражающие степень заболевания, болезни или состояния субъекта, могут быть оценены для определения, достаточно ли времени лечения. Такие показатели включают, например, клинически признанные показатели тяжести заболевания, симптомов или проявлений рассматриваемого расстройства. Степень улучшения по существу определяет врач, который может узнать это на основании признаков, симптомов, биопсий или результатов других тестов, и который может использовать анкеты, предлагаемые субъекту, такие как анкеты оценки качества жизни, разработанные для данного заболевания. Например, антитело к IL-12/23p40 или к IL-23 настоящего изобретения можно вводить для достижения улучшения состояния субъекта, связанного с язвенным колитом.

Улучшение может быть связано с улучшением показателя активности заболевания, облегчением клинических симптомов или улучшением любой другой меры активности заболевания. В некоторых случаях таким показателем заболевания является шкала Мейо для язвенного колита. Шкала Мейо — это признанный и проверенный показатель активности заболевания при легкой, средней и тяжелой формах язвенного колита (ЯК), который вычисляют как сумму баллов по 4 подшкалам, таким как частота стула, ректальное кровотечение, результаты эндоскопии и общая оценка врачом (PGA), и который варьируется в диапазоне 0–12 баллов. Значение от 3 до 5 баллов указывает на слабо активное заболевание, значение от 6 до 10 баллов

указывает на умеренно активное заболевание, а значение от 11 до 12 баллов указывает на тяжелое заболевание. Число баллов по частичной шкале Мейо, которая представляет собой шкалу Мейо без эндоскопической подшкалы, рассчитывают как сумму баллов по подшкалам частоты стула, ректального кровотечения и общей оценки врача, и оно может находиться в диапазоне от 0 до 9. Число баллов по модифицированной шкале Мейо, которая представляет собой шкалу Мейо без подшкалы PGA, рассчитывают как сумму баллов по подшкалам частоты стула, ректального кровотечения и результатов эндоскопии, и оно может находиться в диапазоне от 0 до 9. Другие показатели активности ЯК включают, например, эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS) и Бристольскую шкалу стула (BSFS). Количество баллов по шкале UCEIS представляет собой общую оценку эндоскопической степени тяжести ЯК, основанную на сосудистом рисунке слизистых оболочек, кровотечении и изъязвлении (Travis et al., Gut. 61:535-542 (2012)). Количество баллов может находиться в диапазоне от 3 до 11, причем более высокое значение относится к более тяжелому заболеванию по результатам эндоскопии. Оценку по шкале BSFS используют для классификации формы (или консистенции) кала человека по 7 категориям (Lewis and Heaton, Scand J Gastroenterol. 32(9):920–924 (1997)).

Используемый в настоящем документе термин «клинический ответ» в отношении ответа пациента на введение лекарственного средства относится к снижению относительно исходного уровня индукции количества баллов по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и на ≥ 3 баллов с уменьшением относительно исходного уровня количества баллов по подшкале ректального кровотечения на ≥ 1 балла или количеством баллов по подшкале ректального кровотечения, равным 0 или 1.

Термин «клинически доказанный безопасный» в отношении дозы, режима дозирования, лечения или способа, включающего антитело к IL-12/IL-23p40 настоящего изобретения (например, устекинумаб), относится к благоприятному соотношению риск : польза с приемлемой частотой и/или приемлемой тяжестью возникающих в процессе лечения неблагоприятных явлений (называемых НЯ или ВПЛНЯ) по сравнению со стандартным лечением или другим препаратом сравнения. При использовании в настоящем документе термины «неблагоприятное явление», «возникающее в процессе лечения неблагоприятное явление» и «нежелательная реакция» означают любой вредный, неблагоприятный, непреднамеренный или нежелательный признак или результат, связанный с введением фармацевтической композиции или терапевтического средства или вызванный таким введением. Сюда

относится неблагоприятное медицинское событие у субъекта, которому ввели лекарственный препарат. Однако ненормальные значения или наблюдения не регистрируют как неблагоприятные явления, если только исследователь не посчитает их клинически значимыми. При использовании в настоящем документе термин «клинически выраженный» означает клинически значимый согласно оценке врача или исследователя на основании стандарта, приемлемого для среднего специалиста в данной области. Если нанести вред или нежелательный результат неблагоприятных явлений достигает такого уровня тяжести, регулирующий орган может посчитать, что фармацевтическая композиция или терапевтическое средство является неприемлемым для предлагаемого применения. В частности, термин «безопасный» в отношении дозы, режима дозирования или лечения антителом к IL-12/23p40 или к IL-23 настоящего изобретения относится к приемлемой частоте и/или приемлемой тяжести неблагоприятных явлений, связанных с введением антитела, если их возникновение считается возможно, вероятно или очень вероятно связанным с применением антитела к IL-12/23p40 или к IL-23.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин «клинически доказанный» (используемый независимо или для модификации терминов «безопасный» и/или «эффективный») означает, что доказательство было получено в клиническом исследовании фазы III, причем клиническое исследование соответствовало стандартам Управления по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США, Европейского агентства лекарственных средств (EMA) или соответствующего национального регулирующего органа. Например, клиническое исследование может представлять собой рандомизированное двойное слепое исследование соответствующего объема, применяемое для клинического подтверждения эффектов лекарственного средства.

При использовании в настоящем документе доза антитела к IL-12/IL-23p40 в «мг/кг» относится к количеству антитела к IL-12/IL-23p40 в миллиграммах на килограмм массы тела субъекта, которому вводят антитело.

Антитела настоящего изобретения. Продукция и генерация

По меньшей мере одно антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23), применяемое в способе настоящего изобретения, может быть необязательно получено в клеточной линии, смешанной клеточной линии, иммортализованной клетке или клональной популяции иммортализованных клеток, как хорошо известно специалистам в данной области. См., например, публикации Ausubel, et al., ed., Current Protocols in Molecular

Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987–2001); Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow and Lane, Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994–2001); Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997–2001),
 5 каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Человеческие антитела, специфичные к белкам IL-12/23p40 или IL-23 человека или их фрагментам, можно получать в ответ на подходящий иммуногенный антиген, такой как выделенный белок IL-12/23p40, белок IL-23 и/или их участок
 10 (включая синтетические молекулы, такие как синтетические пептиды). Другие специфичные или общие антитела млекопитающих можно получать аналогичным образом. Получение иммуногенных антигенов и продукцию моноклонального антитела можно выполнять любым приемлемым методом с учетом настоящего описания.

В одном подходе гибридому продуцируют путем слияния приемлемой
 15 иммортализованной клеточной линии (например, клеточной линии миеломы, такой как, без ограничений, Sp2/0, Sp2/0-AG14, NSO, NS1, NS2, AE-1, L.5, L243, P3X63Ag8.653, Sp2 SA3, Sp2 MAI, Sp2 SS1, Sp2 SA5, U937, MLA 144, ACT IV, MOLT4, DA-1, JURKAT, WEHI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMALWA, NEURO 2A и т. п., или гетеромиелом, их продуктов слияния или любых клеток или слитых
 20 клеток, полученных из них, или любой другой приемлемой клеточной линии, известной в данной области) (см., например, www.atcc.org, www.lifetech.com. и т. п.), с продуцирующими антитела клетками, такими как, без ограничений, выделенные или клонированные клетки селезенки, периферической крови, лимфы, миндалин или другие иммунные клетки, или клетки с В-клетками или любыми другими клетками,
 25 экспрессирующими последовательности константной, или вариабельной, или каркасной областей, или CDR тяжелой или легкой цепи, в виде либо эндогенной, либо гетерологичной нуклеиновой кислоты, в виде рекомбинантной или эндогенной геномной ДНК, кДНК, рДНК, митохондриальной ДНК или РНК, хлоропластной ДНК или РНК, гетерогенной ядерной (гя) РНК, мРНК, тРНК, одно-, двух- или
 30 трехцепочечной, гибридной и т. п. или любой их комбинации, происходящей из вирусов, бактерий, водорослей, прокариот, земноводных, насекомых, рептилий, рыб, млекопитающих, грызунов, лошадей, овец, коз, баранов, приматов, эукариот. См., например, Ausubel, выше, и Colligan, Immunology, выше, глава 2, полностью включенные в настоящий документ путем ссылки.

Клетки, продуцирующие антитела, можно также получать из периферической крови или предпочтительно из селезенки или лимфатических узлов человека или других приемлемых животных, которые были иммунизированы интересующим антигеном. Для экспрессии гетерологичной или эндогенной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело, его определенный фрагмент или вариант настоящего изобретения, можно также использовать любую другую приемлемую клетку-хозяина. Слитые клетки (гибридомы) или рекомбинантные клетки можно выделять с помощью селективных условий культивирования или других известных приемлемых способов и клонировать путем предельного разведения или сортировки клеток или других известных способов. Клетки, продуцирующие антитела с требуемой специфичностью, могут быть выбраны с помощью приемлемого анализа (например, ИФА).

Можно применять другие приемлемые способы продукции или выделения антител требуемой специфичности, включая, без ограничений, способы отбора рекомбинантного антитела из библиотеки пептидов или белков (например, без ограничений, библиотеки дисплея бактериофагов, рибосом, олигонуклеотидов, РНК, кДНК или т. п.; например, производства компаний Cambridge antibody Technologies, гр. Кембриджшир, Великобритания; MorphoSys, с. Мартинсайд/к. Планегг, Германия; Biovation, г. Абердин, Шотландия, Великобритания; BioInvent, г. Лунд, Швеция; Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite; Хома, г. Беркли, штат Калифорния, США; Ixsys. См., например, EP 368,684, PCT/GB91/01134; PCT/GB92/01755; PCT/GB92/002240; PCT/GB92/00883; PCT/GB93/00605; US 08/350260 (12.05.94); PCT/GB94/01422; PCT/GB94/02662; PCT/GB97/01835; (CAT/MRC); WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; PCT/US94/1234; WO92/18619; WO96/07754; (Scripps); WO96/13583, WO97/08320 (MorphoSys); WO95/16027 (BioInvent); WO88/06630; WO90/3809 (Dyax); US 4,704,692 (Enzon); PCT/US91/02989 (Affymax); WO89/06283; EP 371 998; EP 550 400; (Хома); EP 229 046; PCT/US91/07149 (Ixsys); или стохастически полученных пептидов или белков — US 5723323, 5763192, 5814476, 5817483, 5824514, 5976862, WO 86/05803, EP 590 689 (Ixsys, предварительная публикация в Applied Molecular Evolution (AME); все включены в настоящий документ путем ссылки)), или способами, основанными на иммунизации трансгенных животных (например, мышей SCID, см. Nguyen et al., Microbiol. Immunol. 41:901-907 (1997); Sandhu et al., Crit. Rev. Biotechnol. 16:95-118 (1996); Eren et al., Immunol. 93:154-161 (1998), каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки, как и смежные патенты и заявки), которые способны продуцировать набор человеческих антител, как известно

специалистам в данной области и/или описано в настоящем документе. Такие способы включают, без ограничений, рибосомный дисплей (Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:4937–4942 (Can 1997); Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130–14135 (Nov. 1998)); технологии продукции антител из одиночной клетки (например, способ

5 получения антител из отобранных лимфоцитов (SLAM) (патент США № 5,627,052, Wen et al., J. Immunol. 17:887-892 (1987); Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843–7848 (1996)); микрокаплю в геле и проточную цитометрию (Powell et al., Biotechnol. 8:333-337 (1990); One Cell Systems, г. Кембридж, штат Массачусетс, США; Gray et al., J. Imm. Meth. 182:155-163 (1995); Kenny et al., Bio/Technol. 13:787–790

10 (1995)); отбор В-клеток (Steenbakkers et al., Molec. Biol. Reports 19:125–134 (1994); Jonak et al., Progress Biotech, Vol. 5, In Vitro Immunization in Hybridoma Technology, Borrebaeck, ed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Netherlands (1988)).

Кроме того, можно применять и хорошо известные специалистам в данной области способы конструирования или гуманизации нечеловеческих или человеческих

15 антител. По существу гуманизованное или модифицированное генной инженерией антитело имеет один или более аминокислотных остатков из источника, не относящегося к человеку, например, без ограничений, мыши, крысы, кролика, приматов (исключая человека) или других млекопитающих. Эти аминокислотные остатки нечеловеческого происхождения заменяют остатками, которые часто называют

20 «импортированными» остатками, поскольку их обычно берут из «импортированных» переменных, константных или других доменов известной человеческой последовательности.

Описание известных последовательностей Ig человека приведено, например, на веб-сайтах: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast;

25 www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php;

www.kabatdatabase.com/top.html; ftp.ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat; www.sciquest.com;

www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html;

www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html;

www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm;

30 www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html;

mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com;

pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html; www.appliedbiosystems.com;

www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody; www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html;

www.biodesign.com; www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org;

baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu;
 www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs;
 antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s;
 www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html;
 5 www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHNP.html;
 www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html;
 www.jerini.de; см. также Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S.
 Dept. Health (1983), каждый из которых полностью включен в настоящий документ
 путем ссылки.

10 Как известно специалистам в данной области, такие импортированные
 последовательности можно применять для снижения иммуногенности или для
 снижения, усиления или модификации связывания, аффинности, скорости ассоциации,
 скорости диссоциации, авидности, специфичности, периода полужизни или любой
 другой приемлемой характеристики. В целом остатки CDR напрямую и в очень
 15 значительной степени влияют на связывание с антигеном. Соответственно,
 сохраняются некоторые или все нечеловеческие или человеческие последовательности
 CDR, а нечеловеческие последовательности переменных и константных областей
 можно заменять человеческими или иными аминокислотами.

Антитела можно также необязательно гуманизировать или конструировать
 20 человеческие антитела с сохранением высокой аффинности к антигену и иных
 благоприятных биологических свойств. Для достижения этой цели гуманизированные
 (или человеческие) антитела можно необязательно получать в процессе анализа
 исходных последовательностей и различных концептуальных гуманизированных
 продуктов с помощью трехмерных моделей исходных и гуманизированных
 25 последовательностей. Трехмерные модели иммуноглобулина являются
 общедоступными и известными специалистам в данной области. Существуют
 компьютерные программы, демонстрирующие и отображающие вероятные трехмерные
 конформационные структуры выбранных потенциальных последовательностей
 иммуноглобулина. Исследование этих изображений позволяет анализировать
 30 вероятную роль остатков в функционировании иммуноглобулиновой
 последовательности кандидата, т. е. проводить анализ остатков, которые влияют на
 способность иммуноглобулина кандидата связывать свой антиген. Таким образом, из
 обобщающих типичных и импортированных последовательностей можно выбирать и
 комбинировать остатки каркасной области (FR) так, чтобы получить требуемую

характеристику антитела, например, повышенную аффинность к целевому (-ым) антигену (-ам).

Кроме того, человеческое специфическое антитело к IL-12/23p40 (или антитело к IL-23), применяемое в способе настоящего изобретения, может содержать каркас легкой цепи зародышевой линии человека. В конкретных вариантах осуществления последовательность легкой цепи зародышевой линии выбрана из последовательностей VK человека, включая без ограничений A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 и O8. В определенных вариантах осуществления этот каркас легкой цепи зародышевой линии человека выбран из V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 и V5-6.

В других вариантах осуществления человеческое специфическое антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23), применяемое в способе настоящего изобретения, может содержать каркас тяжелой цепи зародышевой линии человека. В конкретных вариантах осуществления этот каркас тяжелой цепи зародышевой линии человека выбран из VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 и VH7-81.

В конкретных вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи и/или вариабельная область тяжелой цепи содержит каркасную область или по меньшей мере участок каркасной области (например, содержащий 2 или 3 подобласти, такие как FR2 и FR3). В определенных вариантах осуществления по меньшей мере FRL1, FRL2, FRL3 или FRL4 является полностью человеческим. В других вариантах осуществления по меньшей мере FRH1, FRH2, FRH3 или FRH4 является полностью человеческим. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере FRL1, FRL2, FRL3 или FRL4 представляет собой последовательность зародышевой линии (например, зародышевой линии человека) или содержит типичные совпадающие последовательности человека для данной каркасной области (широкодоступные из источников известных последовательностей Ig человека, описанных выше). В других

вариантах осуществления по меньшей мере FRH1, FRH2, FRH3 или FRH4 представляет собой последовательность зародышевой линии (например, зародышевой линии человека) или содержит типичные совпадающие последовательности человека для данной каркасной области. В предпочтительных вариантах осуществления каркасная область представляет собой полностью человеческую каркасную область.

Гуманизацию или конструирование антител настоящего изобретения можно выполнять с помощью любого известного способа, такого как, без ограничений, способ, описанный в: Winter (Jones et al., Nature 321:522 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323 (1988); Verhoeven et al., Science 239:1534 (1988)), Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993); Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987), Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993), патентах США №: 5723323, 5976862, 5824514, 5817483, 5814476, 5763192, 5723323, 5,766886, 5714352, 6204023, 6180370, 5693762, 5530101, 5585089, 5225539; 4816567, PCT: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, причем каждый полностью включен в настоящий документ путем ссылки, включая приведенные в нем ссылки.

В определенных вариантах осуществления антитело содержит измененную (например, мутантную) область Fc. Например, в некоторых вариантах осуществления область Fc была изменена для ослабления или усиления эффекторных функций антитела. В некоторых вариантах осуществления область Fc представляет собой изотип, выбранный из IgM, IgA, IgG, IgE или другого изотипа. В альтернативном или дополнительном варианте осуществления можно использовать сочетание модификаций аминокислот с одной или более дополнительными модификациями аминокислот, которые изменяют связывание с C1q и/или функцию зависимой от комплемента цитотоксичности в области Fc молекулы, связывающей IL-23. Особый интерес может представлять такой начальный полипептид, который связывается с C1q и проявляет комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC). Полипептиды с исходной активностью связывания с C1q, необязательно дополнительно обладающие способностью опосредовать CDC, можно модифицировать так, что одна или обе этих активности усиливаются. Модификации аминокислот, которые приводят к изменению C1q и/или модифицируют его функцию комплементзависимой цитотоксичности, описаны, например, в публикации WO0042072, которая включена в настоящий документ путем ссылки.

Как описано выше, возможно конструировать область Fc человеческого специфического антитела к IL-12/23p40 (или к IL-23) настоящего изобретения с измененной эффекторной функцией, например, путем модификации связывания с C1q и/или связывания с FcγR и, таким образом, изменения активности комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC) и/или активности антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). «Эффекторные функции» отвечают за активацию или уменьшение биологической активности (например, у субъекта). Примеры эффекторных функций включают без ограничений: связывание с C1q; CDC; связывание с Fc-рецептором; ADCC; фагоцитоз; угнетение рецепторов клеточной поверхности (например, рецептора В-клеток; BCR) и т. д. Для таких эффекторных функций может потребоваться, чтобы область Fc была объединена со связывающим доменом (например, вариабельным доменом антитела), и можно их оценивать с помощью различных анализов (например, анализ связывания Fc, анализ ADCC, анализ CDC и т. д.).

Например, можно генерировать вариант области Fc человеческого антитела к IL-12/23p40 (или к IL-23) с улучшенным связыванием C1q и с улучшенным связыванием FcγRIII (например, обладающий и повышенной активностью ADCC, и повышенной активностью CDC). В альтернативном варианте осуществления, если требуется снизить или устранить эту эффекторную функцию, можно конструировать вариант области Fc со сниженной активностью CDC и/или со сниженной активностью ADCC. В других вариантах осуществления можно повышать только одну из этих активностей и необязательно также снижать другую активность (например, генерировать вариант области Fc с повышенной активностью ADCC, но со сниженной активностью CDC, и наоборот).

Мутации Fc можно также вводить в конструкции для изменения их взаимодействия с неонатальным рецептором Fc (FcRn) и улучшения их фармакокинетических свойств. Была описана коллекция вариантов Fc человека с улучшенным связыванием с FcRn (Shields et al., (2001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR, J. Biol. Chem. 276:6591-6604).

Другой тип аминокислотной замены служит для изменения модели гликозилирования области Fc человеческого специфического антитела к IL-12/23p40 (или к IL-23). Гликозилирование области Fc является, как правило, либо N-связанным,

либо О-связанным. N-связанное гликозилирование относится к присоединению углеводной группы к боковой цепи остатка аспарагина. О-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксиаминокислоте, чаще всего к серину или треонину, хотя также можно использовать 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин. Распознаваемые последовательности для ферментативного присоединения углеводного звена к пептидным последовательностям с боковой цепью аспарагина представляют собой аспарагин-Х-серин и аспарагин-Х-треонин, причем Х — любая аминокислота, за исключением пролина. Таким образом, наличие любой из этих пептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования.

Модель гликозилирования можно изменять, например, путем удаления одного или более сайтов гликозилирования, находящихся в полипептиде, и/или добавлением одного или более сайтов гликозилирования, которые отсутствуют в полипептиде. Добавление сайтов гликозилирования к области Fc человеческого специфического антитела к ИЛ-23 удобно проводить путем изменения аминокислотной последовательности так, что она содержит одну или более из описанных выше трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Иллюстративный вариант гликозилирования имеет замену аминокислотного остатка Asn 297 в тяжелой цепи. Изменение можно также проводить добавлением или заменой одного или более из остатков серина или треонина в последовательности исходного полипептида (для сайтов О-связанного гликозилирования). Кроме того, замена Asn 297 на Ala может приводить к удалению одного из сайтов гликозилирования.

В определенных вариантах осуществления человеческое специфическое антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23) настоящего изобретения экспрессируется в клетках, которые экспрессируют бета-(1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансферазу III (GnT III) так, что GnT III присоединяет GlcNAc к человеческому антителу к IL-12/23p40 (или к IL-23). Способы продукции антител таким путем представлены в WO/9954342, WO/03011878, патентной публикации 20030003097A1 и публикации Umana et al., Nature Biotechnology, 17: 176–180, Feb. 1999; каждая из которых конкретно полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Человеческое антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23) можно также необязательно генерировать путем иммунизации трансгенного животного (например, мыши, крысы, хомяка, примата, не относящегося к человеку и т. п.), способных продуцировать набор человеческих антител, как описано в настоящем документе и/или

как известно специалистам в данной области. Клетки, которые продуцируют человеческие антитела к IL-12/23p40 (или к IL-23), можно выделять из организма таких животных и иммортализовать с помощью подходящих способов, таких как описаны в настоящем документе.

5 Трансгенных мышей, которые могут продуцировать набор человеческих антител, связывающихся с человеческими антигенами, можно создавать известными способами (например, без ограничений, описанными в патентах США №: 5,770,428, 5,569,825, 5,545,806, 5,625,126, 5,625,825, 5,633,425, 5,661,016 и 5,789,650, выданных Lonberg et al.; Jakobovits et al. WO 98/50433, Jakobovits et al. WO 98/24893, Lonberg et al. 10 WO 98/24884, Lonberg et al. WO 97/13852, Lonberg et al. WO 94/25585, Kucherlapate et al. WO 96/34096, Kucherlapate et al. EP 0463 151 B1, Kucherlapate et al. EP 0710 719 A1, Surani et al. патент США № 5,545,807, Bruggemann et al. WO 90/04036, Bruggemann et al. EP 0438 474 B1, Lonberg et al. EP 0814 259 A2, Lonberg et al. GB 2 272 440 A, Lonberg et al. Nature 368: 856–859 (1994), Taylor et al., Int. Immunol. 6(4) 579–591 (1994), Green et al, 15 Nature Genetics 7:13–21 (1994), Mendez et al., Nature Genetics 15:146–156 (1997), Taylor et al., Nucleic Acids Research 20(23):6287–6295 (1992), Tuailon et al., Proc Natl Acad Sci USA 90(8):3720–3724 (1993), Lonberg et al., Int Rev Immunol 13(1):65–93 (1995), и Fishwald et al., Nat Biotechnol 14(7):845–851 (1996), каждый из которых полностью включен в настоящий документ путем ссылки). По существу такие мыши имеют по 20 меньшей мере одну содержащую трансген ДНК из по меньшей мере одного локуса человеческого иммуноглобулина, который функционально перестроен или который можно подвергать функциональной перестройке. Эндогенный локус иммуноглобулина у таких мышей можно разрушать или делетировать, чтобы таким образом лишить животное способности продуцировать антитела, кодируемые эндогенными генами.

25 Скрининг антител на специфичность связывания со сходными белками или фрагментами удобно проводить с использованием библиотек пептидного дисплея. Данный способ включает скрининг больших наборов пептидов для выявления отдельных пептидов, имеющих желательную функцию или структуру. Скрининг антител в библиотеках пептидного дисплея хорошо известен специалистам в данной 30 области. Длина отображаемых пептидных последовательностей может составлять от 3 до 5000 или более аминокислот, зачастую длина составляет 5–100 аминокислот и часто длина составляет от около 8 до 25 аминокислот. В дополнение к способам получения пептидных библиотек прямым химическим синтезом, было описано несколько способов с рекомбинантными ДНК. Один из таких способов предусматривает

отображение пептидной последовательности на поверхности бактериофага или клетки. Каждый бактериофаг или клетка содержит последовательность нуклеотидов, кодирующую конкретную отображаемую пептидную последовательность. Такие способы описаны в патентных публикациях РСТ № 91/17271, 91/18980, 91/19818 и 93/08278.

Другие системы для создания пептидных библиотек имеют аспекты как способов химического синтеза *in vitro*, так и рекомбинантных способов. См. патентные публикации РСТ № 92/05258, 92/14843 и 96/19256. См. также патенты США № 5,658,754; и 5,643,768. В продаже имеются библиотеки пептидных дисплеев, векторы и наборы для скрининга таких производителей, как Invitrogen (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и Cambridge antibody Technologies (гр. Кембриджшир, Великобритания). См., например, патенты США № 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, выданные Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, выданные Dyax, 5427908, 5580717, выданные Affymax; 5885793, выданный Cambridge antibody Technologies; 5750373, выданный Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, выданные Хома, Colligan, выше; Ausubel, упомянутое; или Sambrook, упомянутое, каждый из указанных патентов и публикаций полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, можно также получать с помощью по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23), с получением трансгенных животных или млекопитающих, таких как козы, коровы, лошади, овцы, кролики и т. п., которые продуцируют такие антитела в своем молоке. Таких животных можно создавать с помощью известных способов. См., например, без ограничений, патенты США № 5,827,690; 5,849,992; 4,873,316; 5,849,992; 5,994,616; 5,565,362; 5,304,489 и т. п., каждый из которых полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, можно дополнительно получать с использованием по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к IL-12/23p40 (или к IL-23), с получением трансгенных растений и культур клеток растений (например, без ограничений, табака и маиса), которые продуцируют такие антитела, их определенные участки или варианты в органах растений или в клеточных культурах из них. В качестве не имеющего ограничительного характера примера трансгенные листья табака, экспрессирующие

рекомбинантные белки, успешно использовали для получения больших количеств рекомбинантных белков, например, с использованием индуцируемого промотора. См., например, Cramer et al., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 240: 95–118 (1999) и приведенные в этой публикации ссылки. Кроме того, трансгенный маис использовали для экспрессии белков млекопитающих на уровне промышленного производства, причем их биологическая активность была эквивалентна активности белков, которые продуцировали в других системах рекомбинации или очищали из природных источников. См., например, Hood et al., *Adv. Exp. Med. Biol.* 464: 127-147 (1999) и приведенные в этой публикации ссылки. Антитела, включая и фрагменты антител, такие как одноцепочечные антитела (scFv), также продуцировали в больших количествах из семян трансгенных растений, в том числе из семян табака и клубней картофеля. См., например, Conrad et al., *Plant Mol. Biol.* 38: 101-109 (1998) и приведенные в этой публикации ссылки. Таким образом, антитела настоящего изобретения можно также продуцировать с использованием трансгенных растений в соответствии с известными способами. См. также, например, Fischer et al., *Biotechnol. Appl. Biochem.* 30:99–108 (Oct., 1999), Ma et al., *Trends Biotechnol.* 13:522-7 (1995); Ma et al., *Plant Physiol.* 109:341-6 (1995); Whitelam et al., *Biochem. Soc. трансп.* 22:940-944 (1994); и приведенные в этих публикациях ссылки. Каждый из вышеуказанных источников полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе изобретения, могут связываться с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 в широком диапазоне аффинности (KD). В предпочтительном варианте осуществления mAb человека может необязательно связываться с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 с высокой аффинностью. К примеру, mAb человека может связываться с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 с показателем KD, равным или меньшим чем около 10^{-7} M, например, без ограничений, $0,1-9,9$ (или в любом диапазоне, или с любым значением в нем) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или в любом диапазоне, или с любым значением в нем.

Аффинность или авидность антитела для антигена можно определять экспериментально любым приемлемым способом (см., например, Berzofsky, et al., "Antibody-Antigen Interactions", In *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984); Kubly, Janis *Immunology*, W. H. Freeman and Company: New York, NY (1992); а также способами, описанными в настоящем документе). Измеренная аффинность конкретного взаимодействия антитело-антиген может изменяться в зависимости от измерения в разных условиях (например, концентрации солей, pH).

Таким образом, измерения аффинности и других параметров связывания антигена (например, KD, Ka, Kd) предпочтительно выполнять в стандартизованных растворах антитела и антигена, и в стандартизованном буфере, таком как буфер, описанный в настоящем документе.

5 Векторы и клетки-хозяева

Настоящее изобретение также относится к векторам, которые включают выделенные молекулы нуклеиновых кислот, клеткам-хозяевам, которые получены методами генной инженерии с рекомбинантными векторами, и к получению по меньшей мере одного антитела к IL-12/IL-23p40 с помощью рекомбинантных методов, 10 которые хорошо известны в данной области. См., например, Sambrook et al., выше; Ausubel, et al., выше; каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Полинуклеотиды можно необязательно соединять с вектором, содержащим селективный маркер для размножения в организме-хозяине. Как правило, плазмидный 15 вектор вводят в осадок, такой как осадок фосфата кальция, или в комплекс с заряженным липидом. Если в качестве вектора используют вирус, его можно упаковывать in vitro с помощью приемлемой упаковочной клеточной линии и впоследствии вводить внутрь клеток-хозяев.

Вставку ДНК необходимо функционально связывать с пригодным 20 промотором. Экспрессионные конструкторы дополнительно содержат сайты для инициации и терминации транскрипции, а в транскрибируемой области — сайт связывания рибосомы для трансляции. Кодировующий участок зрелых транскриптов с экспрессией конструкторами предпочтительно содержит иницирующий трансляцию в начале и терминирующий кодон (например, UAA, UGA или UAG), надлежащим 25 образом расположенный в конце транслируемой мРНК, причем для экспрессии клеток млекопитающих или эукариот предпочтительны UAA и UAG.

Экспрессионные векторы предпочтительно, но необязательно включают по меньшей мере один селективный маркер. Такие маркеры включают, например, без ограничений, гены устойчивости к метотрексату (MTX), дигидрофолатредуктазе 30 (DHFR, патенты США № 4,399,216; 4,634,665; 4,656,134; 4,956,288; 5,149,636; 5,179,017, ампициллину, неомицину (G418), микофеноловой кислоте или глутаминсинтетазе (GS) (патенты США № 5,122,464; 5,770,359; 5,827,739) для культуры эукариотических клеток и гены устойчивости к тетрациклину или ампициллину для культивирования в E. coli и других бактериях или прокариотах

(вышеуказанные патенты полностью включены в настоящий документ путем ссылки).

Пригодные культуральные среды и условия для вышеуказанных клеток-хозяев известны в данной области. Приемлемые векторы, разумеется, известны специалистам в данной области. Введение векторного конструкта в клетку-хозяина можно
 5 осуществлять путем трансфекции посредством фосфата кальция, DEAE-декстрана, катионных липидов, электропорации, трансдукции, инфекции или других известных способов. Такие способы описаны в данной области, например, в Sambrook выше, главы 1–4 и 16–18; Ausubel выше, главы 1, 9, 13, 15, 16.

По меньшей мере одно антитело, применяемое в способе настоящего
 10 изобретения, можно экспрессировать в модифицированной форме, такой как гибридный белок, и оно может включать не только сигналы секреции, но также и дополнительные гетерологичные функциональные области. Например, к N-концу антитела можно добавлять область дополнительных аминокислот, особенно заряженные аминокислоты, для повышения стабильности и персистенции антитела в
 15 клетке-хозяине, а также в ходе очистки или в ходе последующих манипуляций и хранения. Кроме того, к антителу настоящего изобретения для упрощения очистки можно добавлять пептидные звенья. Такие области можно удалять перед получением антитела или по меньшей мере одного его фрагмента. Такие способы описаны в многочисленных стандартных лабораторных руководствах, например, Sambrook,
 20 упомянутое, главы 17.29–17.42 и 18.1–18.74; Ausubel, упомянутое, главы 16, 17 и 18.

Специалисты в данной области знают множество экспрессирующих систем, доступных для экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей белок, применяемый в способе настоящего изобретения. В альтернативном варианте осуществления нуклеиновые кислоты можно экспрессировать в клетке-хозяине путем запуска (путем
 25 процедуры) в клетке-хозяине, которая содержит эндогенную ДНК, кодирующую антитело. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области, например, описаны в патентах США № 5,580,734, 5,641,670, 5,733,746 и 5,733,761, полностью включенных в настоящий документ путем ссылки.

Примером клеточных культур, используемых для получения антител, их
 30 определенных участков или вариантов, являются клетки млекопитающих. Системы клеток млекопитающих часто используют в виде монослоев клеток, однако можно также использовать суспензии клеток млекопитающих или биореакторы. В данной области разработано несколько приемлемых линий клеток-хозяев, способных экспрессировать интактные гликозилированные белки, в частности линии клеток COS-

1 (например, ATCC CRL 1650), COS-7 (например, ATCC CRL-1651), HEK293, BHK21 (например, ATCC CRL-10), CHO (например, ATCC CRL 1610) и BSC-1 (например, ATCC CRL-26), клетки Cos-7, клетки CHO, клетки her G2, клетки P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, 293, клетки HeLa и т. п., например, производства Американской коллекции

5 типовых культур, г. Манассас, штат Вирджиния, США (www.atcc.org).

Предпочтительные клетки-хозяева включают клетки лимфоидного происхождения, такие как миеломные и лимфомные клетки. Более предпочтительны клетки-хозяева P3X63Ag8.653 (каталожный номер ATCC CRL-1580) и клетки SP2/0-Ag14 (каталожный номер ATCC CRL-1851). В особенно предпочтительном варианте осуществления

10 рекомбинантная клетка представляет собой клетку линий P3X63Ab8.653 или SP2/0-Ag14.

Экспрессионные векторы для таких клеток могут включать одну или более из следующих последовательностей для контроля экспрессии, таких как, без ограничений, точка начала репликации; промотор (например, поздние или ранние промоторы SV40, промотор CMV (патенты США № 5,168,062; 5,385,839), промотор HSV tk, промотор

15 pgk (фосфоглицераткиназа), промотор EF-1-альфа (патент США № 5,266,491), по меньшей мере один промотор человеческого иммуноглобулина; энхансер и/или информационные сайты для процессинга, такие как сайты связывания рибосом, сайты сплайсинга РНК, сайты полиаденилирования (например, сайт присоединения поли-А

20 большого T-Ag SV40) и последовательности терминаторов транскрипции. См., например, Ausubel et al., упомянутое; Sambrook et al., упомянутое. Для продукции нуклеиновых кислот или белков настоящего изобретения используют и другие известные и/или поставляемые клетки, например по каталогу «Американская

25 коллекция типовых культур клеточных линий и гибридом» (www.atcc.org), либо из других известных или коммерческих источников.

В случае использования эукариотических клеток-хозяев в вектор обычно встраивают последовательности полиаденилирования или терминации транскрипции. Например, в качестве последовательности терминации можно использовать последовательность полиаденилирования из гена бычьего гормона роста. Возможно

30 также добавление последовательностей для точного сплайсинга транскрипта. Примером последовательности сплайсинга служит интрон VP1 из SV40 (Sprague, et al., J. Virol. 45:773-781 (1983)). Кроме того, в вектор можно добавлять последовательности генов для контроля репликации в клетке-хозяине, известные в данной области.

Очистка антитела

Антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 можно выделять из рекомбинантных клеточных культур и очищать хорошо известными способами, включая, без ограничений, очистку с помощью белка А, осаждение сульфатом аммония или этанолом, экстракцию кислотой, анионо- или катионообменную хроматографию, хроматографию на фосфоцеллюлозе, гидрофобную хроматографию, аффинную хроматографию, хроматографию на гидроксипатите и хроматографию на лектине. Для очистки можно также использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). См., например, Colligan, Current Protocols in Immunology, или Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997–2001), например, главы 1, 4, 6, 8, 9, 10, причем каждая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, включают очищенные естественным путем продукты, продукты химического синтеза и продукты, получаемые при помощи рекомбинантных технологий из эукариотических клеток-хозяев, включая, например, клетки дрожжей, высших растений, насекомых и млекопитающих. В зависимости от хозяина, используемого в способе рекомбинантной продукции, антитело может быть гликозилированным или может быть негликозилированным, причем гликозилированное антитело является предпочтительным. Такие способы описаны в многочисленных стандартных лабораторных руководствах, например Sambrook, выше, разделы 17.37–17.42; Ausubel, выше, главы 10, 12, 13, 16, 18 и 20, Colligan, Protein Science, выше, главы 12–14, все публикации полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23

Антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 согласно настоящему изобретению включает любой белок или пептид, содержащий молекулу, которая содержит по меньшей мере участок молекулы иммуноглобулина, такой как, без ограничений, по меньшей мере один связывающий лиганд участок (LBP), такой как, без ограничений, определяющая комплементарность область (CDR) тяжелой или легкой цепи, или ее связывающий лиганд участок, вариабельный участок тяжелой или легкой цепи, каркасную область (например, FR1, FR2, FR3, FR4 или их фрагмент, дополнительно необязательно содержащие по меньшей мере одну замену, вставку или делецию), константную область тяжелой или легкой цепи (например, содержащую по меньшей мере один CH1, шарнир 1, шарнир 2, шарнир 3, шарнир 4, CH2 или CH3, или их фрагмент, дополнительно необязательно содержащие по меньшей мере одну замену, вставку или делецию), или любой их участок, который можно встроить в антитело.

Антитело может включать антитела любого млекопитающего, такого как, без ограничений, человек, мышь, кролик, крыса, грызун, примат, или любую их комбинацию и т. п. или может быть получено из них.

Человеческое антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 и, таким образом, частично или значительно нейтрализует по меньшей мере один вид биологической активности этого белка.

Антитело, или его определенный участок, или вариант, которое частично или предпочтительно нейтрализует по меньшей мере одну биологическую активность по меньшей мере одного белка или фрагмента IL-12/IL-23p40 или IL-23, может связывать белок или фрагмент и, таким образом, ингибировать активности, опосредуемые связыванием IL-12/IL-23p40 или IL-23 с рецептором к IL-12 и/или IL-23, или с другими зависимыми от IL-12/IL-23p40 или IL-23 или опосредуемыми им механизмами. В

контексте настоящего документа термин «нейтрализующее антитело» относится к антителу, которое может ингибировать зависимость от IL-12/IL-23p40 или от IL-23

активность на около 20–120%, предпочтительно по меньшей мере на около 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% или более, в зависимости от метода анализа. Способность антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23

ингибировать зависимость от IL-12/IL-23p40 или IL-23 активность предпочтительно оценивают с помощью по меньшей мере одного приемлемого метода анализа белка IL-

12/IL-23p40 или IL-23 или его рецептора, как описано в настоящем документе и/или как известно специалистам в данной области. Человеческое антитело может представлять собой антитело любого класса (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD и т. п.) или изотипа и может содержать легкую цепь каппа или лямбда. В одном варианте осуществления

человеческое антитело содержит тяжелую цепь или определенный фрагмент IgG, например, по меньшей мере один из изотипов IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 (например, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$). Антитела этого типа можно получать с использованием трансгенной мыши или другого трансгенного не относящегося к человеку млекопитающего, содержащего

трансгены по меньшей мере одной человеческой легкой цепи (например, IgG, IgA и IgM), как описано в настоящем документе и/или как известно специалистам в данной области. В другом варианте осуществления человеческое антитело к IL-23 содержит

тяжелую цепь IgG1 и легкую цепь IgG1.

Антитело связывается с по меньшей мере одним определенным эпитопом, специфичным по меньшей мере к одному белку IL-12/IL-23p40 или IL-23, его субъединице, фрагменту, участку или любой их комбинации. По меньшей мере один

эпитоп может содержать по меньшей мере одну область связывания с антителом, которая содержит по меньшей мере один участок белка, причем данный эпитоп предпочтительно содержит по меньшей мере один внеклеточный, растворимый, гидрофильный, внешний или цитоплазматический участок белка.

5 По существу человеческое антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит антигенсвязывающую область, которая содержит по меньшей мере одну определяющую комплементарность область (CDR1, CDR2 и CDR3) человека или вариант по меньшей мере одной варибельной области тяжелой цепи и по меньшей мере одной определяющей комплементарность области человека (CDR1, CDR2 и 10 CDR3) или вариант по меньшей мере одной варибельной области легкой цепи. Последовательности CDR можно получать из последовательностей зародышевой линии человека, или они могут точно соответствовать последовательностям зародышевой линии. Например, можно использовать CDR из синтетической библиотеки, полученной из исходных не относящихся к человеку CDR. Эти CDR могут быть образованы путем 15 встраивания консервативных замен из исходной нечеловеческой последовательности. В другом конкретном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий участок или вариант может иметь антигенсвязывающую область, которая содержит по меньшей мере участок по меньшей мере одной CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и/или CDR3), имеющую аминокислотную последовательность, соответствующую CDR 20 1, 2 и/или 3.

Такие антитела можно получать путем химического связывания различных участков (например, CDR, каркасной области) антитела с помощью обычных способов получения и экспрессии молекулы (т. е. одной или более) нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело, с помощью обычных способов технологии 25 рекомбинантных ДНК или с помощью другого приемлемого способа.

В одном варианте осуществления антитело к IL-12/23p40, используемое в изобретении, представляет собой моноклональное антитело, предпочтительно человеческое mAb, содержащее определяющие комплементарность области тяжелой цепи (CDR) HCDR1, HCDR2 и HCDR3 SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно; и CDR 30 легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3 SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

Специфическое антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 может содержать по меньшей мере одну из варибельных областей тяжелой или легкой цепи, имеющую определенную аминокислотную последовательность. Например, в предпочтительном варианте осуществления антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 содержит антитело к IL-

12/IL-23p40, имеющее вариабельную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO:7, и

5 вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO:8.

10 Специфическое антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 может также содержать по меньшей мере одну из тяжелой или легкой цепи, имеющей определенную аминокислотную последовательность. В другом варианте осуществления антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 содержит антитело к IL-12/IL-23p40, имеющее тяжелую цепь, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 15 95%, и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и вариабельную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 11.

20 Предпочтительно антитело к IL-12/23p40 представляет собой устекинумаб (Stelara®), содержащий тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. Другие примеры антител к IL12/23p40, используемых в изобретении, включают, без ограничений, бриакинумаб (ABT-874, Abbott) и другие антитела, 25 описанные в патентах США № 6,914,128, 7,247,711, 7700739, полное содержание которых включено в настоящий документ путем ссылки).

Изобретение также относится к антителам, антигенсвязывающим фрагментам, цепям иммуноглобулина и областям CDR, содержащим аминокислоты в последовательности, по существу совпадающей с аминокислотной 30 последовательностью антитела, описанной в настоящем документе. Такие антитела или антигенсвязывающие фрагменты и антитела, содержащие такие цепи или области CDR, могут предпочтительно связываться с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 с высокой аффинностью (например, с K_D около 10^{-9} М или менее). Аминокислотные последовательности, по существу совпадающие с последовательностями, описанными в

настоящем документе, включают последовательности, содержащие консервативные аминокислотные замены, а также делеции и/или вставки аминокислот. Консервативной аминокислотной заменой называется замена первой аминокислоты на вторую аминокислоту, физические и/или химические свойства которой (например, заряд, структура, полярность, гидрофобность/гидрофильность) сходны со свойствами первой аминокислоты. Консервативные замены включают без ограничений замену одной аминокислоты на другую в пределах следующих групп: лизин (K), аргинин (R) и гистидин (H); аспартат (D) и глутамат (E); аспарагин (N), глутамин (Q), серин (S), треонин (T), тирозин (Y), K, R, H, D и E; аланин (A), валин (V), лейцин (L), изолейцин (I), пролин (P), фенилаланин (F), триптофан (W), метионин (M), цистеин (C) и глицин (G); F, W и Y; C, S и T.

Антитела, которые связываются с человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 и которые содержат определенную переменную область тяжелой или легкой цепи, можно получать приемлемыми методами, такими как фаговый дисплей (Katsube, Y., et al., Int J Mol. Med., 1(5): 863–868 (1998)), или методами, в которых используют трансгенных животных, известными специалистам в данной области и/или описанными в настоящем документе. Например, трансгенную мышь, содержащую функционально перестроенный трансген тяжелой цепи человеческого иммуноглобулина и трансген, содержащий ДНК из локуса легкой цепи человеческого иммуноглобулина, который можно подвергать функциональной перестройке, можно иммунизировать человеческим IL-12/IL-23p40 или IL-23 или его фрагментом для индуцирования продукции антител. При желании можно выделять клетки, продуцирующие антитела, и можно получать гибридомы или другие иммортализованные клетки, продуцирующие антитела, как описано в настоящем документе и/или известно специалистам в данной области. В альтернативном варианте осуществления антитело, определенный участок или вариант можно экспрессировать в приемлемой клетке-хозяине с помощью кодирующей нуклеиновой кислоты или ее участка.

Антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, применяемое в способе настоящего изобретения, может включать одну или более аминокислотных замен, делеций или добавлений вследствие естественных мутаций либо действий человека, описанных в настоящем документе.

Число аминокислотных замен, которое может произвести квалифицированный специалист, зависит от многих факторов, включая описанные выше. Говоря по существу, количество аминокислотных замен, вставок или делеций

для любого данного антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, фрагмента или варианта будет составлять не более 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, например 1–30, или любой диапазон, или значение в нем, как указано в настоящем документе.

5 Специалисты в данной области могут идентифицировать аминокислоты в специфическом антителе к IL-12/IL-23p40 или IL-23, которые необходимы для его функции, известными способами, такими как сайт-направленный мутагенез или сканирующий аланином мутагенез (например, Ausubel, см. выше главы 8, 15; Cunningham and Wells, Science 244:1081–1085 (1989)). Последняя процедура
10 предполагает добавление точечных мутаций аланина в каждом остатке в молекуле. Полученные мутантные молекулы впоследствии испытывают на биологическую активность, такую как, без ограничений, по меньшей мере одну активность по нейтрализации IL-12/IL-23p40 или IL-23. Критичные для связывания с антителом сайты можно также идентифицировать путем анализа структуры, например путем
15 кристаллизации, ядерного магнитного резонанса или фотоаффинного мечения (Smith, et al., J. Mol. Biol. 224:899–904 (1992) и de Vos, et al., Science 255:306–312 (1992)).

Антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23 могут включать, без ограничений, по меньшей мере один участок, последовательность или комбинацию, выбранные из от 5 до всех последовательных аминокислот из по меньшей мере одной из
20 последовательностей SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 или 11.

Антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23 или установленные участки или варианты могут включать, без ограничений, по меньшей мере один участок, последовательность или комбинацию, выбранные из по меньшей мере 3–5 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO; 5–17
25 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO, 5–10 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO, 5–11 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO, 5–7 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO; 5–9 последовательно расположенных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO.

30 Антитело к IL-12/IL-23p40 или IL-23 может дополнительно необязательно содержать полипептид из по меньшей мере одной из 70–100% из числа 5, 17, 10, 11, 7, 9, 119, 108, 449 или 214 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность цепи иммуноглобулина или ее участок (например, вариабельная область, CDR) имеет

идентичность около 70–100% (например, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или любой диапазон, или значение в нем) с аминокислотной последовательностью соответствующей цепи по меньшей мере одной из последовательностей SEQ ID NO, указанных выше. Например, аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи можно сравнивать с последовательностью с указанными выше SEQ ID NO, или аминокислотную последовательность CDR3 тяжелой цепи можно сравнивать с указанными выше SEQ ID NO. 70–100% идентичности аминокислот (например, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или любой интервал, или значение в нем) предпочтительно определяют с помощью приемлемого компьютерного алгоритма, известного специалистам в данной области.

«Идентичностью», как известно специалистам в данной области, называется соотношение между двумя или более полипептидными последовательностями, или двумя или более полинуклеотидными последовательностями, определяемое путем сравнения этих последовательностей. В данной области «идентичность» также означает степень родства последовательностей между полипептидными или полинуклеотидными последовательностями, как определено по сопоставлению цепочек таких последовательностей. «Идентичность» и «подобие» можно легко подсчитать известными способами, включая, без ограничений, описанные в Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; и Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; и Carillo, H., and Lipman, D., Siam J. Applied Math., 48:1073 (1988). Кроме того, выраженную в процентах идентичность можно получать на основании сопоставлений последовательностей аминокислот и нуклеотидов, генерированных с заданными по умолчанию настройками компонента AlignX в пакете программ Vector NTI Suite 8.0 (Informax, г. Фредерик, штат Мэриленд, США).

Предпочтительные способы определения идентичности предназначены для создания наилучшего соответствия между тестируемыми последовательностями. Способы определения идентичности и подобия систематизированы в общедоступных компьютерных программах. Предпочтительные компьютерные программные способы определения идентичности и подобия между двумя последовательностями включают,

без ограничений, пакет программ GCG (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12(1): 387 (1984)), BLASTP, BLASTN и FASTA (Atschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215:403-410 (1990)). Программа BLAST X общедоступна от NCBI и других источников (BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBINLM NIH Bethesda, Md. 20894: Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403–410 (1990)). Для определения идентичности можно также использовать хорошо известный алгоритм Смита — Ватермана.

Примеры последовательностей вариабельных областей тяжелой и легкой цепей и их участков представлены в вышеуказанных SEQ ID NO. Антитела настоящего изобретения или их конкретные варианты могут содержать любое количество смежных аминокислотных остатков из антитела настоящего изобретения, причем это число выбрано из группы целых чисел в интервале 10–100% от числа последовательных остатков в антителе к IL-12/IL-23p40 или к IL-23. Длина данной подпоследовательности последовательных аминокислот необязательно составляет по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250 или более аминокислот, или любой интервал, или значение в нем. Кроме того, количество таких подпоследовательностей может представлять собой любое целое число, выбранное из группы, состоящей из 1–20, например по меньшей мере 2, 3, 4 или 5.

Согласно определению специалистов в данной области настоящее изобретение включает по меньшей мере одно биологически активное антитело настоящего изобретения. Биологически активные антитела обладают удельной активностью, составляющей по меньшей мере 20%, 30% или 40%, и предпочтительно по меньшей мере 50%, 60% или 70%, и наиболее предпочтительно по меньшей мере 80%, 90% или 95–100% или более (включая без ограничений вплоть до 10-кратного увеличения удельной активности) от активности нативного (несинтетического), эндогенного или родственного ему и известного антитела. Способы качественного и количественного анализа ферментативной активности и субстратной специфичности хорошо известны специалистам в данной области.

В другом аспекте изобретение относится к человеческим антителам и антигенсвязывающим фрагментам, как описано в настоящем документе, которые модифицируют путем ковалентного присоединения органической функциональной группы. Такая модификация позволяет создать антитело или антигенсвязывающий фрагмент с улучшенными фармакокинетическими свойствами (например, увеличенным периодом полужизни *in vivo* в сыворотке). В качестве органической функциональной

группы можно использовать линейную или разветвленную гидрофильную полимерную группу, группу жирной кислоты или группу сложного эфира жирной кислоты. В конкретных вариантах осуществления гидрофильная полимерная группа может иметь молекулярную массу от около 800 до около 120 000 дальтон и представлять собой полиалкангликоль (например, полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленгликоль (PPG)), углеводный полимер, аминокислотный полимер или поливинилпирролидон, а группа жирной кислоты или группа сложного эфира жирной кислоты может содержать от около восьми до около сорока атомов углерода.

Модифицированные антитела и антигенсвязывающие фрагменты могут содержать одну или более органических звеньев, которые имеют прямую или непрямую ковалентную связь с антителом. Каждая органическая функциональная группа, связанная с антителом или с антигенсвязывающим фрагментом изобретения, может независимо представлять собой гидрофильную полимерную группу, группу жирной кислоты или группу сложного эфира жирной кислоты. В контексте настоящего документа термин «жирная кислота» охватывает одноосновные и двухосновные карбоновые кислоты. В контексте настоящего документа термин «гидрофильная полимерная группа» обозначает органический полимер, обладающий лучшей растворимостью в воде, чем в октане. Например, полилизин лучше растворяется в воде, чем в октане. Таким образом, антитело, модифицированное путем ковалентного присоединения полилизина, включено в изобретение. Гидрофильные полимеры, приемлемые для модификации антител изобретения, могут быть линейными или разветвленными, и включают, например, полиалкангликоли (например, PEG, монометоксиполиэтиленгликоль (mPEG), PPG и т. п.), углеводы (например, декстран, целлюлозу, олигосахариды, полисахариды и т. п.), полимеры гидрофильных аминокислот (например, полилизин, полиаргинин, полиаспартат и т. п.), оксиды полиалканов (например, полиэтиленоксид, полипропиленоксид и т. п.) и поливинилпирролидон. Гидрофильный полимер, модифицирующий антитело изобретения, предпочтительно имеет молекулярную массу от около 800 до около 150 000 дальтон, как отдельный фрагмент молекулы. Например, может быть использован ПЭГ5000 и ПЭГ20 000, где нижний индекс означает среднюю молекулярную массу полимера в дальтонах. Гидрофильная полимерная группа может иметь от одного до около шести заместителей — групп алкила, жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты. Гидрофильные полимеры с замещающей группой жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты можно получать с применением

приемлемых способов. Например, полимер, содержащий аминогруппу, может быть связан с карбоксилатом жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты, а активированный карбоксилат (например, активированный N,N-карбонилдиимидазолом) на жирной кислоте или сложном эфире жирной кислоты может быть связан с гидроксильной группой полимера.

Жирные кислоты и сложные эфиры жирных кислот, приемлемые для модификации антител изобретения, могут быть насыщенными или могут содержать одну или более ненасыщенных связей. Жирные кислоты, приемлемые для модификации антител изобретения, включают, например, н-додеканоат (C12, лаурат), н-тетрадеканоат (C14, мирилат), н-октадеканоат (C18, стеарат), н-эйкозаноат (C20, арахидат), н-докозаноат (C22, бегенат), н-триаконтаноат (C30), н-тетрааконтаноат (C40), цис- Δ^9 -октадеканоат (C18, олеат), полностью цис- $\Delta^{5,8,11,14}$ -эйкозатетраеноат (C20, арахидонат), октандикарбоновую кислоту, тетрадекандикарбоновую кислоту, октадекандикарбоновую кислоту, докозандикарбоновую кислоту и т. п. Приемлемые сложные эфиры жирных кислот включают сложные моноэфиры дикарбоновых кислот, содержащие линейную или разветвленную группу низшего алкила. Группа низшего алкила может содержать от одного до около двенадцати, предпочтительно от одного до около шести атомов углерода.

Модифицированные человеческие антитела и антигенсвязывающие фрагменты можно получать с помощью приемлемого способа, например путем реакции с одним или более модифицирующими агентами. В контексте настоящего документа термин «модифицирующий агент» относится к приемлемой органической группе (например, гидрофильному полимеру, жирной кислоте, сложному эфиру жирной кислоты), которая содержит активирующую группу. «Активирующая группа» означает химический фрагмент или функциональную группу, которые при подходящих условиях могут вступать в реакцию со второй химической группой и таким образом образовывать ковалентную связь между модифицирующим агентом и второй химической группой. Например, к реагирующим с амином активирующим группам относятся электрофильные группы, такие как тозилат, мезилат, галоген (хлор, бром, фтор, йод), сложные эфиры N-гидроксисукцинимидила (NHS) и т. п. Активирующие группы, способные реагировать с тиолами, включают, например, малеимид, йодацетил, акрилолил, дисульфиды пиридила, тиол 5-тиол-2-нитробензойной кислоты (TNB-тиол) и т. п. Функциональная группа альдегида может быть связана с амин- или гидразид-содержащими молекулами, а группа азиды может реагировать с трехвалентной

фосфорной группой с образованием фосфорамидатных или фосфоримидных связей.

Приемлемые методы введения активирующих групп в молекулы известны специалистам в данной области (см., например, Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)). Активирующая группа может быть

5 связана с органической группой (например, гидрофильным полимером, жирной кислотой, сложным эфиром жирной кислоты) прямо или через линкерную функциональную группу, например двухвалентную группу C1–C12, в которой один или более атомов углерода могут быть замещены гетероатомом, таким как кислород, азот или сера. Приемлемые линкерные фрагменты включают, например,

10 тетраэтиленгликоль, $-(CH_2)_3-$, $-NH-(CH_2)_6-NH-$, $-(CH_2)_2-NH-$ и $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-NH-$. Модифицирующие агенты, которые содержат линкерную функциональную группу, можно получать, например, путем реакции моно-Вос-алкилдиамина (например, моно-Вос-этилендиамина, моно-Вос-диаминогексана) с жирной кислотой в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида

15 (EDC) с образованием амидной связи между свободным амином и карбоксилатом жирной кислоты. Защитную группу Вос можно удалять из продукта путем обработки трифторуксусной кислотой (TFA) с открытием первичного амина, который может быть связан с другим карбоксилатом, как описано выше, или он может вступать в реакцию с малеиновым ангидридом с замыканием полученного продукта в цикл и получением

20 активированного малеимидного производного жирной кислоты (см., например, Thompson, et al., WO 92/16221, содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки).

Модифицированные антитела можно получать путем реакции человеческого антитела или антигенсвязывающего фрагмента с модифицирующим агентом.

25 Например, органические функциональные группы могут быть связаны с антителом неспецифично к сайту с помощью реагирующего с амином модифицирующего агента, например сложного эфира NHS и PEG. Модифицированные человеческие антитела или антигенсвязывающие фрагменты можно также получать путем восстановления дисульфидных связей (например, внутрицепочечных дисульфидных связей) антитела

30 или антигенсвязывающего фрагмента. Восстановленное антитело или антигенсвязывающий фрагмент может впоследствии взаимодействовать с реагирующим с тиолом модифицирующим агентом с получением модифицированного антитела изобретения. Модифицированные человеческие антитела и антигенсвязывающие фрагменты, содержащие органическую функциональную группу,

которая связана с определенными участками антитела настоящего изобретения, можно получать с помощью приемлемых методов, таких как обратный протеолиз (Fisch et al., Bioconjugate Chem., 3:147–153 (1992); Werlen et al., Bioconjugate Chem., 5:411–417 (1994); Kumaran et al., Protein Sci. 6(10):2233–2241 (1997); Itoh et al., Bioorg. Chem., 24(1): 59–68 (1996); Capellas et al., Biotechnol. Bioeng., 56(4):456–463 (1997)), а также методов, описанных в Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996).

В способе настоящего изобретения также применяют композицию антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, содержащую по меньшей мере одно, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или более антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, как описано в настоящем документе и/или известно специалистам в данной области, представленных в виде не встречающейся в природе композиции, смеси или формы. Такие композиции представляют собой композиции неприродного происхождения, содержащие по меньшей мере один или два полноразмерных, имеющих С- и/или N-концевую делецию варианта, домена, фрагмента или определенных варианта аминокислотной последовательности антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23, выбранной из группы, состоящей из 70–100% последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO, или определенных их фрагментов, доменов или вариантов. Предпочтительные композиции антител к IL-12/IL-23p40 или IL-23 включают по меньшей мере один или два полноразмерных фрагмента, домена или варианта, таких как по меньшей мере один содержащий CDR или LBP участок последовательности антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23, описанного в настоящем документе, например, 70–100% последовательностей с указанными выше SEQ ID NO, или их определенных фрагментов, доменов или вариантов. Предпочтительные композиции дополнительно содержат, например, 40–99% по меньшей мере одной из 70–100% последовательностей с указанными выше SEQ ID NO и т. д. или их определенных фрагментов, доменов или вариантов. Процентные доли такой композиции определяют по массе, объему, концентрации, молярности или моляльности в жидких или сухих растворах, смесях, суспензиях, эмульсиях, частицах, порошке или коллоидах, как известно специалистам в данной области или описано в настоящем документе.

Композиции антител, содержащие дополнительные терапевтически активные вещества

Композиции антител, применяемые в способе изобретения, могут необязательно дополнительно содержать эффективное количество по меньшей мере одного соединения или белка, выбранного из по меньшей мере одного лекарственного средства против инфекции, лекарственного средства для сердечно-сосудистой системы (ССС), лекарственного средства для центральной нервной системы (ЦНС), лекарственного средства для автономной нервной системы (АНС), лекарственного средства для дыхательного тракта, лекарственного средства для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гормонального лекарственного средства, лекарственного средства для баланса жидкости или электролитов, гематологического лекарственного средства, противоопухолевого лекарственного средства, иммуномодулирующего лекарственного средства, лекарственного средства для глаз, ушей или носа, лекарственного средства для местного применения, питательного лекарственного средства и т. п. Такие лекарственные средства хорошо известны специалистам в данной области, включая составы, показания, дозы и введение для каждого представленного в настоящем описании лекарственного средства (см., например, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, каждая из публикаций полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

Примером лекарственных средств, которые можно комбинировать с антителами для способа настоящего изобретения, является противомикробное лекарственное средство, которое может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амбицидов, или по меньшей мере одного из противопаразитарных, противогельминтных, противогрибковых, противомаларийных, противотуберкулезных средств, или по меньшей мере одного из противомикробных средств, аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, сульфонамидов, фторхинолонов, противовирусных, макролидных противомикробных средств и прочих противомикробных средств. Гормональное лекарственное средство может быть по меньшей мере одним, выбранным из кортикостероидов, андрогенов, или по меньшей мере одним из анаболических стероидов, эстрогенов, или по меньшей мере одним прогестином, гонадотропином, антидиабетическим лекарственным средством, или по меньшей мере одним из глюкагона, тиреоидного гормона, антагониста тиреоидного гормона, гормона гипофиза и подобного паратгормону лекарственного средства. По меньшей мере один цефалоспорин может представлять собой по меньшей мере один,

выбранный из цефаклора, цефадроксила, цефазолина натрия, цефдинира, гидрохлорида цефепима, цефиксима, цефметазола натрия, цефоницида натрия, цефоперазона натрия, цефотаксима натрия, цефотетана динатрия, цефокситина натрия, цефподоксима проксетила, цефпрозила, цефтазидима, цефтибутена, цефтизоксима натрия, 5 цефтриаксона натрия, цефуроксима аксетила, цефуроксима натрия, гидрохлорида цефалексина, моногидрата цефалексина, цефрадина и лоракарбефа.

По меньшей мере один кортикостероид может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из бетаметазона, ацетата бетаметазона или фосфата бетаметазона натрия, фосфата бетаметазона натрия, кортизона ацетата, дексаметазона, 10 ацетата дексаметазона, фосфата дексаметазона натрия, ацетата флудрокортизона, гидрокортизона, ацетата гидрокортизона, ципионата гидрокортизона, фосфата гидрокортизона натрия, сукцината гидрокортизона натрия, метилпреднизолона, ацетата метилпреднизолона, сукцината метилпреднизолона натрия, преднизолона, ацетата преднизолона, преднизолона фосфата натрия, тебутата преднизолона, преднизона, 15 триамцинолона, ацетонида триамцинолона и диацетата триамцинолона. По меньшей мере один андроген или анаболический стероид может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из даназола, флюоксиместерона, метилтестостерона, деканоата нандролона, фенпропионата нандролона, тестостерона, ципионата тестостерона, энантата тестостерона, пропионата тестостерона и тестостерона в трансдермальной 20 системе.

Данный по меньшей мере один иммунодепрессант может быть по меньшей мере одним, выбранным из азатиоприна, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба, иммуноглобулина лимфоцитов, муромонаба CD3, микофенолята мофетила, гидрохлорида микофенолята мофетила, сиролимуса, 6-меркаптопурина, метотрексата, 25 мизорибина и такролимуса.

По меньшей мере одно противомикробное лекарственное средство местного действия может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацикловира, амфотерицина В, крема с азелаиновой кислотой, бацитрацина, 30 бутоконазола нитрата, фосфата клиндамицина, клотримазола, нитрата эконазола, эритромицина, сульфата гентамицина, кетоконазола, ацетата мафенида, метронидазола (местного действия), нитрата миконазола, мупироцина, гидрохлорида нафтифина, сульфата неомицина, нитрофуразона, нистатина, сульфадиазина серебра, гидрохлорида тербинафина, терконазола, гидрохлорида тетрациклина, тиокконазола и толнафтата. По меньшей мере одно лекарственное средство против чесотки или педикулицид может

представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из кротамитона, линдана, перметрина и пиретринов. По меньшей мере один кортикостероид для местного применения может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из дипропионата бетаметазона, валерата бетаметазона, пропионата клобетазола, дезонида, дезоксиметазона, дексаметазона, фосфата дексаметазона натрия, диацетата дифлоразона, ацетонида флуоцинолона, флуоцинонида, флурандренолида, флутиказона пропионата, галционида, гидрокортизона, ацетата гидрокортизона, бутирата гидрокортизона, валерата гидрокортизона, фууроата мометазона и ацетонида триамцинолона (см., например, стр. 1098–1136 в Nursing 2001 Drug Handbook).

Композиции антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 могут дополнительно содержать по меньшей мере одно из любых приемлемых и эффективных количеств композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, которое приводят в контакт (или вводят в них) с клеткой, тканью, органом, животным или субъектом, нуждающимся в таком модулировании, лечении или терапии, дополнительно необязательно содержащей по меньшей мере одно средство, выбранное из по меньшей мере одного антагониста ФНО (например, без ограничений, химического или белкового антагониста ФНО, моноклонального или поликлонального антитела к ФНО или фрагмента, растворимого рецептора ФНО (например, p55, p70 или p85) или фрагмента, их слитых полипептидов или низкомолекулярного антагониста ФНО, например связывающего ФНО белка I или II (TBP-1 или TBP-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта, CDP-571, CDP-870, афелимоммаба, ленерцепта и т. п.), противоревматического лекарственного средства (например, метотрексата, ауранофина, ауротиоглюкозы, азатиоприна, этанерцепта, тиомалата золота-натрия, сульфата гидроксихлорохина, лефлуномида, сульфасалзина), иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта (например, азатиоприна, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба), цитокина или антагониста цитокина. Не имеющие ограничительного характера примеры таких цитокинов включают без ограничений любой из от ИЛ-1 до ИЛ-23 и др. (например, ИЛ-1, ИЛ-2 и т. д.). Приемлемые дозировки хорошо известны специалистам в данной области. См., например, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000), каждая из публикаций полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Соединения, композиции или комбинации антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, применяемые в способе настоящего изобретения, могут дополнительно содержать по меньшей мере одно из любых приемлемых вспомогательных веществ, таких как, без

ограничений, разбавитель, связующее вещество, стабилизатор, буферы, соли,

липофильные растворители, консервант, вспомогательное вещество или т. п. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Не имеющие ограничительного характера примеры таких стерильных растворов и методы их получения хорошо известны специалистам в данной области,

например, без ограничений, описаны в Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical

Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990. Фармацевтически приемлемые носители можно выбирать обычным способом, исходя из приемлемости для пути введения, растворимости и/или стабильности композиции, содержащей антитело к IL-12/IL-23p40, фрагмент или вариант, как хорошо известно специалистам в данной области или описано в настоящем документе.

Фармацевтические эксципиенты и добавки, используемые в представленной композиции, включают, без ограничений, белки, пептиды, аминокислоты, липиды и углеводы (например, сахара, включая моносахариды, ди-, три-, тетра- и олигосахариды; производные сахаров, такие как альдиты, альдоновые кислоты, этерифицированные сахара и т. п.; и полисахариды или полимеры сахаров), которые могут присутствовать отдельно или в комбинации, составляя отдельно или в комбинации 1–99,99% по массе или по объему. Примеры белковых эксципиентов включают сывороточный альбумин, такой как человеческий сывороточный альбумин (HSA), рекомбинантный человеческий альбумин (rHA), желатин, казеин и т. п. Типичные компоненты аминокислот/антител, которые могут также выполнять буферную функцию, включают аланин, глицин, аргинин, бетаин, гистидин, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, цистеин, лизин, лейцин, изолейцин, валин, метионин, фенилаланин, аспартам и т. п. Одной предпочтительной аминокислотой является глицин.

Углеводные эксципиенты, приемлемые для применения в изобретении, включают, например, моносахариды, такие как фруктоза, мальтоза, галактоза, глюкоза, D-манноза, сорбоза и т. п.; дисахариды, такие как лактоза, сахароза, трегалоза, целлобиоза и т. п.; полисахариды, такие как рафиноза, мелицитоза, мальтодекстрины, декстраны, крахмалы и т. п.; и альдиты, такие как маннит, ксилит, мальтит, лактит, ксилит, сорбит (глюцит), миоинозит и т. п. Предпочтительными углеводными

эксципиентами для применения в настоящем изобретении являются маннит, трегалоза и рафиноза.

Композиции антител к IL-12/IL-23p40 или IL-23 могут также включать буфер или агент, регулирующий pH; как правило, буфер представляет собой соль, полученную из органической кислоты или основания. Репрезентативные буферы включают соли органических кислот, такие как соли лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюконовой кислоты, угольной кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты или фталевой кислоты; буферы Трис, гидрохлорида трометамина или фосфата. Предпочтительными буферами для использования в настоящих композициях являются соли органических кислот, такие как цитрат.

Дополнительно композиции антител к IL-12/IL-23p40 или IL-23 могут включать полимерные эксципиенты/добавки, такие как поливинилпирролидоны, фикоиллы (полимерный сахар), декстраты (например, циклодекстрины, такие как 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин), полиэтиленгликоли, ароматизаторы, противомикробные агенты, подсластители, антиоксиданты, антистатические агенты, поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты, такие как ТВИН-20 и ТВИН-80), липиды (например, фосфолипиды, жирные кислоты), стероиды (например, холестерин) и хелатирующие агенты (например, ЭДТА).

Эти и дополнительные известные фармацевтические эксципиенты и/или добавки, приемлемые для применения в композициях антител к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, участков или вариантов в соответствии с настоящим изобретением, известны специалистам в данной области, например, перечислены в Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 19th ed., Williams & Williams, (1995), и в Physician's Desk Reference, 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки. Предпочтительными материалами-носителями или эксципиентами являются углеводы (например, сахараиды и альдиты) и буферы (например, цитрат) или полимерные агенты. Примером молекулы-носителя является мукополисахарид, гиалуроновая кислота, которую можно использовать для внутрисуставного введения.

Состав препаратов

Как указано выше, в изобретении обеспечены стабильные составы, которые предпочтительно содержат фосфатно-солевой раствор или выбранную соль, а также консервированные растворы и составы, содержащие консервант, а также консервированные составы для многократного применения, пригодные для

фармацевтического или ветеринарного применения, содержащие по меньшей мере одно антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 в фармацевтически приемлемом составе. Консервированные составы содержат по меньшей мере один известный консервант или необязательно выбранный из группы, состоящей из по меньшей мере одного фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, фенилртути нитрита, феноксизтанола, формальдегида, хлорбутанола, хлорида магния (например, гексагидрата), алкилпарабена (метил-, этил-, пропил-, бутил- и т. п.), хлорида бензалкония, хлорида бензэтония, дегидроацетата натрия и тимеросала, или их смесей в водном разбавителе. Как известно специалистам в данной области, можно использовать любую приемлемую концентрацию или смесь, такую как 0,001–5%, или любой диапазон, или значение в нем, например, без ограничений, 0,001, 0,003, 0,005, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,05, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,3, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, или любой диапазон, или значение в нем. Не имеющие ограничительного характера примеры включают отсутствие консервантов, 0,1–2% м-крезола (например, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,9, 1,0%), 0,1–3% бензилового спирта (например, 0,5, 0,9, 1,1, 1,5, 1,9, 2,0, 2,5%), 0,001–0,5% тимеросала (например, 0,005, 0,01%), 0,001–2,0% фенола (например, 0,05, 0,25, 0,28, 0,5, 0,9, 1,0%), 0,0005–1,0% алкилпарабена (-ов) (например, 0,00075, 0,0009, 0,001, 0,002, 0,005, 0,0075, 0,009, 0,01, 0,02, 0,05, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,75, 0,9, 1,0%) и т. п.

Как отмечалось выше, в методе изобретения применяют промышленное изделие, содержащее упаковочный материал и по меньшей мере один флакон, содержащий раствор по меньшей мере одного антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 с предписанными буферами и/или консервантами, необязательно в водном разбавителе, причем указанный упаковочный материал содержит этикетку с указанием, что такой раствор можно хранить в течение периода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 часов или дольше. В изобретении дополнительно применяют промышленное изделие, содержащее упаковочный материал, первый флакон, содержащий лиофилизированное антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, и второй флакон, содержащий водный разбавитель, состоящий из предписанного буфера или консерванта, причем указанный упаковочный материал содержит этикетку с инструкцией для субъекта о том, как разводить антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 в водном разбавителе с образованием раствора, который можно хранить в течение периода двадцати четырех часов или дольше.

Антитело к IL-12/IL-23p40 или к IL-23, применяемое в соответствии с настоящим изобретением, можно продуцировать рекомбинантными способами, в том числе из клетки млекопитающего или трансгенных препаратов, либо его можно очищать из других биологических источников, как описано в настоящем документе или как известно специалистам в данной области.

Диапазон количества антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 включает количества, которые после разведения (при использовании влажной/сухой системы) достигают концентраций от около 1,0 мкг/мл до около 1000 мг/мл, хотя пригодны меньшие и большие концентрации, и они зависят от предполагаемой несущей среды для введения, например составы раствора различаются для способов с трансдермальным пластырем, введением через легкие, через слизистые оболочки, или осмотическим способом, или с помощью микродозатора.

Дополнительно водный разбавитель предпочтительно необязательно содержит фармацевтически приемлемый консервант. Предпочтительные консерванты включают те, что выбраны из группы, состоящей из фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, алкилпарабена (метил-, этил-, пропил-, бутил- и т. п.), хлорида бензалкония, хлорида бензэтония, дегидроацетата натрия и тимеросала, или их смесей. Концентрации консерванта, применяемой в составе, должно быть достаточно для обеспечения противомикробного действия. Такие концентрации зависят от выбранного консерванта, и квалифицированный специалист в данной области без труда определяет ее.

Предпочтительно в разбавитель можно необязательно добавлять другие эксципиенты, например изотонические агенты, буферы, антиоксиданты и средства, усиливающие консервацию. Изотонические агенты, такие как глицерин, широко используют в известных концентрациях. Для улучшения контроля pH предпочтительно добавляют физиологически приемлемый буфер. Составы могут охватывать широкий диапазон pH, такой как от около pH 4 до около pH 10, с предпочтительным интервалом от около pH 5 до около pH 9 и наиболее предпочтительно от около pH 6,0 до около pH 8,0. Составы настоящего изобретения предпочтительно имеют pH от около 6,8 до около 7,8. Предпочтительные буферы включают фосфатные буферы, наиболее предпочтительно фосфат натрия, в частности фосфатно-солевой буфер (PBS).

Для уменьшения агрегации в составы или композиции можно необязательно добавлять другие добавки, такие как фармацевтически приемлемые солюбилизаторы, например твин-20 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат), твин-40

(полиоксиэтилен (20) сорбитанмонопальмитат), твин-80 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат), Pluronic F68 (блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена) и ПЭГ (полиэтиленгликоль), или неионные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 20 или 80, либо полоксамер 184 или 188, полиолы Pluronic®, другие блок-сополимеры, и хелатирующие вещества, такие как ЭДТА и ЭГТА. Эти добавки, в частности, используют, если для введения состава применяют насос или пластиковый контейнер. Наличие фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества снижает склонность белка к агрегации.

Составы можно получать в процессе, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 и консерванта, выбранного из группы, состоящей из фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, алкилпарабена (метил-, этил-, пропил-, бутил- и т. п.), хлорида бензалкония, хлорида бензэтония, дегидроацетата натрия и тимеросала, или их смесей в водном разбавителе. Смешивание по меньшей мере одного специфического антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23 и консерванта в водном разбавителе осуществляют с помощью стандартных процедур растворения и смешивания. Например, для получения приемлемого состава, отмеренное количество по меньшей мере одного антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 в буферном растворе соединяют с требуемым консервантом в буферном растворе в количествах, достаточных для получения требуемых концентраций белка и консерванта. Варианты этого способа понятны специалисту в данной области. Например, для оптимизации с учетом концентрации и применяемого способа введения можно изменять такие факторы, как порядок добавления компонентов, внесение дополнительных добавок, температура и pH, при которых получают состав.

Составы можно предоставлять субъектам в виде прозрачных растворов или двух флаконов, включающих флакон с лиофилизированным специфическим антителом к IL-12/IL-23p40 или IL-23, которое разводят содержащимися во втором флаконе водой, консервантом и/или эксципиентами, предпочтительно фосфатным буфером и/или физиологическим раствором и выбранной солью, в водном разбавителе. Либо один флакон с раствором, либо два флакона с составом, предполагающим смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или множества циклов лечения субъекта, что, таким образом, может быть более удобно по сравнению с существующим в настоящее время режимом лечения.

Настоящие промышленные изделия используют как для немедленного введения, так и в течение периода двадцати четырех часов или дольше.

Соответственно, заявляемые в настоящем документе промышленные изделия обеспечивают значительные преимущества для субъекта. Составы изобретения могут
5 необязательно безопасно храниться при температуре от около 2 °C до около 40 °C и
сохранять при этом биологическую активность белка в течение продолжительных
периодов времени, в связи с чем на упаковке может быть этикетка, на которой указано,
что раствор можно хранить и/или использовать в течение периода 6, 12, 18, 24, 36, 48,
72 или 96 часов или более. При использовании разбавителя с консервантом на такой
10 этикетке может быть указан срок годности до 1–12 месяцев, полугода, полутора и/или
двух лет.

Растворы специфического антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23 можно
получать процессом, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела
в водном разбавителе. Смешивание осуществляют с помощью обычных процедур
15 растворения и смешивания. Например, чтобы получить приемлемый разбавитель,
отмеренное количество по меньшей мере одного антитела в воде или буфере соединяют
в количествах, достаточных для получения требуемых концентраций белка и
необязательно консерванта или буфера. Варианты этого способа понятны специалисту
в данной области. Например, для оптимизации с учетом концентрации и применяемого
20 способа введения можно изменять такие факторы, как порядок добавления
компонентов, внесение дополнительных добавок, температура и pH, при которых
получают состав.

Заявленные продукты можно предоставлять субъектам в виде прозрачных
растворов или двух флаконов, включающих флакон с по меньшей мере одним
25 лиофилизированным специфическим антителом к IL-12/IL-23p40 или IL-23, которое
разводят содержащимся во втором флаконе водным разбавителем. Либо один флакон с
раствором, либо два флакона с составом, предполагающим смешивание, можно
использовать многократно, и их достаточно для одного или множества циклов лечения
субъекта, что, таким образом, более удобно по сравнению с существующим в
30 настоящее время режимом лечения.

Заявленные продукты можно предоставлять субъектам не напрямую, а
посредством поставки в аптеки, клиники или другие такие учреждения и организации
прозрачных растворов или двух флаконов, содержащих флакон с по меньшей мере
одним лиофилизированным специфическим антителом к IL-12/IL-23p40 или IL-23,

которое разводят содержащимся во втором флаконе водным разбавителем. В этом случае объем прозрачного раствора может составлять до одного литра или даже больше и тем самым обеспечивать большой сосуд, из которого в аптеке или клинике можно дозировать малыми порциями раствор по меньшей мере одного антитела, однократно или многократно, для переливания во флаконы меньшего размера и выдачи покупателям и/или субъектам.

Общепризнанные устройства, содержащие системы с одним флаконом, включают устройства для инъекций типа шприца-ручки, такие как BD Pens, BD Autojector[®], Humaject[®], NovoPen[®], B-D[®]Pen, AutoPen[®] и OptiPen[®], GenotropinPen[®], Genotronorm Pen[®], Humatro Pen[®], Reco-Pen[®], Roferon Pen[®], Biojector[®], Iject[®], J-tip Needle-Free Injector[®], Intraject[®], Medi-Ject[®], Smartject[®], например, изготовленные или разработанные компаниями Becton Dickinson (г. Франклин Лейкс, штат Нью-Джерси, США, www.bectondickenson.com), Disetronic (г. Бургдорф, Швейцария, www.disetronic.com), Bioject, г. Портленд, штат Орегон, США (www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical (г. Питерборо, Великобритания, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp. (г. Миннеаполис, штат Миннесота, США, www.mediject.com), и подобные приемлемые устройства. Признанные устройства, содержащие системы из двух флаконов, включают такие системы шприца-ручки для разведения лиофилизированного лекарственного средства в картридже для доставки разведенного раствора, например HumatroPen[®]. Примеры других приемлемых устройств включают предварительно заполненные шприцы, автоинжекторы, безыгольные инжекторы и безыгольные наборы для внутривенного вливания.

Продукты могут включать упаковочный материал. В дополнение к информации по требованию контролирующих органов, на упаковочном материале также указывают условия, при которых можно использовать продукт. Упаковочный материал настоящего изобретения содержит инструкции для субъекта, если применимо, по разведению по меньшей мере одного антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 в водном разбавителе с получением раствора, и по использованию раствора в течение периода 2–24 часов или дольше в случае двух флаконов, влажного/сухого, с продуктом. Для одного флакона с продуктом в виде раствора, предварительно заполненного шприца или автоинжектора на упаковке указывают, что такой раствор можно использовать в течение периода 2–24 часов или дольше. Продукты предназначены для использования человеком в фармацевтических целях.

Составы, применяемые в способе настоящего изобретения, можно получать процессом, который включает смешивание антитела к IL-12/IL-23p40 и выбранного буфера, предпочтительно фосфатного буфера, содержащего физиологический раствор или выбранную соль. Смешивание антитела к IL-12/IL-23p40 и буфера в водном разбавителе осуществляют с использованием стандартных процедур растворения и смешивания. Например, чтобы получить приемлемый состав, отмеренное количество по меньшей мере одного антитела в воде или буфере соединяют с требуемым буферным агентом в воде в количествах, достаточных для получения требуемых концентраций белка и буфера. Варианты этого способа понятны специалисту в данной области. Например, для оптимизации с учетом концентрации и применяемого способа введения можно изменять такие факторы, как порядок добавления компонентов, внесение дополнительных добавок, температура и pH, при которых получают состав.

В способе изобретения обеспечены фармацевтические композиции, содержащие различные составы, используемые и приемлемые для введения субъекту-человеку или субъекту-животному. Такие фармацевтические композиции получают с использованием воды в «стандартном состоянии» в качестве разбавителя, и путем обычных способов, хорошо известных обычным специалистам в данной области. Например, сначала можно предоставить буферные компоненты, такие как гистидин и моногидрохлорида гидрат гистидина, с последующим добавлением подходящего, не конечного объема водного разбавителя, сахарозы и полисорбата-80 в «стандартном состоянии». Впоследствии можно добавлять выделенное антитело. Наконец, объем фармацевтической композиции доводят до требуемого конечного объема в условиях «стандартного состояния» добавлением в качестве разбавителя воды. Специалисты в данной области определяют ряд других способов, приемлемых для получения фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции могут представлять собой водные растворы или суспензии, содержащие указанную массу каждого компонента на единицу объема воды, или имеющие в «стандартном состоянии» указанный pH. При использовании в настоящем документе термин «стандартное состояние» означает температуру 25 °C ± 2 °C и давление 1 атмосфера. Термин «стандартное состояние» не используется в данной области для обозначения одного признанного набора температур или давления, но вместо этого является эталонным состоянием, которое определяет температуру и давление, установленные для описания раствора или суспензии с определенной композицией в эталонных условиях «стандартного состояния». Это связано с тем, что

объем раствора частично зависит от температуры и давления. Специалисты в данной области поймут, что фармацевтические композиции, эквивалентные описанным в настоящем документе, можно продуцировать при других значениях температуры и давления. Эквивалентны ли такие фармацевтические композиции описанным в настоящем документе, следует определять в условиях «стандартного состояния», определенных выше (например, температура $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ и давление 1 атмосфера).

Важно отметить, что такие фармацевтические композиции могут содержать массы компонентов «около» определенного значения (например, «около 0,53 мг L-гистидина») на единицу объема фармацевтической композиции, или иметь значения pH около определенного значения. Масса компонента, присутствующего в фармацевтической композиции, или значение pH находится «около» данного численного значения, если выделенное антитело, присутствующее в фармацевтической композиции, способно связываться с пептидной цепью при нахождении выделенного антитела в фармацевтической композиции или после удаления выделенного антитела из фармацевтической композиции (например, при разведении). Иначе говоря, значение, такое как значение массы компонента или значение pH, составляет «около» заданного численного значения при сохранении и обнаружении активности связывания выделенного антитела после помещения выделенного антитела в фармацевтическую композицию.

Для определения, связываются ли специфические mAb к IL-12/IL-23p40 или IL-23 с аналогичными или отличающимися эпитопами и/или конкурируют ли они друг с другом, проводят анализ конкурентного связывания. Антитела наносят по отдельности на планшеты для ИФА на твердой фазе в виде покрытия. Добавляют конкурирующие mAb с последующим добавлением биотинилированных hrIL-12 или IL-23. Для положительного контроля в качестве конкурирующего mAb можно использовать то же mAb, что и для покрытия («самоконкуренция»). Связывание с IL-12/IL-23p40 или IL-23 определяют с помощью стрептавидина. Эти результаты показывают, распознают ли mAb аналогичные или частично перекрывающиеся эпитопы на IL-12/IL-23p40 или IL-23.

В одном варианте осуществления фармацевтических композиций концентрация выделенного антитела составляет от около 77 до около 104 мг на мл фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления фармацевтических композиций pH составляет от около 5,5 до около 6,5.

Стабильные или консервированные составы можно предоставлять субъектам в виде прозрачных растворов или двух флаконов, содержащих флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным антителом к IL-12/IL-23p40, которое разводят содержащимися во втором флаконе консервантом или буфером и эксципиентами в водном разбавителе. Либо один флакон с раствором, либо два флакона с составом, предполагающим смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или множества циклов лечения субъекта, что, таким образом, более удобно по сравнению с существующим в настоящее время режимом лечения.

С помощью других составов или способов стабилизации антител к IL-12/IL-23p40 можно получать содержащее антитело средство, отличное от прозрачного раствора лиофилизированного порошка. К непрозрачным растворам относятся составы, содержащие взвешенные частицы, причем указанные частицы представляют собой композиции, содержащие антитело к IL-12/IL-23p40 в структуре с варьирующим размером, и известны под различными названиями, такими как микросферы, микрочастицы, наночастицы, наносферы или липосомы. Такие относительно однородные, по существу сферические, составы в виде частиц, содержащие активное вещество, можно формировать путем связывания водной фазы, содержащей активное вещество и полимер, с неводной фазой, с последующим испарением неводной фазы и слиянием частиц из водной фазы, как описано в патенте США № 4,589,330. Пористые микрочастицы можно получать с помощью первой фазы, содержащей активное вещество и полимер, диспергированные в непрерывном растворителе, и посредством удаления указанного растворителя из суспензии способом сублимационной сушки либо разбавления, экстракции и осаждения, как описано в патенте США № 4,818,542.

Предпочтительными полимерами для таких препаратов являются естественные или синтетические сополимеры, либо полимеры, выбранные из группы, состоящей из желатинового агара, крахмала, арабиногалактана, альбумина, коллагена, полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты, гликолид-L(-)-лактида, поли(ε-капролактона), поли(ε-капролактон-СО-молочной кислоты), поли(ε-капролактон-СО-гликолевой кислоты), поли(β-гидроксимасляной кислоты), полиэтиленоксида, полиэтилена, поли(алкил-2-цианакрилата), поли(гидроксиэтилметакрилата), полиамидов, поли(аминокислот), поли(2-гидроксиэтил-DL-аспартамида), поли(сложного эфира мочевины), поли(L-фенилаланин/этиленгликоль/1,6-диизоцианатгексана) и поли(метилметакрилата).

Наиболее предпочтительными полимерами являются полиэфиры, такие как

полигликолевая кислота, полимолочная кислота, гликолид-L(-)-лактид, поли(эпсилон-капролактон), поли(эпсилон-капролактон-СО-молочная кислота) и поли(эпсилон-капролактон-СО-гликолевая кислота). Растворители, используемые для растворения полимера и/или активного вещества, включают: воду, гексафторизопропанол, метиленхлорид, тетрагидрофуран, гексан, бензол или полуторагидрат гексафторацетона. Процесс диспергирования содержащей активное вещество фазы со второй фазой может включать принудительный пропуск указанной первой фазы через отверстие в сопле для образования капель.

Составы в виде сухого порошка можно получать иными процессами помимо лиофилизации, например путем распылительной сушки, экстракции растворителя испарением или осаждения кристаллической композиции, с последующими одной или более стадиями удаления водного или неводного растворителя. Получение препарата антитела путем распылительной сушки описано в патенте США № 6,019,968.

Композиции антитела в виде сухого порошка можно получать путем распылительной сушки растворов или суспензий антитела и необязательно эксципиентов в растворителе в условиях, обеспечивающих получение вдыхаемого сухого порошка. Растворители могут включать полярные соединения, такие как вода и этанол, которые можно легко высушивать. Стабильность антитела можно усиливать путем выполнения процедур распылительной сушки в отсутствии кислорода, например под слоем азота или с применением азота в качестве сушильного газа. Другой относительно сухой состав является дисперсией множества перфорированных микроструктур, диспергированных в суспензионной среде, обычно содержащей пропеллент гидрофторалкан, как описано в WO 9916419. Стабилизированные дисперсии можно вводить в легкие субъекта с помощью ингалятора мерных доз. Оборудование, используемое для промышленного производства лекарственного средства путем распылительной сушки, выпускается Buchi Ltd. или Niro Corp.

Антитело к IL-12/IL-23p40 в стабильных или консервированных составах или растворах, описанных в настоящем документе, в соответствии с настоящим изобретением можно вводить субъекту с помощью разных способов доставки, включая подкожную или внутримышечную инъекцию; трансдермальное введение, введение в легкие, через слизистую оболочку, посредством имплантата, осмотического дозатора, кассеты, микродозатора или других способов, признанных специалистами в данной области, как хорошо известно в данной области.

Терапевтическое применение

В настоящем изобретении также предложен способ модуляции или лечения язвенного колита в клетке, ткани, органе, у животного или у субъекта, известный специалистам в данной области или описанный в настоящем документе, с применением по меньшей мере одного антитела к IL-23 настоящего изобретения, например путем введения или приведения в контакт клетки, ткани, органа, животного или субъекта с терапевтически эффективным количеством специфического антитела к IL-12/IL-23p40 или IL-23.

Любой способ настоящего изобретения может включать введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-12/IL-23p40, в клетку, ткань, орган, животному или субъекту, нуждающемуся в такой модуляции, лечении или терапии. Такой способ может необязательно дополнительно включать совместное введение или применение комбинированной терапии для лечения таких заболеваний или расстройств, причем введение указанного по меньшей мере одного IL-12/IL-23p40, его определенного участка или варианта, дополнительно содержит введение (перед, одновременно и/или после) по меньшей мере одного средства, выбранного из по меньшей мере одного антагониста ФНО (например, без ограничений, химического или белкового антагониста ФНО, моноклонального или поликлонального антитела к ФНО или его фрагмента, растворимого рецептора ФНО (например, p55, p70 или p85) или его фрагмента, их слитых полипептидов, или низкомолекулярного антагониста ФНО, например связывающего ФНО белка I или II (TBP-1 или TBP-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта (Enbrel™), адалимулаба (Humira™), CDP-571, CDP-870, афелимомаба, ленерцепта и т. п.), противоревматического лекарственного средства (например, метотрексата, ауранофина, ауротиоглюкозы, азатиоприна, тиомалата золота-натрия, сульфата гидроксихлорохина, лефлуномида, сульфасалзина), миорелаксанта, наркотического лекарственного средства, нестероидного противовоспалительного препарата (НПВС) (например, 5-аминосалицилат), анальгетика, анестезирующего лекарственного средства, седативного лекарственного средства, лекарственного средства местной анестезии, нервно-мышечного блокатора, противомикробного лекарственного средства (например, аминогликозида, противогрибкового лекарственного средства, противопаразитарного лекарственного средства, противовирусного лекарственного средства, карбапенема, цефалоспорина, фторхинолона, макролида, пенициллина, сульфонамида, тетрациклина, другого противомикробного лекарственного средства), противопсориатического

лекарственного средства, кортикостероида, анаболического стероида, лекарственного средства для лечения сахарного диабета, минерала, диетического лекарственного средства, тиреоидного лекарственного средства, витамина, гормона регуляции кальция, лекарственного средства против диареи, лекарственного средства против кашля,
 5 противорвотного лекарственного средства, лекарственного средства против язвы, слабительного лекарственного средства, антикоагулянта, эритропоэтина (например, эпоэтина альфа), филграстима (например, G-CSF, Neupogen), сарграмостима (GM-CSF, Leukine), иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта (например, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба), гормона роста, заместительной
 10 гормональной терапии, модулятора рецепторов эстрогена, мидриатика, лекарственного средства циклоплегии, алкилирующего агента, антиметаболита, ингибитора митоза, радиофармацевтического лекарственного средства, антидепрессанта, лекарственного средства против мании, антипсихотического лекарственного средства, анксиолитического лекарственного средства, снотворного лекарственного средства,
 15 симпатомиметика, возбуждающего лекарственного средства, донепезила, такрина, лекарственного средства для лечения астмы, бета-агониста, стероида для ингаляции, ингибитора лейкотриена, метилксантина, кромолина, адреналина или его аналога, дорназы альфа (Pulmozyme), цитокина или антагониста цитокина. Приемлемые дозировки хорошо известны специалистам в данной области. См., например, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT
 20 (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ, каждая из которых
 25 полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Терапевтические способы лечения

На лечение язвенного колита влияет введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества или дозы композиции антитела к IL-12/23p40. Вводимые дозы могут варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как
 30 фармакодинамические показатели конкретного агента, способ и путь его введения; возраст, состояние здоровья и масса реципиента; природа и степень выраженности симптомов, тип сопутствующего лечения, частота введения и требуемый эффект. В некоторых случаях для достижения требуемого терапевтического количества может потребоваться выполнение повторного введения, т. е. повторных отдельных введений

конкретной контролируемой или измеренной дозы, причем отдельные введения повторяют до достижения требуемой суточной дозы или эффекта.

В одном примере схемы обеспечения безопасного и эффективного лечения ЯК выраженной активности у нуждающегося в этом субъекта общую дозу около 130 мг антитела к IL-12/IL-23p40 вводят субъекту внутривенно за одно введение. Например, общий объем вводимой композиции корректируют соответствующим образом, чтобы субъект получил целевую дозу 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг или 180 мг антитела за одно введение.

В другом примере схемы обеспечения безопасного и эффективного лечения ЯК выраженной активности у нуждающегося в этом субъекта общую дозу около 6,0 мг/кг $\pm$ 1,5 мг/кг антитела к IL-12/IL-23p40 вводят субъекту внутривенно за одно введение. Например, общий объем вводимой композиции корректируют соответствующим образом, чтобы субъект получил целевую дозу антитела 3,0 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,0 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8,0 мг/кг, 8,5 мг/кг или 9,0 мг/кг массы тела субъекта за одно введение.

Общую дозу антитела к IL-12/IL-23p40 для введения субъекту за одно введение можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение периода времени от около 30 минут до 180 минут, предпочтительно от 60 минут до 120 минут, например 30 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В еще одном примере схемы обеспечения безопасного и эффективного лечения ЯК выраженной активности у нуждающегося в этом субъекта общую дозу около 90 мг антитела к IL-12/IL-23p40 вводят субъекту подкожно за одно введение. Например, общий объем вводимой композиции корректируют соответствующим образом, чтобы субъект получил целевую дозу 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг или 140 мг антитела за одно введение. Целевую дозу для одного введения можно вводить в виде одной подкожной инъекции или множества подкожных инъекций, например 1, 2, 3, 4, 5 или более подкожных инъекций.

Общую дозу антитела к IL-12/IL-23p40 можно вводить один раз в день, один раз в неделю, один раз в месяц, один раз в шесть месяцев и т. д. в течение периода, составляющего одну неделю, один месяц, шесть месяцев, 1 год, 2 года или более. Множество введений антитела к IL-12/IL-23p40, каждое в общей дозе, описанной в настоящем документе, можно вводить нуждающемуся в этом субъекту.

Лекарственные формы (композиция), приемлемые для внутреннего введения, обычно содержат от около 0,001 мг до около 500 мг активного ингредиента на единицу или контейнер.

Для парентерального введения антитела лекарственная форма может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию, частицу, порошок или лиофилизированный порошок вместе с фармацевтически приемлемым носителем для парентерального введения или отдельно от носителя. Примерами таких носителей являются вода, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор глюкозы и человеческий сывороточный альбумин 1–10%. Кроме того, можно применять липосомы и безводные среды, например нелетучие масла. Носитель или лиофилизированный порошок может содержать добавки, способствующие изотоничности (например, хлорид натрия, маннит) и химической стабильности (например, буферы и консерванты). Состав стерилизуют известными или приемлемыми способами.

Приемлемые фармацевтические носители описаны в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, которое является стандартным источником ссылок в данной области.

В соответствии с настоящим изобретением для введения фармацевтически эффективных количеств антитела к IL-12/IL-23p40 можно применять множество известных и разработанных способов ведения. Антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 настоящего изобретения можно доставлять в носителе в виде раствора, эмульсии, коллоида или суспензии, либо в виде сухого порошка с применением любого из множества устройств и способов, приемлемых для введения путем ингаляции или другими способами, описанными в настоящем документе или известными специалистам в данной области.

Составы для парентерального введения могут в качестве обычных эксципиентов содержать стерильную воду, физиологический раствор, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения, гидрогенизированные нафталины и т. п. Водные или масляные суспензии для инъекций можно получать с использованием подходящего эмульгатора или увлажнителя и суспендирующего агента известными способами. Для инъекций можно использовать нетоксичный, пригодный для неперорального введения, разбавляющий агент, например водный раствор, стерильный раствор для инъекций или суспензию в растворителе. В качестве пригодной несущей среды или растворителя

допустимо использовать воду, раствор Рингера, изотонический раствор и т. п.; в качестве обычного растворителя или суспендирующего растворителя можно использовать стерильное нелетучее масло. Для этого можно использовать нелетучее масло и жирную кислоту любого вида, включая природные или синтетические либо полусинтетические жирные масла или жирные кислоты; природные или синтетические либо полусинтетические моно-, ди- или триглицериды. Парентеральное введение известно в данной области и включает, без ограничений, общепринятые средства инъекции, пневматическое безыгольное инъекционное устройство, описанное в патенте США № 5,851,198, и лазерный перфоратор, описанный в патенте США № 5,839,446, полностью включенные в настоящий документ путем ссылки.

Альтернативные способы доставки

Изобретение дополнительно относится к введению антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 путем парентерального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного, внутрибронхиального, внутрибрюшного, интракапсулярного, внутривисцерального, внутриполостного, интрацелиального, внутримозжечкового, внутрижелудочкового, в толстую кишку, интрацервикального, внутрижелудочного, внутripеченочного, интрамиокардиального, внутрикостного, внутритазового, интраперикардиального, внутрибрюшинного, интраплеврального, в предстательную железу, внутрилегочного, интраректального, интраренального, интраретинального, интраспинального, интрасиновиального, внутригрудного, внутриматочного, внутрипузырного, в пораженные ткани, болюсного, вагинального, ректального, буккального, подъязычного, интраназального или чрескожного введения. Композицию антитела к IL-12/IL-23p40 или к IL-23 можно получать для применения парентеральным (подкожным, внутримышечным или внутривенным) или любым другим способом введения, в частности, в форме жидких растворов или суспензий; для применения вагинальным или ректальным способом введения, в частности, в мягких формах, таких как, без ограничений, кремы и суппозитории; для трансбуккального или подъязычного введения, например, без ограничений, в форме таблеток или капсул; или для интраназального введения, например, без ограничений, в форме порошков, капель в нос или аэрозолей, либо в виде определенных агентов; или для введения трансдермально, например, без ограничений, в виде систем доставки в геле, мази, лосьоне, суспензии или пластыре с химическими ускорителями, такими как диметилсульфоксид, либо для модификации структуры кожи, либо для повышения концентрации лекарственного средства в трансдермальном пластыре (Junginger, et al. In

"Drug Permeation Enhancement"; Hsieh, D. S., Eds., pp. 59–90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994, публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки), или с окисляющими агентами, которые облегчают нанесение составов, содержащих белки и пептиды, на кожу (WO 98/53847), или с применением электрического поля для

5 создания временных траекторий доставки, например, путем электропорации, или для ускорения движения заряженных лекарственных средств через кожу, например, путем ионофореза, или применения ультразвука, например сонофореза (патенты США № 4,309,989 и 4,767,402) (приведенные выше публикации и патенты полностью включены в настоящий документ путем ссылки).

10

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В изобретении также обеспечены следующие не имеющие ограничительного характера варианты осуществления.

1. Способ лечения язвенного колита (ЯК) умеренной или выраженной активности
- 15 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей клинически подтвержденное безопасное и клинически подтвержденное эффективное количество антитела к IL-12/IL-23p40, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой
- 20 цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей
- 25 комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6.
2. Способ по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью
- 30 SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.
3. Способ по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:11.

4. Способ по любому из вариантов осуществления 1–3, в котором антитело вводят субъекту внутривенно в дозе около 6,0 мг/кг массы тела субъекта или 130 мг за одно введение предпочтительно на 0-й неделе лечения.
5. Способ по любому из вариантов осуществления 1–4, в котором антитело дополнительно вводят субъекту подкожно в дозе около 90 мг за одно введение предпочтительно на 8-й неделе лечения.
6. Способ по любому из вариантов осуществления 1–5, в котором ранее по меньшей мере одна терапия, выбранная из группы, состоящей из антител против ФНО, ведолизумаба, кортикостероидов, азатиоприна (AZA) и 6-меркаптопурина (6 МР), оказалась неэффективной или непереносимой для субъекта, или у субъекта проявилась кортикостероидная зависимость.
7. Способ по варианту осуществления 5, в котором антитело вводят в поддерживающей дозе каждые 8 недель после лечения на 8-й неделе или каждые 12 недель после лечения на 8-й неделе.
8. Способ по варианту осуществления 7, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него выявлено наступление клинической ремиссии на основании по меньшей мере одного из международного определения и определения США на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе, более предпочтительно на 2-й неделе лечения, и клиническая ремиссия сохраняется в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.
9. Способ по варианту осуществления 8, в котором субъект находится в стадии клинической ремиссии без кортикостероидов в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.
10. Способ по варианту осуществления 7, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению наступает излечение по данным эндоскопии, сохраняющееся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.
11. Способ по варианту осуществления 7, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению возникает клинический ответ на основании эндоскопической подшкалы Мейо, сохраняющийся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.
12. Способ по варианту осуществления 7, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению

происходит изменение количества баллов по опроснику для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ) относительно исходного уровня, сохраняющееся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.

13. Способ по варианту осуществления 7, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению происходит заживление слизистой оболочки, сохраняющееся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.

14. Способ по варианту осуществления 7, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению уменьшается количество баллов по шкале Мейо относительно исходного уровня, и уменьшение сохраняется в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.

15. Способ по варианту осуществления 7, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению происходит нормализация одного или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из С-реактивного белка, фекального лактоферрина и фекального кальпротектина, сохраняющаяся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.

16. Способ по варианту осуществления 7, в котором у субъекта возникает клинический ответ, определяемый по снижению количества баллов по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и ≥ 3 баллов относительно исходного уровня и снижению количества баллов по подшкале ректального кровотечения ≥ 1 балла относительно исходного уровня или по количеству баллов по подшкале ректального кровотечения, равному 0 или 1, сохраняющемуся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.

17. Способ лечения язвенного колита (ЯК) умеренной или выраженной активности у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

- а. внутривенное введение субъекту антитела к IL-12/IL-23p40 в первой фармацевтической композиции в дозе около 6,0 мг/кг массы тела субъекта или 130 мг за одно введение на 0-й неделе лечения, и
- б. подкожное введение субъекту антитела к IL-12/IL-23p40 во второй фармацевтической композиции в дозе 90 мг за одно введение, предпочтительно на 8-й неделе лечения,

причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; и

причем ранее по меньшей мере одна терапия, выбранная из группы, состоящей из: антител против ФНО, ведолизумаба, кортикостероидов, азатиоприна (AZA) и 6-меркаптопурина (6 МР), оказалась неэффективной или непереносимой для субъекта, или у субъекта проявилась кортикостероидная зависимость.

18. Способ по варианту осуществления 17, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

19. Способ по варианту осуществления 17, в котором антитело содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:11.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1–19, в котором фармацевтическая композиция для внутривенного введения дополнительно содержит раствор, содержащий 10 мМ L-гистидина, 8,5% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) полисорбата 80, 0,4 мг/мл L-метионина и 20 мкг/мл дегидрата динатриевой соли ЭДТА, pH 6,0.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором фармацевтическая композиция для подкожного введения дополнительно содержит раствор, содержащий 6,7 мМ L-гистидина, 7,6% (масс./об.) сахарозы, 0,004% (масс./об.) полисорбата 80, pH 6,0.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1–21, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него выявлено наступление клинической ремиссии на основании по меньшей мере

одного из международного определения и определения США на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе, более предпочтительно на 2-й неделе лечения.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 1–22, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению наступает излечение по данным эндоскопии на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе, более предпочтительно на 2-й неделе лечения.
24. Способ по любому из вариантов осуществления 1–23, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению возникает клинический ответ на основании эндоскопической подшкалы Мейо на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе, более предпочтительно на 2-й неделе лечения.
25. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению происходит изменение количества баллов по опроснику для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ) относительно исходного уровня на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе, более предпочтительно на 2-й неделе лечения.
26. Способ по любому из вариантов осуществления 1–25, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению происходит заживление слизистой оболочки на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе, более предпочтительно на 2-й неделе лечения.
27. Способ по любому из вариантов осуществления 1–26, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению уменьшается количество баллов по шкале Мейо относительно исходного уровня на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе, более предпочтительно на 2-й неделе лечения.
28. Способ по любому из вариантов осуществления 1–27, в котором субъект представляет собой пациента, ответившего на лечение антителом, и у него согласно определению происходит нормализация одного или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из С-реактивного белка, фекального лактоферрина и фекального кальпротектина, на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе, более предпочтительно на 2-й неделе лечения.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 1–28, в котором у субъекта возникает клинический ответ, определяемый по снижению количества баллов по шкале Мейо относительно исходного уровня на $\geq 30\%$ и ≥ 3 баллов и снижению количества баллов по подшкале ректального кровотечения ≥ 1 балла относительно исходного уровня или по количеству баллов по подшкале ректального кровотечения, равному 0 или 1, на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе, более предпочтительно на 2-й неделе лечения.
30. Способ по любому из вариантов осуществления 17–21, в котором субъект, представляет собой пациента, который согласно определению не является пациентом, ответившим на начальное лечение антителом на 8-й неделе, и который является пациентом, ответившим на лечение на 16-й неделе лечения.
31. Способ лечения язвенного колита (ЯК) умеренной или выраженной активности у нуждающегося в этом субъекта, включающий:
- а. внутривенное введение субъекту антитела к IL-12/IL-23p40 в первой фармацевтической композиции в дозе около 6,0 мг/кг массы тела субъекта или 130 мг за одно введение на 0-й неделе лечения, и
 - б. подкожное введение субъекту антитела к IL-12/IL-23p40 во второй фармацевтической композиции в дозе 90 мг за одно введение, предпочтительно на 8-й неделе лечения,
- причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6 с последующей поддерживающей терапией,
- причем поддерживающая терапия включает подкожное введение субъекту антитела к IL-12/IL-23p40 в дозе 90 мг за одно введение один раз каждые 8 недель или один раз каждые 12 недель, и при этом поддерживающую терапию проводят в течение 44 недель.

32. Фармацевтическая композиция антитела к IL-12/IL-23p40, содержащая антитело, и упаковка, содержащая один или более элементов информации о лекарственном препарате, описанных в приложении I, включая данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у взрослых мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК) умеренной или выраженной активности, причем антитело содержит: (i) переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:11.
33. Способ продажи лекарственного препарата, содержащего устекинумаб, включающий: производство устекинумаба; распространение информации о том, что терапия, включающая устекинумаб, безопасна и эффективна для лечения субъекта с язвенным колитом, причем за выполнением стадий а) и б) следует приобретение лекарственного препарата медицинским работником (HCP); и, таким образом, последующая продажа лекарственного препарата.

Приведенное выше описание изобретения по существу дополнительно разъясняется далее с помощью примеров, которые представлены в качестве иллюстрации и не являются ограничивающими. Дополнительные подробности изобретения иллюстрируют следующими ниже не имеющими ограничительного характера примерами. Описание всех цитат в спецификации прямо включено в настоящий документ путем ссылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Исследование индукционной терапии устекинумабом язвенного колита у людей

Проводили следующее многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование у взрослых мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК) умеренной или выраженной активности: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 3 в параллельных группах для оценки безопасности и эффективности индукционной и поддерживающей терапии устекинумабом у субъектов с язвенным колитом умеренной или выраженной активности.

Общее обоснование

Проводили исследование для оценки эффективности внутривенного (в/в) введения устекинумаба субъектам с язвенным колитом умеренной или выраженной активности, у которых проявился неадекватный ответ или непереносимость стандартной (кортикостероиды или 6-меркаптопурин/азатиоприн [6-MP/AZA]) или биологической терапии (антагонист ФНО и/или антагонист интегринов, ведолизумаб). Субъекты на 0-й неделе получали однократную дозу 130 мг, однократную в/в дозу 6 мг/кг или плацебо. Субъекты, у которых не было клинического ответа на 8-й неделе, получали дополнительную в/в или подкожную (п/к) дозу на 8-й неделе.

Цели

Основные цели исследования включали (1) оценку эффективности устекинумаба в отношении индукции клинической ремиссии у пациентов с ЯК умеренного или тяжелого течения; и (2) оценку безопасности в/в введения устекинумаба у пациентов с ЯК умеренного или тяжелого течения.

Дополнительные цели исследования включали (1) оценку эффективности в/в введения устекинумаба в отношении индукции излечения по данным эндоскопии (т. е. улучшение внешнего вида слизистой оболочки при эндоскопии) у субъектов с ЯК умеренного или тяжелого течения; (2) оценку эффективности в/в введения устекинумаба в отношении индукции клинического ответа у пациентов с ЯК умеренного или тяжелого течения; (3) оценку влияния в/в введения устекинумаба на связанное со здоровьем качество жизни в условиях конкретного заболевания; (4) оценку эффективности лечения устекинумабом на заживление слизистой оболочки (т. е. на излечение по данным эндоскопии и излечение по данным гистологии); (5) оценку эффективности индукционной терапии в/в устекинумабом по статусу неудачного лечения биологическим препаратом; и (6) оценку фармакокинетики (ФК),

иммуногенности и фармакодинамики (ФД) индукционной терапии устекинумабом у субъектов с ЯК умеренного или тяжелого течения, включая изменения С-реактивного белка (СРБ), фекального кальпротектина, фекального лактоферрина и других биомаркеров ФД.

Поисковые цели исследования включали (1) оценку ответа с использованием шкалы Мейо без подшкалы общей оценки врачом (PGA) и (2) оценку эффективности по Бристольской шкале стула (BSFS).

План эксперимента

Программа разработки фазы 3 для устекинумаба включала 2 отдельных исследования: исследование индукционной терапии и исследование поддерживающей терапии. В исследовании индукционной терапии субъектов рандомизировали на 0-й неделе в одну из трех групп лечения: плацебо, низкая доза устекинумаба и высокая доза устекинумаба. На 8-й неделе всех субъектов оценивали по основному конечному показателю: клиническая ремиссия и клинический ответ. Субъекты, у которых возник клинический ответ на 8-й неделе, имели право участвовать в исследовании поддерживающей терапии. Субъекты, у которых не возник клинический ответ на 8-й неделе, получали вторую дозу устекинумаба на 8-й неделе лечения.

На 16-й неделе субъектов, у которых не было клинического ответа на 8-й неделе, повторно оценивали на наличие клинического ответа. Субъекты, у которых был клинический ответ на 16-й неделе, имели право участвовать в исследовании поддерживающей терапии. Субъекты, у которых не было клинического ответа на 16-й неделе, не имели права участвовать в исследовании поддерживающей терапии и проходили последующее безопасное наблюдение приблизительно через 20 недель после последней дозы исследуемого агента (8-я неделя).

Субъекты, у которых возник клинический ответ на в/в устекинумаб во время индукции, представляли собой основную группу пациентов в исследовании поддерживающей терапии. Исследование поддерживающей терапии представляет собой исследование с рандомизированной отменой препарата, разработанное для оценки поддерживающей терапии путем подкожного введения устекинумаба, и в настоящее время оно продолжается.

Доза и способ введения

Субъекты получали однократную в/в дозу устекинумаба или плацебо на 0-й неделе исследования. Были представлены следующие антитела в рамках исследования индукционной терапии и вводимые дозы:

- 5
 - устекинумаб в низкой фиксированной дозе 130 мг;
 - устекинумаб в высокой дозе, рассчитанной по массе тела, ~ 6 мг/кг;
 - устекинумаб 260 мг (масса тела ≤ 55 кг);
 - устекинумаб 390 мг (масса тела > 55 кг, но ≤ 85 кг);о устекинумаб 390 мг (масса тела > 55 кг, но ≤ 85 кг);
 - 10 ○ устекинумаб 520 мг (масса тела > 85 кг).о устекинумаб 520 мг (масса тела > 85 кг).

Субъекты, у которых не было клинического ответа, получали вторую дозу устекинумаба на 8-й неделе. Были представлены исследуемые антитела и вторые вводимые дозы:

- 15
 - Субъекты, рандомизированные в группу плацебо на 0-й неделе, получали 1 дозу устекинумаба ~ 6 мг/кг в/в + плацебо п/к (для поддержания слепого режима) на 8-й неделе.
 - Субъекты, рандомизированные в группу устекинумаба на 0-й неделе, получали 1 дозу устекинумаба 90 мг п/к + плацебо в/в (для поддержания слепого режима) на 8-й неделе.
- 20

Оценка безопасности

Безопасность оценивали на основании НЯ и результатов клинических лабораторных исследований (т. е. гематологических и биохимических анализов). Информацию о неблагоприятных явлениях либо добровольно сообщали субъекты, либо ее получали посредством ненаправленного опроса субъектов во время визитов в рамках исследования. Оценка безопасности включала следующие клинические лабораторные исследования:

- Гематология: гемоглобин (Hb), гематокрит, количество эритроцитов, количество лейкоцитов (WBC) и тромбоциты.
 - 30 ● Биохимия сыворотки: натрий, калий, хлорид, азот мочевины крови (BUN), креатинин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, кальций, фосфат, альбумин, общий белок.

- Скрининг: серологическое исследование на антитела к вирусу иммунодефицита человека, серологическое исследование на антитела к вирусу гепатита С (ВГС), серологическое исследование на антитела к вирусу гепатита В (ВГВ), поверхностный антиген гепатита В, антитела к поверхности ВГВ (антитела к HBs) и общее количество антител к сердцевинному антигену ВГВ (антитела к HBc), тест QuantiFERON-TB Gold, тест на беременность (человеческий хорионический гонадотропин бета [β -ХГЧ]).

Фармакокинетика

Образцы крови для измерения концентраций устекинумаба в сыворотке собирали на 0-й неделе (до и после инфузии) и на 2-й, 4-й и 8-й неделях. Анализы концентраций устекинумаба в сыворотке выполняли с применением прошедшего валидацию способа электрохемилюминесцентного иммунологического анализа (ECLIA) на платформе Meso Scale Discovery (MSD®) (г. Гейтерсберг, штат Мэриленд, США). Наименьшая определяемая количественно концентрация в пробе для способа ECLIA с использованием платформы MSD составляла 0,1688 мкг/мл.

Иммуногенность

Антитела к устекинумабу оценивали с использованием проб сыворотки, собранных у всех субъектов. Анализы антител к устекинумабу выполняли с использованием прошедшего валидацию, устойчивого к лекарственному средству, электрохемилюминесцентного иммунологического анализа (ECLIA), в котором устекинумаб использовали для захвата и обнаружения индуцированных иммунных ответов на устекинумаб. Титры антител определяли для всех субъектов, у которых были антитела к устекинумабу, и определяли статус нейтрализующих антител (Nab) в пробах, положительных на антитела к лекарственному средству.

Оценка эффективности

В ходе исследования оценивали показатели эффективности. Для определения эффективности оценивали количество баллов по шкале Мейо и частичной шкале Мейо, эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS) и количество баллов по Бристольской шкале стула (BSFS), С-реактивный белок (СРБ), фекальный лактоферрин, фекальный кальпротектин, количество баллов по опроснику для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ), количество баллов по краткому опроснику для оценки состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36) и количество баллов по опроснику для оценки состояния здоровья EuroQoL-5D. Критерии эффективности определяли следующим образом:

- Клиническая ремиссия (международные критерии): количество баллов по шкале Мейо ≤ 2 баллов и отсутствие > 1 балла по какой-либо из отдельных подшкал.
- Клиническая ремиссия (критерии США): абсолютное количество актов дефекаций ≤ 3 , количество баллов по подшкале ректального кровотечения 0 и количество баллов по эндоскопической подшкале Мейо 0 или 1.
- Клинический ответ: уменьшение количества баллов по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и на ≥ 3 баллов относительно исходного уровня индукции с уменьшением количества баллов по подшкале ректального кровотечения на ≥ 1 балла относительно исходного уровня или количеством баллов по подшкале ректального кровотечения, равным 0 или 1.
- Излечение по данным эндоскопии (т. е. улучшение внешнего вида слизистой оболочки при эндоскопии): количество баллов по эндоскопической подшкале Мейо 0 или 1.
- Излечение по данным гистологии: основано на шкале Гебо и определяется как содержание нейтрофилов в эпителии от 0 до $< 5\%$ и отсутствие разрушения крипт, эрозий, язв или грануляций.
- Заживление слизистой оболочки: излечение по данным эндоскопии и излечение по данным гистологии.
- Нормальное состояние или неактивное заболевание слизистой оболочки: количество баллов по эндоскопической шкале Мейо — 0.
- Симптоматическая ремиссия: количество баллов под подшкале частоты стула Мейо — 0 или 1 и количество баллов по подшкале ректального кровотечения — 0.
- Нормализация концентрации СРБ: концентрация СРБ ≤ 3 мг/л.
- Нормализация концентрации фекального лактоферрина: концентрация фекального лактоферрина $\leq 7,24$ мкг/г.
- нормализация концентрации фекального кальпротектина: концентрация фекального кальпротектина ≤ 250 мкг/кг.
- Ответ на основании модифицированной шкалы Мейо:
 - Определение 1: уменьшение количества баллов по модифицированной шкале Мейо ≥ 2 баллов и $\geq 35\%$ и либо уменьшение количества баллов по подшкале ректального кровотечения на ≥ 1 балла, либо количество баллов по подшкале ректального кровотечения — 0 или 1.

- Определение 2: уменьшение количества баллов по модифицированной шкале Мейо ≥ 2 баллов и $\geq 30\%$ и либо уменьшение ректального кровотечения на ≥ 1 балла, либо количество баллов по шкале ректального кровотечения составляет 0 или 1.

5 Результаты оценки безопасности

Внутривенные дозы устекинумаба, как ~ 6 мг/кг, так и 130 мг, по существу хорошо переносились и имели профиль безопасности, который был по существу сопоставим с плацебо в течение 8-й недели. Из 960 субъектов в группе анализа безопасности 1 или более возникающих в процессе лечения НЯ наблюдали на 8-й неделе у 50,0%, 41,4% и 48,0% субъектов в группах ~ 6 мг/кг, 130 мг и плацебо соответственно. На 8-й неделе серьезные нежелательные явления (СНЯ) фиксировали у 3,1%, 3,7% и 6,6% субъектов в группах ~ 6 мг/кг, 130 мг и плацебо соответственно.

Частота НЯ, возникших в течение 1 часа после инфузии, составляла 0,9%, 2,2% и 1,9% в группах ~ 6 мг/кг, 130 мг и плацебо соответственно.

Количество субъектов, у которых наблюдали 1 или более инфекций, составляло 15,3%, 15,9% и 15,0% в группах ~ 6 мг/кг, 130 мг и плацебо соответственно. Серьезные инфекции фиксировали у 0,3%, 0,6% и 1,3% субъектов в группах ~ 6 мг/кг, 130 мг и плацебо соответственно.

Результаты исследования фармакокинетики

Пробы сыворотки собирали на 0-й неделе (до введения), на 0-й неделе (через 1 час после введения), на 2-й неделе, на 4-й неделе и на 8-й неделе. У субъектов, рандомизированных в группу лечения устекинумабом, однократную в/в инфузию устекинумаба проводили либо в дозе, основанной на диапазоне массы тела ~ 6 мг/кг (т. е. 260 мг для субъектов с массой тела ≤ 55 кг, 390 мг для субъектов с массой тела > 55 кг и ≤ 85 кг или 520 мг для субъектов с массой тела > 85 кг), либо в фиксированной дозе 130 мг. Учитывая, что медианная масса тела субъектов в группе, получавшей 130 мг, составляла 72 кг, доза устекинумаба в дозе 130 мг соответствовала ~ 2 мг/кг в расчете на кг массы тела. Таким образом, в среднем воздействие устекинумаба в группе ~ 6 мг/кг было приблизительно в 3 раз выше воздействия в группе, получавшей 130 мг.

В соответствии с данным прогнозом после однократного в/в введения устекинумаба в дозе ~ 6 мг/кг или 130 мг медианные концентрации устекинумаба в сыворотке были приблизительно пропорциональны во всех моментах времени отбора проб на 8-й неделе. Медианные пиковые концентрации устекинумаба в сыворотке, которые наблюдали через 1 час после окончания инфузии на 0-й неделе, составляли 127,0

мкг/мл и 43,16 мкг/мл в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг соответственно. На 8-й неделе (время анализа основного конечного показателя эффективности) медианные концентрации устекинумаба в сыворотке составляли 8,59 мкг/мл и 2,51 мкг/мл в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг соответственно.

5 Субъекты, у которых не было клинического ответа на 8-й неделе после в/в введения плацебо на 0-й неделе, получали устекинумаб ~ 6 мг/кг в/в на 8-й неделе, тогда как субъекты, у которых не было клинического ответа на 8-й неделе после введения устекинумаба в/в на 0-й неделе, получали устекинумаб 90 мг п/к на 8-й неделе. Среди субъектов, получавших плацебо в/в на 0-й неделе, а затем получавших
10 устекинумаб ~ 6 мг/кг в/в на 8-й неделе, средняя концентрация устекинумаба в сыворотке на 16-й неделе (через 8 недель после введения в/в дозы устекинумаба) была немного выше, чем наблюдаемая на 8-й неделе (у субъектов, получавших устекинумаб ~ 6 мг/кг в/в на 0-й неделе [10,51 мкг/мл в сравнении с 8,59 мкг/мл соответственно]). Среди субъектов, получавших устекинумаб в дозе 90 мг п/к на 8-й неделе (после
15 первоначальной в/в дозы устекинумаба на 0-й неделе), средняя концентрация устекинумаба в сыворотке на 16-й неделе была немного больше у субъектов, получавших устекинумаб в дозе ~ 6 мг/кг в/в на 0-й неделе, по сравнению с субъектами, получавшими устекинумаб в дозе 130 мг на 0-й неделе (1,92 мкг/мл в сравнении с 1,59 мкг/мл соответственно)

20 **Результаты оценки иммуногенности**

Из 635 субъектов в группах устекинумаба, имевших подходящие пробы для оценки антител к устекинумабу, 4 (0,6%) субъекта были положительными в отношении антител к устекинумабу на 8-й неделе. Из этих 4 субъектов у 2 (50%) были обнаружены NAb.

25 Из 822 субъектов, получивших устекинумаб в любое время до 16-й недели и имевших подходящие пробы для оценки антител к лекарственному средству (ADA), у 18 субъектов (2,2%) были обнаружены антитела к устекинумабу во время последней оценки безопасности. Из них у 4 из 15 субъектов (26,7%) были обнаружены NAb среди тех, у кого оценка на наличие NAb была возможной во время последней оценки
30 безопасности. Среди субъектов, получавших устекинумаб п/к в дозе 90 мг на 8-й неделе, частота появления антител к устекинумабу до 16-й недели была численно больше в группе 130 мг в/в → 90 мг п/к по сравнению с группой п/к ~ 6 мг/кг в/в → 90 мг (4,5% [6 из 132 субъектов] и 1,0% [1 из 101 субъекта]).

Результаты оценки эффективности

Клиническая ремиссия на 8-й неделе. Международное определение

На 8-й неделе существенно большее количество субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг достигало клинической ремиссии (15,5% и 15,6% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (5,3%; $p < 0,001$ для обоих сравнений; Таблица 1).

Таблица 1. Количество субъектов в клинической ремиссии (международное определение) на 8-й неделе

	Плацебо в/в	Устекинумаб в/в		Объединенные данные
		130 мг	6 мг/кг	
Группа анализа основных показателей эффективности	319	320	322	642
Неделя 8 (N)	319	320	322	642
Субъекты с клинической ремиссией	17 (5,3%)	50 (15,6%)	50 (15,5%)	100 (15,6%)
Скорректированное различие между группами лечения (ДИ 97,5%)		10,3 (5,7, 14,9)	10,2 (5,6, 14,8)	10,2 (6,6, 13,9)
р-значение		<0,001	<0,001	<0,001

N = количество субъектов; ДИ = доверительный интервал

Клиническая ремиссия на 8-й неделе — определение США

На 8-й неделе существенно большее количество субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг достигало клинической ремиссии (18,9% и 16,6% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (6,3%; $p < 0,001$ для обоих сравнений; Таблица 2).

Таблица 2. Количество субъектов в клинической ремиссии (определение США) на 8-й неделе

	Плацебо в/в	Устекинумаб в/в		Объединенные данные
		130 мг	6 мг/кг	
Группа анализа основных показателей эффективности	319	320	322	642
Неделя 8 (N)	319	320	322	642
Субъекты с клинической ремиссией	20 (6,3%)	53 (16,6%)	61 (18,9%)	114 (17,8%)
Скорректированное различие между группами лечения (ДИ 97,5%)		10,3 (4,8, 15,8)	12,7 (7,0, 18,4)	11,5 (7,0, 16)
p-значение		<0,001	<0,001	<0,001

N = количество субъектов; ДИ = доверительный интервал

5 Излечение по данным эндоскопии на 8-й неделе

На 8-й неделе существенно большее количество субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг достигало излечения по данным эндоскопии (27,0% и 26,3% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (13,8%; $p < 0,001$ для обоих сравнений; Таблица 3).

10

Таблица 3. Количество субъектов с излечением по данным эндоскопии на 8-й неделе

	Плацебо в/в	Устекинумаб в/в		Объединенные данные
		130 мг	6 мг/кг	
Группа анализа основных показателей эффективности	319	320	322	642
Неделя 8 (N)	319	320	322	642
Субъекты с излечением по данным эндоскопии	44 (13,8%)	84 (26,3%)	87 (27,0%)	171 (26,6%)

Скорректированное различие между группами лечения	12,4	13,3	12,8
(ДИ 95%)	(6,5, 18,4)	(7,3, 19,3)	(7,9, 17,8)
(ДИ 97,5%)	(5,2, 19,1)	(6,4, 20,1)	(7,2, 18,5)
р-значение	<0,001	<0,001	<0,001

N = количество субъектов; ДИ = доверительный интервал

Клинический ответ на 8-й неделе

5 На 8-й неделе у существенно большего количества субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг возник клинический ответ (61,8% и 51,3% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (31,3%; $p < 0,001$ для обоих сравнений; Таблица 4).

Таблица 4. Количество субъектов с клиническим ответом

	Плацебо в/в	Устекинумаб в/в		Объединенные данные
		130 мг	6 мг/кг	
Группа анализа основных показателей эффективности	319	320	322	642
Неделя 8 (N)	319	320	322	642
Субъекты с клиническим ответом	100 (31,3%)	164 (51,3%)	199 (61,8%)	363 (56,5%)
Скорректированное различие между группами лечения		19,9	30,5	25,2
(ДИ 95%)		(12,8, 27,3)	(23,2, 37,8)	(18,9, 31,5)
(ДИ 97,5%)		(11,4, 28,3)	(22,2, 38,8)	(18,0, 32,4)
р-значение		<0,001	<0,001	<0,001

N = количество субъектов; ДИ = доверительный интервал

Изменение относительно исходного уровня общего количества баллов по шкале IBDQ на 8-й неделе

На исходном уровне медианные баллы по шкале IBDQ были схожими во всех группах лечения. На 8-й неделе медианные улучшения относительно исходных значений количества баллов по шкале IBDQ были существенно больше в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг (31,0 и 31,5 соответственно) по сравнению с группой плацебо (10,0; $p < 0,001$ для обоих сравнений).

Клиническая ремиссия на 8-й неделе

Когда ремиссию оценивали как достижение клинической ремиссии (международное определение) плюс 0 баллов по подшкале ректального кровотечения на 8-й неделе, количество субъектов, достигших этого конечного показателя, было практически идентично наблюдаемым на основании анализа основных показателей эффективности (международное определение). Существенно большее количество субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг достигало этого конечного показателя (15,2% и 15,3% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (5,3%; $p < 0,001$ для обоих сравнений).

Симптоматическая ремиссия на 8-й неделе

На 8-й неделе существенно большее количество субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг достигало симптоматической ремиссии (44,7% и 41,3% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (22,6%; $p < 0,001$ для обоих сравнений).

Излечение по данным гистологии на 8-й неделе

Излечение по данным гистологии определяли как содержание нейтрофилов в эпителии от 0 до $< 5\%$ и отсутствие разрушения крипт, эрозий, язв или грануляций. На 8-й неделе существенно большее количество субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг достигало излечения по данным гистологии (35,6% и 37,9% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (21,9%; $p < 0,001$ для обоих сравнений).

Изменение относительно исходного уровня количества баллов по шкале Мейо на 8-й неделе

На исходном уровне средние баллы по шкале Мейо были одинаковыми во всех группах лечения (8,9 для всех групп). На 8-й неделе среднее снижение относительно исходных значений количества баллов по шкале Мейо было существенно больше в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг (3,5 и 3,2 соответственно) по сравнению с группой плацебо (1,8; $p < 0,001$ для обоих сравнений).

Изменение относительно исходного уровня количества баллов по частичной шкале Мейо на 8-й неделе

На исходном уровне средние баллы по частичной шкале Мейо были одинаковыми во всех группах лечения (6,2 для всех групп). Уже на 2-й неделе и далее во время визитов на 8-й неделе среднее снижение количества баллов по частичной шкале Мейо было существенно больше в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг по сравнению с группой плацебо. На 2-й неделе среднее снижение относительно исходного уровня количества баллов по частичной шкале Мейо составляло 1,6 и 1,5 при ~ 6 мг/кг и 130 мг соответственно, по сравнению с 1,0 в группе плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений). На 8-й неделе среднее снижение относительно исходного уровня количества баллов по частичной шкале Мейо составляло 2,9 и 2,6 при ~ 6 мг/кг и 130 мг соответственно, по сравнению с 1,5 в группе плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

Оценка по шкале UCEIS на 8-й неделе

Количество баллов по шкале UCEIS представляет собой общую оценку эндоскопической степени тяжести ЖК, основанную на сосудистом рисунке слизистых оболочек, кровотечении и изъязвлении. Количество баллов может находиться в диапазоне от 3 до 11, причем более высокое значение относится к более тяжелому заболеванию по результатам эндоскопии. Количество баллов по шкале UCEIS оценивали только во время центрального анализа видео эндоскопии.

На исходном уровне средние баллы по шкале UCEIS были схожими во всех группах лечения (7,6, 7,5, 7,5 в группах ~ 6 мг/кг, 130 мг и плацебо соответственно). На 8-й неделе среднее снижение относительно исходных значений количества баллов по шкале UCEIS было существенно больше в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг (1,3 и 1,1 соответственно) по сравнению с группой плацебо (0,5; $p < 0,001$ для обоих сравнений).

На 8-й неделе существенно большее количество субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг имело ≤ 4 баллов по шкале UCEIS (20,2% и 19,1% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (11,0%; $p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). Предполагается, что количество баллов по шкале UCEIS ≤ 4 связано со значением 0 или 1 по эндоскопической подшкале, которое было основанием для установления излечения по данным эндоскопии в данном исследовании.

Оценка по Бристольской шкале стула

Количество баллов по шкале BSFS во время визита представляло собой среднее арифметическое баллов по шкале BSFS для 3 дней до визита. Для расчета

среднего балла по шкале BSFS для данного визита использовали те же 3 дня, что и для расчета баллов по подшкалам частоты стула и ректального кровотечения шкалы Мейо.

У приблизительно 40% (370/961) рандомизированных субъектов был рассчитан балл по шкале BSFS на исходном уровне. На исходном уровне у 99,2% (367/370) субъектов среднее количество баллов по шкале BSFS составило ≥ 3 , а у большинства субъектов (54,3%) среднее количество баллов по шкале BSFS составило ≥ 6 , что указывает на диарею. Уже на 2-й неделе и далее во время визитов на 8-й неделе количество субъектов с диареей (среднее количество баллов по шкале BSFS ≥ 6) было больше в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг по сравнению с группой плацебо. На 8-й неделе у 22,8%, 21,1% и 32,0% субъектов была диарея (среднее количество баллов по шкале BSFS ≥ 6) в группах ~ 6 мг/кг, 130 мг и плацебо соответственно. Кроме того, на 8-й неделе количество субъектов с нормальным стулом (≥ 3 и < 5) было больше в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг по сравнению с плацебо (48,3%, 48,9% и 29,3% соответственно).

Нормализация С-реактивного белка

С-реактивный белок (СРБ) используют в качестве маркера воспаления у субъектов с ВЗК. При ЯК повышение уровня СРБ связано с выраженной клинической активностью, повышенной скоростью оседания эритроцитов и активным заболеванием по результатам колоноскопии. С-реактивный белок анализировали с использованием прошедшего валидацию высокочувствительного анализа на СРБ.

На исходном уровне количество субъектов с ненормальным СРБ (> 3 мг/л) было схожим во всех группах лечения; в целом у 59,2% рандомизированных субъектов наблюдались ненормальные концентрации СРБ на исходном уровне. Уже на 2-й неделе и далее во время визитов на 8-й неделе среди субъектов с ненормальными значениями на исходном уровне существенно большее количество субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг достигало нормализации СРБ (≤ 3 мг/л) по сравнению с группой плацебо. На 8-й неделе 38,7% и 34,1% субъектов достигали нормализации СРБ в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг соответственно, по сравнению с 21,1% субъектов в группе плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

Нормализация фекального лактоферрина

На исходном уровне количества субъектов с ненормальным лактоферрином ($> 7,24$ мкг/г) были схожими во всех группах лечения; в целом у 90,0% рандомизированных субъектов наблюдали ненормальные концентрации фекального лактоферрина на исходном уровне. Уже на 4-й неделе и 8-й неделе среди субъектов с ненормальными значениями на исходном уровне существенно большее количество

субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг достигало нормализации фекального лактоферрина ($\leq 7,24$ мкг/г) по сравнению с группой плацебо. На 8-й неделе 14,6% и 17,2% субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг соответственно достигали нормализации фекального лактоферрина по сравнению с 9,3% субъектов в группе плацебо ($p = 0,042$, $p = 0,006$ соответственно для групп устекинумаба).

Нормализация фекального кальпротектина

На исходном уровне количество субъектов с ненормальным фекальным кальпротектином (> 250 мг/кг) было немного больше в группе ~ 6 мг/кг (85,1%) по сравнению с группой с плацебо (78,4%); У 82,5% субъектов в группе, получавшей 130 мг, на исходном уровне был ненормальный фекальный кальпротектин. Уже на 2-й неделе и 4-й неделе среди субъектов с ненормальными значениями на исходном уровне существенно большее количество субъектов в группах ~ 6 мг/кг и 130 мг достигало нормализации фекального кальпротектина (≤ 250 мг/кг). На 8-й неделе среди субъектов с ненормальным фекальным кальпротектином на исходном уровне количество субъектов с нормализованным фекальным кальпротектином, хотя и не существенно, но было численно больше в группах устекинумаба ~ 6 мг/кг и 130 мг (25,5% и 24,2% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (20,4%; $p = 0,148$, $p = 0,301$ для обоих сравнений соответственно).

Пример 2. Исследование поддерживающей терапии устекинумабом язвенного колита у людей

Методика

В данном рандомизированном исследовании поддерживающей терапии с отменой препарата все включенные в исследование субъекты должны быть пациентами, ответившими на лечение исследуемым агентом, введенным в исследование индукционной терапии. Основная (рандомизированная) группа пациентов. Субъекты, у которых проявился клинический ответ на в/в устекинумаб после индукции, представляли собой основную группу пациентов в исследовании поддерживающей терапии. Эта группа пациентов включала следующих субъектов: субъекты, рандомизированные для назначения устекинумаба (т. е. 130 мг в/в или ~ 6 мг/кг в/в) на 0-й неделе исследования индукционной терапии и у которых проявился клинический ответ на 8-й неделе индукции; и субъекты, рандомизированные для назначения плацебо на 0-й неделе исследования индукционной терапии и у которых не было клинического ответа на 8-й неделе индукции, но был клинический ответ на 16-й

неделе индукции после получения в/в дозы устекинумаба (~ 6 мг/кг) на 8-й неделе индукции (плацебо → устекинумаб ~ 6 мг/кг в/в). Эти субъекты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 на 0-й неделе поддерживающей терапии для назначения устекинумаба в дозе 90 мг п/к каждые 8 недель (1 р/8 нед), устекинумаба в дозе 90 мг п/к каждые 12 недель (1 р/12 нед) или плацебо п/к. Нерандомизированная группа пациентов. Дополнительные субъекты, включенные в исследование поддерживающей терапии, не были рандомизированы в основную группу пациентов и получали следующее поддерживающее лечение в этом исследовании: пациенты с отсроченным ответом на лечение с индукцией устекинумабом (т. е. субъекты, у которых не было клинического ответа на в/в введение устекинумаба на 8-й неделе индукции, но был клинический ответ на 16-й неделе индукции после получения устекинумаба 90 мг п/к на 8-й неделе индукции) получали устекинумаб 90 мг п/к 1 р/8 нед; а пациенты, ответившие на лечение с индукцией плацебо (т. е. субъекты, у которых был клинический ответ на в/в индукцию плацебо) получали п/к плацебо. У нерандомизированных субъектов оценивали как эффективность, так и безопасность, но они не были включены в ключевые анализы эффективности.

Все субъекты получали назначенную им дозу исследуемого агента п/к во время визита на 0-й неделе поддерживающей терапии. После этого для поддержания слепого режима все субъекты получали исследуемый агент во время всех запланированных визитов для введения исследуемого агента. У субъектов оценивали наличие клинических признаков обострения при каждом визите и в случае подтверждения утраты клинического ответа они имели право на получение лекарственного средства для экстренной помощи. Основная часть исследования поддерживающей терапии проходила до 44-й недели, а долгосрочное расширенное исследование будет продолжаться до 220-й недели.

Число субъектов (запланированных и проанализированных).

В данное исследование поддерживающей терапии было включено 783 субъекта, которые завершали исследование индукционной терапии и у которых был клинический ответ на индукцию исследуемым агентом. Число субъектов в каждой группе лечения на 0-й неделе поддерживающей терапии было следующим:

- Рандомизированная (основная) группа пациентов (523 субъекта [было запланировано 327 субъектов]):

- 176 субъектов были рандомизированы для назначения устекинумаба в дозе 90 мг п/к 1 р/8 нед;
- 172 субъекта были рандомизированы для назначения устекинумаба в дозе 90 мг п/к 1 р/12 нед;
- 5 - 175 субъектов были рандомизированы для назначения плацебо п/к.
- Нерандомизированная выборка (260 субъектов):
 - 157 субъектов с отсроченным ответом на индукцию устекинумабом (т. е. субъекты, у которых не было клинического ответа на введение устекинумаба на 8-й неделе индукции, но был клинический ответ на 16-й неделе индукции)
 - 10 получали устекинумаб 90 мг п/к 1 р/8 нед;
 - 103 субъекта, у которых был клинический ответ на в/в индукцию плацебо (пациенты, ответившие на лечение с индукцией плацебо), получали плацебо п/к.

15 Диагноз и основные критерии включения

Все субъекты, включенные в данное исследование поддерживающей терапии с рандомизированной отменой препарата, представляли собой субъектов с ЯК умеренного или тяжелого течения, у которых возник неадекватный ответ или непереносимость стандартной терапии (т. е. кортикостероиды или иммуномодуляторы)

20 или биологической терапии (т. е. антагонист ФНО и/или ведолизумаб) и был клинический ответ на исследуемый агент во время исследования индукционной терапии. В эту группу входили субъекты, у которых был клинический ответ на в/в введение устекинумаба, клинический ответ на в/в введение плацебо или отсроченный клинический ответ на введение устекинумаба, и которым не выполняли запрещенные

25 протоколом изменения в приеме лекарственных препаратов во время индукции индукционной терапии.

Критерии оценки

- Фармакокинетика (ФК): концентрация устекинумаба в сыворотке.
- 30 ● Иммуногенность: антитела к устекинумабу.
- Фармакодинамика (ФД) / биомаркеры: сывороточные биомаркеры; кишечная микрофлора; экспрессия РНК и гистологическая оценка активности заболевания и заживления в образцах биопсии слизистой.
- Генетика и эпигенетика: дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) в цельной крови.

- Эффективность: оценка по шкале Мейо и частичной шкале Мейо, эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS), СРБ, фекальный лактоферрин и фекальный кальпротектин.
- Связанное со здоровьем качество жизни: опросник для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ), краткий опросник для оценки состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36) и опросник для оценки состояния здоровья EuroQoL-5D (EQ-5D).
- Финансовые показатели лечения: госпитализации и хирургические вмешательства, связанные с ЯК; визуальная аналоговая шкала (VAS) трудоспособности и опросник для оценки нарушения трудоспособности и повседневной деятельности, версия для анализа влияния общего состояния здоровья (WPAI-GH).
- Безопасность: нежелательные явления (НЯ), серьезные неблагоприятные явления (СНЯ), инфекции, реакции на участке инъекции, аллергические реакции, гематологические и биохимические параметры, основные показатели жизнедеятельности, объективное обследование и раннее обнаружение туберкулеза.

КОНЕЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

- **Основным конечным показателем** была клиническая ремиссия на 44-й неделе. Определение клинической ремиссии (а также процедура проведения испытаний) различается в рамках исследования субъектов из США и других стран в связи с отличиями в определении клинической ремиссии на международном уровне и в США. Каждое определение клинической ремиссии было применено ко всем субъектам в группе анализа основных показателей эффективности.
 - Международное определение основного конечного показателя «клиническая ремиссия» представляло собой ≤ 2 баллов по шкале Мейо и отсутствие > 1 балла по любой из отдельных подшкал.
 - Принятое в США определение клинической ремиссии представляло собой абсолютное количество актов дефекации ≤ 3 , 0 баллов под подшкале Мейо ректального кровотечения и 0 баллов или 1 балл по эндоскопической подшкале Мейо.
- **Дополнительными конечными показателями**, перечисленными в порядке их оценки, были:
 - сохранение клинического ответа на 44-й неделе;
 - лечение по данным эндоскопии на 44-й неделе

- клиническая ремиссия и отсутствие сопутствующего приема кортикостероидов (клиническая ремиссия без кортикостероидов) на 44-й неделе;
- сохранение клинической ремиссии на 44-й неделе у субъектов, достигших клинической ремиссии на исходном уровне исследования поддерживающей терапии.

В отношении 3-го и 4-го дополнительных конечных показателей использовали международное определение клинической ремиссии для других стран, кроме США, и определение США клинической ремиссии использовали для США.

Демографические параметры и исходные характеристики заболевания суммировали на основании данных 961 субъекта из группы анализа основных показателей эффективности.

Анализы конечных показателей с контролем множественности, за исключением четвертого дополнительного конечного показателя, связанного с сохранением клинической ремиссии, проводили с использованием критерия хи-квадрат Кокрана-Мантеля-Гензеля (СМН), стратифицированного по статусу клинической ремиссии (международное определение) на исходном уровне исследования поддерживающей терапии (да/нет по данным интерактивной системы веб-ответа (IWRS)) и индукционному лечению (плацебо в/в [I-0] → устекинумаб ~ 6 мг/кг в/в [I-8], устекинумаб 130 мг в/в [I-0] или устекинумаб ~ 6 мг/кг в/в [I-0]). Для четвертого дополнительного конечного показателя (сохранение клинической ремиссии) использовали критерий хи-квадрат СМН, стратифицированный по индукционному лечению.

Международные и используемые только в США процедуры множественного тестирования были предварительно разработаны таким образом, чтобы снижать общую частоту ошибок типа 1 при уровне 0,05 для конечных показателей с контролем множественности в этом исследовании (раздел 3.11.2.7.3). Все статистические анализы проводили при 2-стороннем уровне существенности 0,05. Представлены номинальные значения p .

Безопасность оценивали путем обобщения частоты и типа возникших в процессе лечения неблагоприятных явлений (НЯ), лабораторных параметров (гематологических и биохимических) и основных показателей состояния организма. Сводные данные по безопасности обеспечивают по отдельности для рандомизированных субъектов, нерандомизированных субъектов и для всех получивших лечение субъектов.

Представление данных по безопасности сосредоточены на рандомизированной группе пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

5 ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

В данное исследование поддерживающей терапии всего было включено 783 субъекта, которые завершили исследование индукционной терапии и у которых был клинический ответ на индукцию исследуемым агентом. Из них 523 субъекта находились в целевой основной группе пациентов для исследования поддерживающей
10 терапии и были рандомизированы для п/к введения устекинумаба или плацебо на 0-й неделе поддерживающей терапии (176, 172 и 175 субъектов в группах устекинумаба 90 мг п/к 1 раз в 8 недель, устекинумаба 90 мг п/к 1 раз в 12 недель и плацебо соответственно). Остальные 250 субъектов находились в нерандомизированной группе, включая 157 пациентов с отсроченным ответом на индукцию устекинумабом (которые
15 получали устекинумаб 90 мг п/к 1 раз в 8 недель) и 103 пациента, ответивших на лечение с индукцией плацебо (которые получали плацебо). Все включенные в исследование субъекты, распределенные для получения лечения на исходном уровне исследования поддерживающей терапии, получали в это время исследуемый агент.

До 40-й недели (последний визит введения дозы в исследовании
20 поддерживающей терапии) 85 субъектов (16,3%) в основной группе пациентов прекратили применение исследуемого агента. Количество субъектов, прекративших применение исследуемого агента, было больше в группе плацебо (24,6%), чем в группе устекинумаба 1 р/8 нед и 1 р/12 нед (10,2% и 14,0% соответственно). Наиболее распространенными причинами прекращения приема препарата были отсутствие
25 эффективности и неблагоприятное явление из-за ухудшения ЯК. До 44-й недели 29 субъектов (5,5%) в основной группе пациентов прекратили участие в исследовании; наиболее частой причиной прекращения участия в исследовании был отзыв согласия.

Исходные клинические характеристики заболевания были типичными для группы субъектов с ЯК умеренного или тяжелого течения, устойчивых к имеющимся
30 видам лечения, и, как правило, были сбалансированы во всех 3 группах лечения. Медианная продолжительность заболевания составила 6,05 лет, а медианное количество баллов по шкале Мейо составило 9,0, при этом 86,9% и 13,1% представляли собой среднетяжелый и тяжелый ЯК соответственно. На исходном уровне индукции 52,2% субъектов в основной группе пациентов в исследовании поддерживающей

терапии принимали кортикостероиды, 26,6% принимали иммуномодулирующие лекарственные средства и 70,7% принимали аminosалицилаты. Большинство субъектов (93,5%) имели неадекватный ответ на кортикостероиды и/или 6-MP/AZA, или непереносимость, или у них проявилась кортикостероидная зависимость на исходном уровне индукции. В целом в основной группе пациентов у 47,6% субъектов было документально подтвержденное неудачное лечение биопрепаратами в анамнезе, а у 52,4% субъектов — не было. Кроме того, у 47,2% было неудачное лечение по меньшей мере 1 антителом против ФНО, тогда как у 13,4% было неудачное лечение как антителом против ФНО, так и ведолизумабом, и 49,3% не подвергали ранее никакой биологической терапии; у 2 субъектов было неудачное лечение только ведолизумабом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Поддерживающая терапия устекинумабом оказалась эффективной в группе субъектов с ЯК умеренного или тяжелого течения, для которых ранее оказались неэффективными или непереносимыми стандартные способы терапии или биологическая терапия, включая антагонисты ФНО и/или ведолизумаб, и возник клинический ответ через 8 недель после однократного в/в введения устекинумаба в качестве индукционной терапии.

На основании предварительно разработанных международных и специфичных для США процедур множественного тестирования может быть установлена статистическая существенность для обоих режимов дозирования устекинумаба (90 мг 1 p/8 нед, так и 90 мг 1 p/12 нед) для основного конечного показателя «клиническая ремиссия» на 44-й неделе, и для трех дополнительных конечных показателей, таких как сохранение клинического ответа на 44-й неделе, излечение по данным эндоскопии на 44-й неделе и клиническая ремиссия без кортикостероидов на 44-й неделе. Кроме того, статистическая существенность может быть установлена в отношении сохранения клинической ремиссии на 44-й неделе (среди субъектов, достигших клинической ремиссии на исходном уровне поддерживающей терапии) для обеих доз устекинумаба на основании специфичных для США процедур тестирования, и для режима дозирования устекинумаба 1 p/12 нед на основании международной процедуры тестирования.

- Клиническая эффективность в основной группе пациентов (т. е. у субъектов с клиническим ответом через 8 недель после получения индукционной терапии устекинумабом в/в)

- Основной конечный показатель: Клиническая ремиссия

○ Количество субъектов в клинической ремиссии (на основании международного определения) на 44-й неделе было существенно больше в группе устекинумаба 1 р/8 нед и группе устекинумаба 1 р/12 нед (43,8% и 38,4% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (24,0%; $p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно).

○ Количество субъектов в клинической ремиссии (на основании определения США) на 44-й неделе было существенно больше в группе устекинумаба 1 р/8 нед и группе устекинумаба 1 р/12 нед (42,6% и 39,5% соответственно) по сравнению с субъектами в группе плацебо (24,6%; $p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно).

○ Влияние устекинумаба на достижение клинической ремиссии (основанной как на международном, так и на специфичном для США определениях) по существу было одинаковым в подгруппах (включая субъектов, для которых лечение биологическим препаратом оказалось неэффективным, и субъектов, для которых лечение биологическим препаратом не оказалось неэффективным, а также субъектов, которые получали сопутствующие иммуномодуляторы или кортикостероиды на исходном уровне индукции, и субъектов, которые не получали таких препаратов) и было устойчивым к заранее определенным изменениям в правилах обработки данных.

- Дополнительные конечные показатели: сохранение клинического ответа, излечение по данным эндоскопии, клиническая ремиссия без кортикостероидов и сохранение клинической ремиссии

○ Количество субъектов, у которых сохранялся клинический ответ на 44-й неделе, и которые достигали излечения по данным эндоскопии, достигали ремиссии без кортикостероидов (на основании как международных, так и специфичных для США определений клинической ремиссии), было существенно больше ($p < 0,01$) в группах устекинумаба 1 р/8 нед и 1 р/12 нед по сравнению с группой, получавшей плацебо.

○ Количество субъектов, остававшихся в клинической ремиссии, среди субъектов, достигших клинической ремиссии на исходном уровне исследования поддерживающей терапии, было численно больше в обеих группах устекинумаба 1 р/8 нед и 1 р/12 нед по сравнению с группой плацебо (на основании как международного определения клинической

ремиссии, так и подобного определения для США). Статистическая существенность ($p < 0,01$) была достигнута для обоих сравнений групп 1 p/8 нед и 1 p/12 нед с группой плацебо при использовании специфичного для США определения клинической ремиссии; однако статистическая

5 существенность была достигнута только в группе 1 p/12 нед ($p < 0,01$) по сравнению с группой с плацебо на основании международного определения клинической ремиссии.

- Другие гистологические, относящиеся к слизистой оболочке, клинические и эндоскопические конечные показатели

10 Анализы, изложенные ниже, не были скорректированы на множественность. Установление статистической существенности основано на номинальных значениях p .

- Количество субъектов, достигших излечения по данным гистологии (т. е. инфильтрация нейтрофилами в $< 5\%$ крипт, отсутствие разрушения крипт

15 и отсутствие эрозии, язв или грануляционной ткани) на 44-й неделе, было существенно ($p < 0,001$) больше в группе устекинумаба 1 p/8 нед и 1 p/12 нед по сравнению с группой плацебо.

- Количество субъектов, достигших заживления слизистой оболочки (комбинация излечения по данным эндоскопии и излечения по данным гистологии) на 44-й неделе, группе устекинумаба 1 p/8 нед и 1 p/12 нед

20 было существенно ($p < 0,01$) выше, чем в группе плацебо.

- При использовании как международных, так и принятых в США определений клинической ремиссии количество субъектов, достигших ремиссии без кортикостероидов в течение по меньшей мере 90 дней до 44-

25 й недели, в группах устекинумаба 1 p/8 нед и 1 p/12 было существенно больше ($p < 0,01$), чем в группе плацебо. Кроме того, среди субъектов, получавших кортикостероиды на исходном уровне исследования поддерживающей терапии, существенно большее количество субъектов ($p < 0,05$) находилось в клинической ремиссии и одновременно не

30 получало кортикостероиды в течение по меньшей мере 90 дней до 44-й недели в группах устекинумаба 1 p/8 нед и 1 p/12 нед по сравнению с субъектами в группе плацебо.

- Эффективность поддерживающего лечения устекинумабом также показана на основании клинических результатов, которые оценивали по

устойчивому улучшению баллов по частичной шкале Мейо, сохранению ремиссии симптомов, а также поддержанию излечения по данным эндоскопии. Еще одно доказательство эффективности поддерживающего лечения устекинумабом заключалось в ремиссии, устанавливаемой на основании количества баллов по частичной шкале Мейо, и симптоматической ремиссии с течением времени, а также при контроле симптомов (частота стула и ректальное кровотечение).

- Биомаркеры воспаления

○ В период до 44-й недели в группах лечения устекинумабом сохранялись концентрации СРБ, фекального лактоферрина и фекального кальпротектина, наблюдаемые на исходном уровне исследования поддерживающей терапии, тогда как медианные концентрации СРБ, фекального лактоферрина и фекального кальпротектина в группе плацебо ухудшались (повышались).

○ На 44-й неделе количество субъектов с нормализованным СРБ, фекальным кальпротектином и фекальным лактоферрином в группах устекинумаба 1 р/8 нед и 1 р/12 нед было по существу значительно больше, чем в группе плацебо.

- Клинические конечные показатели в зависимости от статуса неэффективности лечения биопрепаратом

○ Для субъектов с наличием/отсутствием неэффективного лечения биопрепаратом в анамнезе, количество субъектов, которые достигали каждого из основных и дополнительных конечных показателей и заживления слизистой оболочки, как правило, было больше в группах устекинумаба 1 р/8 нед и 1 р/12 нед по сравнению с группой плацебо.

○ В некоторых случаях, когда эффекты лечения были схожими в группах пациентов с наличием и отсутствием неэффективного лечения биопрепаратом в анамнезе, среди различных конечных показателей наблюдалась устойчивая тенденция к повышению эффекта лечения в группе устекинумаба 1 р/8 нед по сравнению с группой устекинумаба 1 р/12 нед. Эта тенденция не наблюдалась в группе пациентов без неэффективности лечения биопрепаратом в анамнезе.

- Эффективность на основе подгрупп воспалительного биомаркера

- 5 ○ Хотя у субъектов с более высоким уровнем воспаления (повышенная концентрация СРБ и/или повышение маркеров воспаления в кале) на исходном уровне исследования индукционной или поддерживающей терапии обе дозы по существу были эффективными по сравнению с плацебо, эффективность устекинумаба 1 р/8 нед, по-видимому, была выше

10 во всем диапазоне клинических конечных показателей по сравнению с группой устекинумаба 1 р/12 нед. Однако у субъектов с низким уровнем воспаления на исходном уровне устекинумаб в дозе 1 р/8 нед и 1 р/12 нед демонстрировал схожую эффективность в отношении всех конечных показателей.
- 15 - Связанное со здоровьем качество жизни

 - На 44-й неделе у субъектов в группах устекинумаба 1 р/8 нед и 1 р/12 нед улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, в целом сохранялось по результатам оценки с помощью таких инструментов, как IBDQ, SF-36 и EQ 5D, по сравнению с группой плацебо.
- 20 - Результаты для дозы устекинумаба 90 мг 1 р/8 нед и дозы устекинумаба 90 мг 1 р/12 нед

 - Хотя в группах устекинумаба 1 р/8 нед и 1 р/12 нед наблюдалась по существу аналогичная эффективность на основании основных и дополнительных конечных показателей, режим 1 р/8 нед немного превосходил режим 1 р/12 нед на основании следующих более объективных и строгих параметров эффективности, включая:

 - 25 ◆ эндоскопическое излечение и заживление слизистой оболочки на 44-й неделе

30 ◆ длительную ремиссию, установленную на основании количества баллов по частичной шкале Мейо, на 44-й неделе

◆ клиническую ремиссию без кортикостероидов, а также отмену кортикостероидов по меньшей мере за 90 дней до 44-й недели у субъектов, получавших кортикостероиды на исходном уровне исследования поддерживающей терапии
 - Кроме того, при оценке эффективности с временем (для следующих конечных показателей) группа 1 р/8 нед демонстрировала более высокую эффективность, чем группа 1 р/12 нед:

- ♦ баллы по подшкалам Мейо частоты стула и ректального кровотечения указывают на неактивное или легкое заболевание (т. е. 0 или 1 баллов), а также абсолютное количество актов дефекации ≤ 3 в период времени до 44-й недели.
- 5 ♦ ремиссия, установленная на основании количества баллов по частичной шкале Мейо, и симптоматическая ремиссия в период времени до 44-й недели
- ♦ медианные изменения относительно исходного уровня концентраций фекальных лактоферрина и кальпротектина в период времени до 44-й
- 10 недели.
- Эффективность у пациентов с отсроченным ответом на индукцию устекинумабом
Субъекты с отсроченным ответом на индукционную терапию устекинумабом были способны сохранять клинический ответ и достигать клинической ремиссии, излечения по данным эндоскопии, гистологии и заживления слизистой оболочки
- 15 (комбинация излечения по данным эндоскопии и излечения по данным гистологии), получая устекинумаб в дозе 90 мг один раз в 8 недель.
- Эффективность и фармакокинетика/иммуногенность
 - В целом во время поддерживающей терапии наблюдали положительную связь между концентрацией устекинумаба в сыворотке и результатами клинической
 - 20 эффективности, такими как клиническая ремиссия и излечение по данным эндоскопии. Кроме того, более низкие уровни воспаления, измеренные по концентрации СРБ, наблюдали у субъектов с более высокими концентрациями устекинумаба в сыворотке.
 - Среди субъектов, получавших поддерживающую терапию устекинумабом,
 - 25 появление антител к устекинумабу не оказывало влияния на клиническую эффективность, измеренную по множественным конечным показателям, таким как клиническая ремиссия, излечение по данным эндоскопии, клинический ответ и изменение относительно исходного уровня исследования
 - 30 поддерживающей терапии количества баллов по шкале Мейо; при этом интерпретация данных ограничена малым размером выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ФАРМАКОКИНЕТИКЕ И ИММУНОГЕННОСТИ

- После поддерживающего лечения устекинумабом в дозе 90 мг п/к 1 р/8 нед или 1 р/12 нед равновесное состояние достигалось через приблизительно 8 или 12 недель

после начала введения поддерживающей дозы устекинумаба 90 мг п/к 1 р/8 нед или устекинумаба 90 мг п/к 1 р/12 нед соответственно. Медианные остаточные концентрации устекинумаба в сыворотке в равновесном состоянии с течением времени были приблизительно в 3 раза выше в группе устекинумаба 1 р/8 нед (от 2,69 мкг/мл до 3,09 мкг/мл), чем в группе 1 р/12 нед (от 0,92 мкг/мл до 1,19 мкг/мл).

- После проведения поддерживающей терапии устекинумабом в дозе 90 мг п/к 1 р/8 нед или 1 р/12 нед концентрации устекинумаба в сыворотке сохранялись на 44-й неделе практически у всех субъектов, при этом в группе 90 мг 1 р/8 нед было меньше субъектов с необнаружимыми минимальными концентрациями со временем (от 0,7% до 2,4%) по сравнению с группой 90 мг 1 р/12 нед (от 4,9% до 7,1%). Медианная концентрация устекинумаба у субъектов в группе плацебо была ниже обнаруживаемых уровней на 16-й неделе.

- Воздействие различных в/в индукционных доз устекинумаба на концентрации устекинумаба в сыворотке во время поддерживающей терапии продолжало снижаться с течением времени, как и ожидалось.

- Медианные минимальные концентрации устекинумаба в сыворотке, как правило, были ниже у субъектов с большей массой тела.

- У нерандомизированных субъектов из группы с отсроченным ответом на индукцию устекинумабом наблюдалась тенденция к более низким концентрациям устекинумаба в сыворотке со временем по сравнению с рандомизированными субъектами из группы устекинумаба 1 р/8 нед после введения устекинумаба по такому же режиму 90 мг 1 р/8 нед п/к.

- Из 680 получавших лечение субъектов, имевших подходящие пробы для оценки антител к устекинумабу, у 39 (5,7%) были обнаружены антитела к устекинумабу в течение 52 недель лечения, при этом у большинства из них титры антител составляли $\leq 1 : 800$. Из 39 получавших лечение субъектов, у которых в данном исследовании поддерживающей терапии были обнаружены антитела к устекинумабу, у 11 (28,2%) были обнаружены нейтрализующие антитела.

- Во всех рандомизированных группах лечения медианные концентрации устекинумаба в сыворотке были ниже с течением времени у субъектов, у которых были обнаружены антитела к устекинумабу, по сравнению с концентрациями у субъектов, у которых не были обнаружены антитела к устекинумабу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

Схемы подкожного введения поддерживающей дозы устекинумаба 90 мг 1 p/12 нед или 1 p/8 нед до 44-й недели по существу хорошо переносились и соответствовали известному профилю безопасности устекинумаба.

- 5
 - НЯ наблюдали у 77,3%, 69,2% и 78,9% субъектов в группах устекинумаба 1 p/8 нед, устекинумаба 1 p/12 нед и плацебо соответственно.
 - НЯ с обоснованной взаимосвязью с лечением наблюдали у 26,1%, 17,4% и 28,6% субъектов в группах устекинумаба 1 p/8 нед, устекинумаба 1 p/12 нед и плацебо соответственно.
- 10
 - Инфекции (выявленные исследователем) наблюдали у 48,9%, 33,7% и 46,3% субъектов в группах устекинумаба 1 p/8 нед, устекинумаба 1 p/12 нед и плацебо соответственно.
 - Инфекции, требующие перорального или парентерального лечения антибиотиком, наблюдали у 22,7%, 15,7% и 19,4% субъектов в группах устекинумаба 1 p/8 нед, устекинумаба 1 p/12 нед и плацебо соответственно.
- 15
 - Серьезные инфекции редко встречались у рандомизированных субъектов, и их наблюдали у 1,7%, 3,5% и 2,3% субъектов в группах устекинумаба 1 p/8 нед, устекинумаба 1 p/12 нед и плацебо соответственно. Оппортунистические инфекции были выявлены у 3 субъектов (все в рандомизированной группе); цитомегаловирусный колит диагностировали у 2 субъектов в группе устекинумаба
- 20
 - 1 p/12 нед, а у 1 субъекта диагностировали сопутствующие умеренные НЯ, такие как глазной и лабиальный герпес. У субъектов, получавших устекинумаб, на 44-й неделе не было описано случаев активного ТБ.
- 25
 - Количество рандомизированных пациентов с НЯ, приводящими к отмене исследуемого препарата, было больше в группе плацебо, чем в группах 1 p/12 нед и 1 p/8 нед, а наиболее частыми НЯ, приводящими к прекращению лечения в группе плацебо, было ухудшение ЯК.
- 30
 - Из всех получавших лечение субъектов, включая пациентов с отсроченным ответом на индукцию устекинумабом, общий профиль безопасности соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому в рандомизированной выборке.
 - Зафиксирован 1 смертельный случай, относящийся к субъекту с отсроченным ответом на индукцию устекинумабом, который получал устекинумаб 1 p/8 нед. Причиной смерти стала острая дыхательная недостаточность, которая возникла в ходе операции на щитовидной железе по поводу многоузлового зоба.

- Из всех получавших лечение субъектов у 2 субъектов (1 субъект в группе пациентов с отсроченным ответом на индукцию устекинумабом [получавший устекинумаб 1 р/8 нед] и 1 субъекта, рандомизированного в группу плацебо и получавшего устекинумаб в/в во время индукции), зафиксированы тяжелые сердечно-сосудистые нежелательные явления; оба явления были связаны с периперационными осложнениями.
- Среди всех получавших лечение субъектов было 6 субъектов, у которых были зафиксированы злокачественные опухоли (5 субъектов, получавших устекинумаб, и 1 субъект, получавший только плацебо).
 - У трех субъектов, получавших устекинумаб, зафиксированы случаи немеланомного рака кожи (NMSC); на момент постановки диагноза все они либо ранее получали лечение азатиоприном или 6-MP, а 2 субъекта получали сопутствующую терапию иммуномодулятором.
 - У двух субъектов, получавших лечение устекинумабом, зафиксированы солидные опухоли; один субъект с папиллярной почечно-клеточной карциномой (1 р/12 нед) и один субъект с раком толстой кишки (1 р/8 нед); обе опухоли были обнаружены на ранней стадии во время участия субъекта в этом исследовании поддерживающей терапии.
- У субъектов, получавших лечение устекинумабом, не было выявлено случаев анафилаксии или реакций гиперчувствительности замедленного типа.
- Отсутствовали заметные различия в количестве субъектов с отклонениями биохимических и гематологических лабораторных показателей, соответствующими уровню максимальной токсичности ≥ 1 степени между группами плацебо и соответствующими группами устекинумаба. Отклонения биохимических и гематологических лабораторных показателей степени 3 и степени 4 наблюдали редко.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ФИНАНСОВЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ЛЕЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКИХ РЕСУРСОВ

- На 44-й неделе меньше субъектов в комбинированной группе устекинумаба подвергали госпитализации или хирургическому вмешательству в связи с ЯК по сравнению с группой плацебо.
- На 44-й неделе изменение относительно исходного уровня исследования поддерживающей терапии баллов по визуальной аналоговой шкале (VAS)

трудоспособности показало улучшение у субъектов в группах лечения устекинумабом и ухудшение у субъектов в группе плацебо.

- На 44-й неделе процентные доли в пределах каждого из 4 доменов WPAI-GH в группах лечения устекинумабом сохранялись на уровне начального момента исследования поддерживающей терапии, при этом дополнительное улучшение наблюдали у субъектов в группе лечения устекинумабом 1 р/8 нед по показателям ухудшения работоспособности из-за состояния здоровья, процентного общего снижения работоспособности из-за состояния здоровья и процентного снижения активности из-за состояния здоровья. У пациентов в группе плацебо процентные доли для всех 4 доменов WPAI-GH ухудшились (т. е. повысились).

ВЫВОДЫ

- Исследование поддерживающей терапии устекинумабом дало последовательное и окончательное подтверждение того, что режимы дозирования устекинумаба 90 мг п/к 1 р/12 нед и 1 р/8 нед были эффективны у взрослых субъектов с умеренным и тяжелым ЯК, отвечавших на однократную в/в индукционную дозу устекинумаба.
 - Эффективность устекинумаба наблюдали у субъектов с предшествующей неэффективностью лечения биопрепаратом, а также у субъектов, у которых неэффективной была стандартная, но не биологическая терапия (т. е. ранее не подвергавшихся биологической терапии).
 - Следует отметить, что хотя обе дозы устекинумаба были эффективными, эффективность режима 1 р/8 нед была умеренно выше по нескольким объективным и/или более строгим конечным показателям (например, излечению по данным эндоскопии и длительной ремиссии, установленной на основании количества баллов по частичной шкале Мейо), а также при анализе ремиссии симптомов и ремиссии, установленной на основании количества баллов по частичной шкале Мейо, с течением времени.
- В этой группе взрослых субъектов с умеренным или выраженным язвенным колитом поддерживающие режимы дозирования устекинумаба 90 мг 1 р/12 нед и 90 мг 1 р/8 нед, как правило, хорошо переносилась в течение 44 недель.
- Данные по безопасности и эффективности из данного исследования подтверждают положительный профиль польза/риск для поддерживающей терапии устекинумабом п/к.

Управление по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США одобрило STELARA® (устекинумаб) для лечения язвенного колита (ЯК) в США по состоянию на 18 октября 2019 г. Утвержденная информация о лекарственном препарате показана ниже в приложении I.

- 5 Настоящее изобретение дополнительно включает фармацевтическую композицию антитела к IL-12/IL-23p40 и упаковку, содержащую один или несколько элементов информации о лекарственном препарате, описанных в приложениях I, II и III, причем антитело содержит: (i) переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:
- 10 аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4;
- 15 аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкую цепь с аминокислотной
- 20 последовательностью SEQ ID NO:11.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Настоящие выдержки включают в себя не всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения

STELARA®. См. полную инструкцию по применению STELARA®.

STELARA® (устекинумаб) для инъекций, для подкожного или внутривенного введения

Первоначальное одобрение в США: 2009

---НЕДАВНИЕ СУЩЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ--

Показания и применение, язвенный колит (1.4)

Способ применения и дозы (2.3)

Особые указания и меры предосторожности (5.1)

-ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ-

STELARA® представляет собой антагонист интерлейкина-12 и -23 человека, показанный для лечения: Взрослых пациентов с:

- псориазом (Пс) от умеренной до тяжелой степени, которые являются кандидатами на

фототерапию или системную терапию. (1.1)

- активным псориатическим артритом (ПсА) отдельно или в комбинации с метотрексатом. (1.2)
- болезнью Крона от умеренной до тяжелой степени (БК). (1.3)
- язвенным колитом от умеренной до тяжелой степени. (1.4)

Пациентов-подростков (12 лет или старше) с:

- псориазом от умеренной до тяжелой степени, которые являются кандидатами на фототерапию или системную терапию. (1.1)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая доза для подкожного введения при псориазе для взрослых (2.1):

Диапазон массы (килограммы)	Схема применения
меньше или равно 100 кг	45 мг, вводимые подкожно и через 4 недели, затем с последующим введением 45 мг подкожно каждые 12 недель
более 100 кг	90 мг, вводимый подкожно и через 4 недели, затем с последующим введением 90 мг подкожно каждые 12 недель

Рекомендованная доза для подкожного введения при псориазе у подростков

(12 лет и старше) (2.1): Рекомендуется

- 5 дозирование на основе массы тела при 30 начальной дозе, через 4 недели, а затем каждые 12 недель.

Диапазон массы (килограммы)	Схема применения
менее 60 кг	0,75 мг/кг
От 60 кг до 100 кг	45 мг
более 100 кг	90 мг

Рекомендуемая доза для подкожного введения при псориатическом артрите для взрослых (2.1):

- 10 40
- Рекомендуемая доза составляет 45 мг подкожно вначале и через 4 недели, а затем 45 мг подкожно каждые 12 недель.
 - 15 ● Для пациентов с сопутствующим 45 бляшечным псориазом средней и тяжелой степени и массой тела более 100 кг рекомендуемая доза составляет 90 мг подкожно вначале и через 4 недели, а затем 90 мг 20 подкожно каждые 12 недель. 50

Рекомендуемая начальная доза для внутривенного введения у взрослых при

- 25 болезни Крона и язвенном колите (2.3): Однократная внутривенная инфузия с 55 дозированием по весу:

Диапазон массы (килограммы)	Рекомендуемая дозировка
до 55 кг	260 мг (2 флакона)

более 55 кг до 85 кг	390 мг (3 флакона)
более 85 кг	520 мг (4 флакона)

Рекомендуемая поддерживающая доза для подкожного введения у взрослых при болезни Крона и язвенном колите

(2.3): подкожная доза 90 мг через

8 недель после начальной внутривенной дозы, затем каждые 8 недель после этого.

---ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ--

Подкожная инъекция (3)

- Инъекция: 45 мг/0,5 мл или 90 мг/мл в готовом заполненном однократном шприце
- Инъекция: 45 мг/0,5 мл во флаконе с однократной дозой

Внутривенная инфузия (3)

- Инъекция: 130 мг/26 мл (5 мг/мл) во флаконе с однократной дозой (3)

-----ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ-----

Клинически значимая

гиперчувствительность к устекинумабу или к любому из вспомогательных веществ. (4)

-ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ-

- Инфекции: наблюдались серьезные инфекции. Не начинайте лечение STELARA® во время любой клинически значимой активной

	инфекции. Если развивается	35	другие клинически значимые
	серьезная инфекция или клинически		реакции гиперчувствительности.
	значимая инфекция, рассмотрите		(5.5)
5	возможность приостановки лечения		● <u>Синдром задней обратимой</u>
	STELARA® до исчезновения		<u>лейкоэнцефалопатии (СЗОЛЭ)</u> :
	инфекции. (5.1)	40	зарегистрирован один случай. При
	● <u>Теоретический риск при конкретных</u>		подозрении немедленно начните
	<u>инфекциях</u> : Сообщалось о серьезных		лечение и прекратите прием
10	инфекциях, вызванных вакцинацией		STELARA®. (5.6)
	против микобактерий, сальмонелл и		● <u>Неинфекционная пневмония</u> :
	бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ) у	45	сообщалось о случаях
	пациентов с генетическим		интерстициальной пневмонии,
	дефицитом IL-12/IL-23.		эозинофильной пневмонии и
15	Диагностические тесты на эти		криптогенной организующейся
	инфекции следует рассматривать в		пневмонии во время
	зависимости от клинических	50	пострегистрационного применения
	обстоятельств. (5.2)		препарата STELARA®. Если диагноз
	● <u>Туберкулез (ТБ)</u> : перед началом		подтвердится, прекратите прием
20	лечения препаратом STELARA®		препарата STELARA® и начните
	обследуйте пациентов на наличие		соответствующее лечение. (5.9)
	туберкулеза. Лечение латентного ТБ	55	----НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ--
	следует начать до введения		Наиболее распространенными
	STELARA®. (5.3)		нежелательными реакциями являются:
25	● <u>Злокачественные опухоли</u> :		● Псориаз ($\geq 3\%$): назофарингит,
	STELARA® может повысить риск		инфекция верхних дыхательных
	злокачественного новообразования.	60	путей, головная боль и усталость
	Безопасность STELARA® у		(6.1)
	пациентов со злокачественным		● Болезнь Крона, индукция ($\geq 3\%$):
	новообразованием в анамнезе или		рвота. (6.1)
30	диагностированным		● Болезнь Крона, поддерживающая
	злокачественным новообразованием	65	терапия ($\geq 3\%$): назофарингит,
	не оценивалась. (5.4)		эритема в месте инъекции,
	● <u>Реакции гиперчувствительности</u> :		вульвовагинальный
	могут возникнуть анафилаксия или		

кандидоз/грибковая инфекция,
 бронхит, зуд, инфекция
 мочевыводящих путей и синусит.
 (6.1)

- 5 ● Язвенный колит, индукция ($\geq 3\%$):
 назофарингит (6.1)
- Язвенный колит, поддерживающая
 терапия ($\geq 3\%$): назофарингит,
 головная боль, боль в животе, грипп,
 10 лихорадка, диарея, синусит,
 утомляемость и тошнота (6.1)

Чтобы сообщить о

ПОДОЗРЕВАЕМЫХ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ,

- 15 **обратитесь в компанию Janssen**
Pharmaceuticals, Inc. по тел. 1-800-
JANSSEN (1-800-526-7736) или в FDA
по тел. 1-800-FDA-1088 или на сайт
www.fda.gov/medwatch.

- 20 **См. 17 для информации для**
консультирования пациента и
информации для пациента.

Проверено: 10.2019 г.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. СОДЕРЖАНИЕ*

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ

1.1 Псориаз (Пс)

5 1.2 Псориатический артрит (ПсА)

1.3 Болезнь Крона (БК)

1.4 Язвенный колит

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Псориаз

10 2.2 Псориатический артрит

2.3 Болезнь Крона *и язвенный колит*

2.4 Общие соображения по введению

2.5 Инструкции по применению готовых заполненных шприцев STELARA[®],
оснащенных защитным предохранителем иглы

15 2.6 Подготовка и введение STELARA[®] для внутривенных инфузий 130 мг/26 мл
(5 мг/мл) флакон (при болезни Крона *и язвенном колите*)

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

20 5.1 Инфекции

5.2 Теоретический риск развития восприимчивости к конкретным инфекциям

5.3 Обследование на наличие туберкулеза перед началом лечения

5.4 Злокачественные опухоли

5.5 Реакции гиперчувствительности

25 5.6 Синдром задней обратимой энцефалопатии

5.7 Иммунизации

5.8 Сопутствующие терапии

5.9 Неинфекционная пневмония

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1 Практика клинических исследований

6.2 Иммуногенность

5 6.3 Практика постмаркетинговых исследований

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

7.1 Живые вакцины

7.2 Сопутствующие терапии

7.3 Субстраты CYP450

10 7.4 Иммуноterapia аллергенами

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

8.1 Беременность

8.2 Кормление грудью

8.4 Применение в педиатрии

15 8.5 Применение в гериатрии

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

11 ОПИСАНИЕ

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

20 12.2 Фармакодинамика

12.3 Фармакокинетика

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции

13.2 Токсикологические и/или фармакологические исследования на животных

25 **14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

14.1 Псориаз

14.2 Подростки с бляшечным псориазом

14.3 Псориатический артрит

14.4 Болезнь Крона

14.5 *Язвенный колит*

15 ССЫЛКИ

5 16 ФОРМА ВЫПУСКА / ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

*В список не включены разделы или подразделы, отсутствующие в полной инструкции по применению лекарственного препарата.

10

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ

1.1 Псориаз (Пс)

15 STELARA® показана для лечения пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени в возрасте 12 лет и старше, которым показана фототерапия или системная терапия.

1.2 Псориатический артрит (ПсА)

20 STELARA® показана для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом. STELARA® можно использовать отдельно или в комбинации с метотрексатом (МТХ).

1.3 Болезнь Крона (БК)

STELARA® показана для лечения взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней и тяжелой степени.

25 1.4 Язвенный колит

STELARA® показана для лечения взрослых пациентов с активным язвенным колитом средней и тяжелой степени.

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Псориаз

Режим дозирования для подкожного введения взрослым

- Для пациентов весом 100 кг или менее рекомендуемая доза составляла 45 мг первоначально и через 4 недели, а затем 45 мг каждые 12 недель.
- Для пациентов весом более 100 кг рекомендуемая доза составляла 90 мг первоначально и через 4 недели, а затем 90 мг каждые 12 недель.

Было показано, что для субъектов с массой тела более 100 кг, доза 45 мг также была клинически эффективной. Однако доза 90 мг увеличивала клиническую эффективность у этих субъектов [см. Клинические исследования (14)].

Режим подкожного введения у подростков

Вводите STELARA® подкожно на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 12 недель.

Рекомендуемая доза STELARA® для подростков (12–17 лет) в зависимости от массы тела показана ниже (инструктивная таблица 1).

Инструктивная таблица 1. Рекомендуемая доза STELARA® для подкожного введения пациентам с псориазом

Масса тела пациента во время дозирования	Рекомендуемая доза
менее 60 кг	0,75 мг/кг
От 60 кг до 100 кг	45 мг
более 100 кг	90 мг

Для пациентов-подростков с массой тела менее 60 кг объем введения рекомендуемой дозы (0,75 мг/кг) показан в инструктивной таблице 2; наберите соответствующий объем из флакона, содержащего одну дозу.

Инструктивная таблица 2.

Объемы инъекций STELARA®
45 мг/0,5 мл во флаконах,
содержащих одну дозу, для
подростков с массой тела менее
60 кг, страдающих от псориаза

Масса тела (кг)	Объем	
во время	инъекции	
дозирования	Доза (мг)	(мл)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27	0,3
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36	0,4
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39	0,43
53	39,8	0,44

54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

2.2 Псориатический артрит

Режим дозирования для подкожного введения взрослым

- Рекомендуемая доза составляла 45 мг первоначально и через 4 недели, а затем 45 мг каждые 12 недель.
- Для пациентов с сопутствующим бляшечным псориазом средней и тяжелой степени и массой тела более 100 кг рекомендуемая доза составляет 90 мг в начале и через 4 недели, а затем по 90 мг каждые 12 недель.

2.3 Болезнь Крона и язвенный колит

10 Режим дозирования для внутривенного введения взрослым

Однократная доза STELARA[®] для внутривенной инфузии с использованием режима дозирования, рассчитанного на вес, указанного в инструктивной таблице 3 [см. инструкции по разведению флакона STELARA[®] 130 мг для внутривенной инфузии (2.6)].

Инструктивная таблица 3. Начальная внутривенная доза STELARA[®]

Масса тела пациента во время дозирования	Доза	Количество флаконов STELARA [®] по 130 мг/26 мл (5 мг/мл)
55 кг или менее	260 мг	2
более 55 кг до 85 кг	390 мг	3
более 85 кг	520 мг	4

Поддерживающий режим при подкожном введении взрослым

Рекомендуемая поддерживающая доза для подкожного введения — 90 мг через 8 недель после начальной дозы, введенной внутривенно, и раз в 8 недель в последующем.

5 2.4 Общие соображения по введению

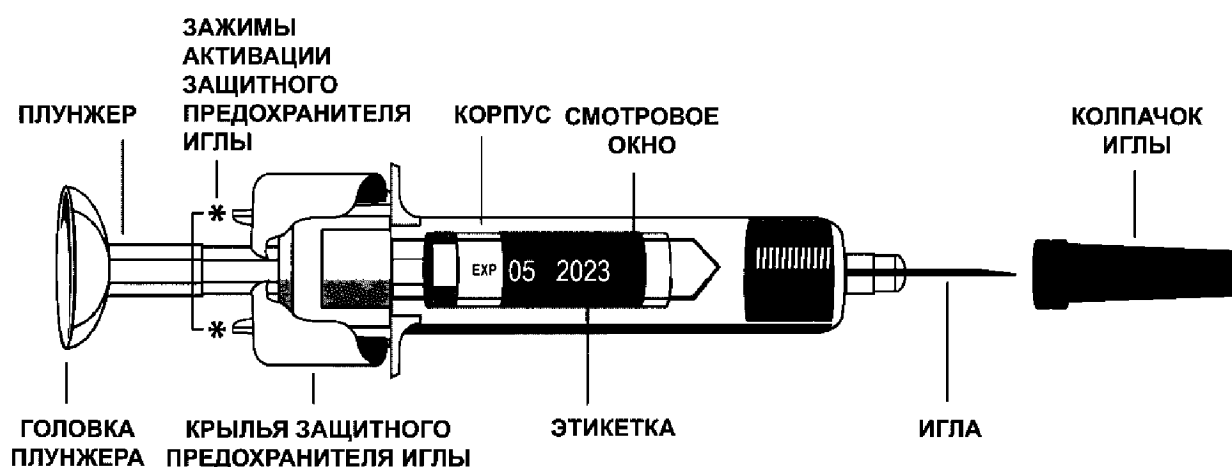
- Препарат STELARA[®] предназначен для использования под руководством и наблюдением врача. STELARA[®] следует назначать только пациентам, которые будут находиться под тщательным наблюдением и регулярно посещать врача. Соответствующую дозу должен определить поставщик медицинских услуг на основании текущего веса пациента на момент введения. Для пациентов-подростков рекомендуется, чтобы препарат STELARA[®] назначался лечащим врачом. Если врач решит, что это уместно, пациент или лицо, осуществляющее уход, может ввести STELARA[®] после надлежащего обучения технике подкожной инъекции. Необходимо проинструктировать пациентов, что они должны следовать указаниям, приведенным в информации для пациента [*см. информацию для пациента*].
- Колпачок иглы готового наполненного шприца содержит сухой натуральный каучук (производное латекса). Людям, чувствительным к латексу, не следует прикасаться к колпачку иглы.
- Каждую последующую инъекцию рекомендуется делать в другое место (например, в предплечья, ягодичные области, бедра или любой квадрант живота), отличное от места предыдущей инъекции, а также избегать мест с чувствительной кожей, кровоподтеками, покраснением или уплотнением кожи. При использовании однодозового флакона рекомендуется использовать шприц объемом 1 мл с иглой калибра 27 и ½ дюйма.
- Перед введением осмотрите STELARA[®] на наличие твердых частиц и изменение цвета. STELARA[®] представляет собой бесцветный светло-желтый раствор и может содержать немного мелких полупрозрачных или белых частиц. Не используйте STELARA[®], если он изменил цвет или помутнел, или если присутствуют другие твердые частицы. Препарат STELARA[®] не содержит

консервантов; поэтому откажитесь от любого неиспользованного продукта, оставшегося во флаконе и/или шприце.

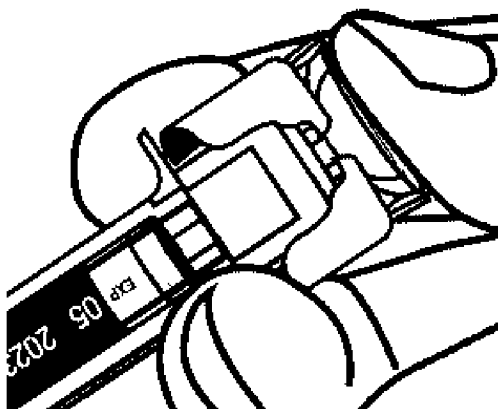
2.5 Инструкции по применению готовых заполненных шприцев STELARA[®], оснащенных защитным предохранителем иглы

5 Предложенные инструкции приведены ниже на схеме.

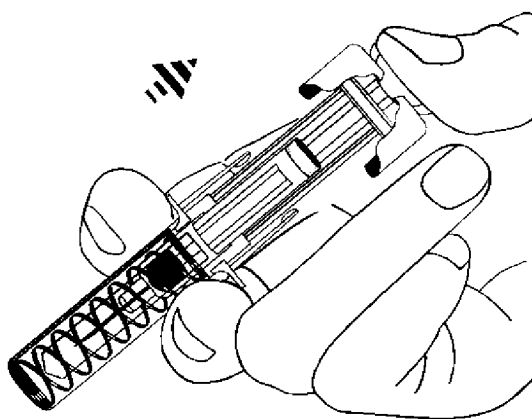
Во избежание преждевременной активации предохранителя иглы не прикасайтесь к ЗАЖИМАМ АКТИВАЦИИ ЗАЩИТНОГО ПРЕДОХРАНИТЕЛЯ ИГЛЫ во время использования.



- 10
- Держите КОРПУС и снимите КОЛПАЧОК ИГЛЫ. **Не держитесь за ПЛУНЖЕР или ГОЛОВКУ ПЛУНЖЕРА при снятии КОЛПАЧКА ИГЛЫ, иначе ПЛУНЖЕР может сдвинуться. Не используйте заполненный шприц, если он упал без КОЛПАЧКА ИГЛЫ.**
- 15
- Введите STELARA[®] подкожно в соответствии с рекомендациями [см. разделы «Способ применения и дозы» (2.1, 2.2, 2.3)].
 - Введите весь лекарственный препарат, нажимая на ПЛУНЖЕР, пока ГОЛОВКА ПЛУНЖЕРА полностью не окажется между крыльями предохранителя иглы. **Для активации предохранителя иглы необходимо ввести все содержимое готового заполненного шприца.**



- После инъекции извлеките иглу из кожи, продолжая надавливать на ГОЛОВКУ ПЛУНЖЕРА. Медленно уберите большой палец с ГОЛОВКИ ПЛУНЖЕРА, чтобы позволить пустому шприцу двигаться вверх до тех пор, пока вся игла не будет закрыта защитным предохранителем, как показано на рисунке ниже:



- Использованные шприцы следует помещать в непрокалываемый контейнер.

2.6 Подготовка и введение STELARA® для внутривенных инфузий 130 мг/26 мл (5 мг/мл) флакон (при болезни Крона и язвенном колите))

1. Раствор STELARA® для внутривенных инфузий должен разбавляться, готовиться и вводиться медицинским работником с соблюдением правил асептики.
1. Рассчитайте дозу и необходимое количество флаконов STELARA® на основании массы тела пациента (инструктивная таблица 3). Каждый флакон с препаратом STELARA® объемом 26 мл содержит 130 мг устекинумаба.
2. Наберите, а затем слейте объем 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций, Фарм. США, из инфузионного пакета на 250 мл, равный объему добавляемого

STELARA[®] (слейте 26 мл хлорида натрия на каждый флакон STELARA[®], для 2 флаконов — слейте 52 мл, для 3 флаконов — 78 мл, для 4 флаконов — 104 мл).

3. Наберите 26 мл STELARA[®] из каждого флакона и добавьте препарат в инфузионный пакет объемом 250 мл. Конечный объем в инфузионном пакете должен составлять 250 мл. Аккуратно перемешайте.
4. Осмотрите разбавленный раствор перед инфузией. Не используйте при наличии визуально непрозрачных частиц, окрашивания или инородных частиц.
5. Выполняйте инфузию разбавленного раствора не менее одного часа. После разведения инфузионный раствор можно хранить до четырех часов до инфузии.
- 10 6. Используйте только инфузионный набор со встроенным стерильным непирогенным фильтром с низким связыванием белка (размер пор 0,2 микрометра).
7. Не вводите STELARA[®] одновременно в одну и ту же систему для внутривенного введения с другими препаратами.
- 15 8. Препарат STELARA[®] не содержит консервантов. Каждый флакон предназначен только для однократного применения. Утилизируйте любой оставшийся раствор. Утилизируйте любой неиспользованный лекарственный препарат в соответствии с местными требованиями.

Хранение

- 20 При необходимости разведенный инфузионный раствор можно хранить до 4 часов при комнатной температуре до 25 °C (77°F). Не замораживать. Утилизируйте любую неиспользованную часть инфузионного раствора.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

- 25 STELARA[®] (устекинумаб) представляет собой раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, который может содержать немного мелких полупрозрачных или белых частиц.

Подкожная инъекция

- Для инъекций: раствор 45 мг/0,5 мл или 90 мг/мл в готовом заполненном шприце на одну дозу
- Для инъекций: раствор 45 мг/0,5 мл в однодозовом флаконе

5 Внутривенная инфузия

- Для инъекций: раствор 130 мг/26 мл (5 мг/мл) в однодозовом флаконе

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

STELARA[®] противопоказан пациентам с клинически значимой повышенной чувствительностью к устекинумабу или к любому из вспомогательных веществ [см.

10 *Особые указания и меры предосторожности (5.5)*].

5 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Инфекции

СТЕЛАРА[®] может повысить риск инфекций и реактивации латентных инфекций. У субъектов, получавших STELARA[®], наблюдались серьезные бактериальные, грибковые и вирусные инфекции [см. *Побочные реакции (6.1)*].

15

Серьезные инфекции, требующие госпитализации, или другие клинически значимые инфекции, о которых сообщалось в клинических исследованиях, включали следующее:

- *Псориаз*: дивертикулит, флегмона, пневмония, аппендицит, холецистит, сепсис, остеомиелит, вирусные инфекции, гастроэнтерит и инфекции мочевыводящих путей.
- *Псориатический артрит*: холецистит.
- *Болезнь Крона*: анальный абсцесс, гастроэнтерит, опоясывающий лишай, пневмония и листериозный менингит.
- *Язвенный колит*: гастроэнтерит, опоясывающий лишай, пневмония и листериоз.

20

25 Лечение препаратом STELARA[®] не следует начинать у пациентов с какой-либо клинически значимой активной инфекцией до тех пор, пока инфекция не разрешится или не будет проведено адекватное лечение. Рассмотрите риски и преимущества

лечения до начала использования STELARA® у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе.

- Сообщите пациентам о необходимости обратиться за медицинской помощью, если во время лечения препаратом STELARA® возникают признаки или симптомы, указывающие на инфекцию, и рассмотрите возможность отмены препарата STELARA® при серьезных или клинически значимых инфекциях до тех пор, пока инфекция не пройдет или не будет проведено адекватное лечение.

5.2 Теоретический риск развития восприимчивости к конкретным инфекциям

- Лица с генетической недостаточностью IL-12/IL-23 особенно уязвимы к диссеминированным инфекциям, вызванным микобактериями (включая нетуберкулезные микобактерии из окружающей среды), сальмонеллами (включая штаммы, отличные от брюшного тифа) и бациллами Кальметта-Герена (БЦЖ) при вакцинации. Сообщалось о серьезных инфекциях и летальных исходах у таких пациентов.

- Неизвестно, могут ли пациенты с фармакологической блокадой IL-12/IL-23 при лечении STELARA® быть восприимчивыми к этим типам инфекций. Следует рассмотреть возможность проведения соответствующих диагностических исследований, например, посева тканей, посева кала, в зависимости от клинических обстоятельств.

5.3 Обследование на туберкулез перед началом лечения

Перед началом лечения препаратом STELARA® обследуйте пациентов на наличие туберкулезной инфекции.

- Не назначайте STELARA® пациентам с активной туберкулезной инфекцией. Начните лечение латентного туберкулеза до введения STELARA®. Перед началом введения STELARA® пациентам с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, у которых невозможно подтвердить проведение надлежащего курса лечения, следует также рассмотреть возможность проведения терапии против туберкулеза. Внимательно наблюдайте за пациентами, получающими STELARA®, на наличие признаков и симптомов активного туберкулеза во время и после лечения.

5.4 Злокачественные опухоли

STELARA[®] является иммунодепрессантом и может повышать риск злокачественных новообразований. Злокачественные новообразования были зарегистрированы среди субъектов, получавших STELARA[®] в клинических исследованиях [см. Побочные реакции (6.1)]. В моделях на грызунах ингибирование IL-12/IL-23p40 увеличивало риск злокачественных новообразований [см. Доклиническую токсикологию (13)].

Безопасность STELARA[®] не оценивалась у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе или с известными злокачественными новообразованиями.

Имеются пострегистрационные сообщения о быстром развитии множественных плоскоклеточных карцином кожи у пациентов, получающих STELARA[®], у которых ранее существовали факторы риска развития немеланомного рака кожи. Все пациенты, получающие STELARA[®], должны находиться под наблюдением на предмет появления немеланомного рака кожи. Пациенты старше 60 лет, пациенты с продолжительной иммунодепрессивной терапией в анамнезе и пациенты с ПУВА-терапией в анамнезе должны находиться под пристальным наблюдением [см. Побочные реакции (6.1)].

5.5 Реакции гиперчувствительности

При применении STELARA[®] зарегистрированы реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек [см. Побочные реакции (6.1, 6.3)].

Если возникает анафилактическая или другая клинически значимая реакция гиперчувствительности, назначьте соответствующую терапию и прекратите прием STELARA[®].

5.6 Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии

Один случай синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛЭ) зарегистрирован в клинических исследованиях псориаза и псориатического артрита. У субъекта, который получил 12 доз STELARA[®] в течение примерно двух лет, появились головная боль, судороги и спутанность сознания. Дополнительных инъекций STELARA[®] не вводилось, и субъект полностью выздоровел при соответствующем лечении. В клинических исследованиях болезни Крона или язвенного колита случаев СЗОЛЭ не наблюдалось.

СЗОЛЭ — это неврологическое расстройство, которое не вызвано демиелинизацией или известным инфекционным агентом. СЗОЛЭ может проявляться головной болью, судорогами, спутанностью сознания и нарушениями зрения. Состояния, с которыми он был связан, включают преэклампсию, эклампсию, острую гипертензию, цитотоксические агенты и иммуносупрессивную терапию. Сообщалось о летальных исходах.

Если есть подозрение на СЗОЛЭ, назначьте соответствующее лечение и отмените препарат STELARA®.

5.7 Иммунизации

Перед началом терапии препаратом STELARA® пациенты должны пройти все соответствующие возрасту прививки в соответствии с рекомендациями действующих руководств по иммунизации. Пациенты, получающие лечение STELARA®, не должны получать живые вакцины. Вакцины БЦЖ не следует вводить во время лечения STELARA® или в течение одного года до / одного года после прекращения лечения.

Рекомендуется соблюдать осторожность при введении живых вакцин людям, проживающим вместе с пациентами, получающими STELARA®, из-за потенциального риска выделения при бытовом контакте и передачи инфекции пациенту.

Неживые вакцины, введенные во время курса STELARA®, могут не вызвать иммунного ответа, достаточного для предотвращения заболевания.

5.8 Сопутствующие терапии

В клинических исследованиях псориаза безопасность препарата STELARA® в сочетании с другими иммунодепрессантами или фототерапией не оценивалась. Рак кожи, индуцированный ультрафиолетовым излучением, развивался раньше и чаще у мышей, подвергшихся генетическим манипуляциям с дефицитом как IL-12, так и IL-12 или только IL-12 [см. Доклиническая токсикология (13.1)].

5.9 Неинфекционная пневмония

Сообщалось о случаях интерстициальной пневмонии, эозинофильной пневмонии и криптогенной организирующейся пневмонии во время пострегистрационного применения препарата STELARA®. Клинические проявления включали кашель, диспноэ и интерстициальные инфильтраты после 1–3 доз. Серьезные исходы включали

дыхательную недостаточность и длительную госпитализацию. Состояние пациентов улучшалось после прекращения терапии и, в некоторых случаях, приема кортикостероидов. Если диагноз подтвердится, отмените препарат STELARA® и начните соответствующее лечение [см. *постмаркетинговый опыт (6.3)*].

5 6. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие серьезные нежелательные реакции указаны в информации о лекарственном препарате:

- Седация [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.1)*]
- Злокачественные опухоли [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.4)*]
- Реакции гиперчувствительности [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.5)*]
- Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.6)*]

15 6.1 Практика клинических исследований

Поскольку клинические исследования проводят в широко варьирующихся условиях, частотность появления нежелательных реакций в клинических исследованиях одного препарата нельзя непосредственно сравнивать с частотностью в клинических исследованиях другого лекарственного препарата, и они могут не отражать частотность, наблюдаемую на практике.

Взрослые субъекты с псориазом

Данные о безопасности STELARA® получены в выборке 3117 взрослых пациентов с псориазом, в том числе 2414 пациентов, получавших лечение в течение не менее 6 месяцев, 1855 пациентов, получавших лечение в течение как минимум одного года, 1653 пациентов, получавших лечение в течение как минимум двух лет, 1569 пациентов, получавших лечение в течение как минимум трех лет, 1482 пациентов, получавших лечение в течение не менее четырех лет и 838 пациентов, получавших лечение не менее пяти лет.

В инструктивной таблице 4 приведены нежелательные реакции, которые возникали с частотой не менее 1% и чаще в группах, получавших STELARA[®], по сравнению с группой плацебо, в течение плацебо-контролируемого периода исследования Пс 1 и исследования Пс 2 [см. Клинические исследования (см. 14)].

Инструктивная таблица 4. Нежелательные реакции, о которых сообщили $\geq 1\%$ субъектов в течение 12-й недели в исследовании Пс 1 и исследовании Пс 2

	STELARA [®]		
	Плацебо	45 мг	90 мг
Проходящие лечение субъекты	665	664	666
Назофарингит	51 (8%)	56 (8%)	49 (7%)
Инфекция верхних дыхательных путей	30 (5%)	36 (5%)	28 (4%)
Головная боль	23 (3%)	33 (5%)	32 (5%)
Утомляемость	14 (2%)	18 (3%)	17 (3%)
Диарея	12 (2%)	13 (2%)	13 (2%)
Боль в спине	8 (1%)	9 (1%)	14 (2%)
Головокружение	8 (1%)	8 (1%)	14 (2%)
Фаринголарингеальная боль	7 (1%)	9 (1%)	12 (2%)
Зуд	9 (1%)	10 (2%)	9 (1%)
Эритема в месте инъекции	3 (<1%)	6 (1%)	13 (2%)
Миалгия	4 (1%)	7 (1%)	8 (1%)
депрессии	3 (<1%)	8 (1%)	4 (1%)

5

Нежелательные реакции, которые возникали с частотой менее 1% в течение контролируемого периода исследования Пс 1 и 2 до 12-й недели, включали: панникулит, опоясывающий герпес, дивертикулит и некоторые реакции в месте инъекции (боль, отек, зуд, уплотнение, кровоизлияние, кровоподтеки и раздражение).

10 Один случай СЗОЭ произошел во время клинических исследований [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.6)].

- Инфекции

В плацебо-контролируемом периоде клинических исследований субъектов с псориазом (средний период наблюдения 12,6 недель для субъектов, получавших плацебо, и 13,4 недель для субъектов, получавших лечение STELARA[®]), 27% субъектов, получавших лечение STELARA[®], сообщали об инфекциях (1,39 на пациенто-год наблюдения) по сравнению с 24% субъектов, получавших плацебо (1,21 на пациенто-год наблюдения). Серьезные инфекции возникли у 0,3% пациентов, получавших STELARA[®] (0,01 на пациенто-год наблюдения), и у 0,4 % субъектов, получавших плацебо (0,02 на пациенто-год наблюдения) [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.1)*].

В контролируемых и неконтролируемых частях клинических исследований псориаза (средний период наблюдения 3,2 года), представляющих 8998 пациенто-лет лечения, 72,3% субъектов, получавших STELARA[®], сообщили об инфекциях (0,87 на пациенто-год наблюдения). Серьезные инфекции были зарегистрированы у 2,8% субъектов (0,01 на пациенто-год наблюдения).

- Злокачественные опухоли

В контролируемых и неконтролируемых частях клинических исследований псориаза (средний период наблюдения 3,2 года, что составляет 8998 пациенто-лет лечения) 1,7% субъектов, получавших STELARA[®], сообщили о злокачественных новообразованиях, за исключением немеланомного рака кожи (0,60 на сто пациенто-лет наблюдения). Немеланомный рак кожи был зарегистрирован у 1,5% пациентов, получавших лечение STELARA[®] (0,52 на сто пациенто-лет наблюдения) [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.4)*]. Наиболее часто наблюдаемыми злокачественными опухолями, кроме немеланомного рака кожи, в ходе клинических исследований были: рак предстательной железы, меланома, колоректальный рак и рак молочной железы. Злокачественные опухоли, кроме немеланомного рака кожи, у пациентов, получавших лечение STELARA[®] во время контролируемой и неконтролируемой частей исследований, по типу и количеству были аналогичны тем, которые можно было бы ожидать для населения США в целом согласно базе данных SEER (с поправкой на возраст, пол и расу)¹.

Субъекты-подростки с псориазом

Безопасность STELARA® была оценена в исследовании 110 субъектов в возрасте от 12 до 17 лет с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени. Профиль безопасности у этих субъектов до 60-й недели был аналогичен профилю безопасности, полученному в исследованиях у взрослых с бляшечным псориазом.

Псориатический артрит

Безопасность STELARA® оценивалась у 927 пациентов в ходе двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА). Общий профиль безопасности STELARA® у пациентов с ПсА соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому в клинических исследованиях псориаза у взрослых. Более высокая частота артралгии, тошноты и стоматологических инфекций наблюдалась у пациентов, получавших STELARA®, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (3% в сравнении с 1% для артралгии и 3% в сравнении с 1% для тошноты; 1% в сравнении с 0,6% для стоматологических инфекций) в плацебо-контролируемых частях клинических исследований ПсА.

Болезнь Крона

Безопасность STELARA® была оценена у 1407 пациентов с активной болезнью Крона от умеренной до тяжелой степени (индекс активности болезни Крона [ИАБК] больше или равен 220 и меньше или равен 450) в трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследованиях в параллельных группах. Эти 1407 пациентов включали 40 пациентов, которые ранее получали исследуемую внутривенную форму устекинумаба, но не были включены в анализ эффективности. В исследованиях БК-1 и БК-2 участвовали 470 пациентов, которые получали STELARA® 6 мг/кг в виде однократной внутривенной индукционной дозы, и 466 получавших плацебо [см. Способ применения и дозы (2,3)]. Пациенты, которые ответили на лечение либо в исследовании БК-1, либо в исследовании БК-2, были рандомизированы для получения схемы поддерживающей подкожной терапии 90 мг STELARA® каждые 8 недель или плацебо в течение 44 недель в исследовании БК-3. Пациенты в этих 3 исследованиях могли получать другие сопутствующие терапии, включая аminosалицилаты, иммуномодулирующие средства [азатиоприн (АЗА), 6-меркаптопурин (6-МП), метотрексат], пероральные кортикостероиды (преднизолон или

будесонид) и/или антибиотики для лечения болезни Крона. [см. Клинические исследования (14.4)].

Общий профиль безопасности STELARA[®] согласуется с профилем безопасности, наблюдаемым в клинических исследованиях псориаза и псориатического артрита у взрослых. Распространенные нежелательные реакции в исследованиях БК-1 и БК-2 и в исследовании БК-3 приведены в таблицах 5 и 6, соответственно.

Инструктивная таблица 5. Общие нежелательные реакции на 8-й неделе в исследованиях БК-1 и БК-2, возникающие у $\geq 3\%$ пациентов, получавших STELARA[®], и более, чем в группе плацебо.

	Плацебо N=466	STELARA[®] 6 мг/кг однократная внутривенная индукционная доза N=470
Рвота	3%	4%

Другие менее распространенные побочные реакции, наблюдаемые у пациентов в исследованиях БК-1 и БК-2, включали астению (1% в сравнении с 0,4%), акне (1% в сравнении с 0,4%) и зуд (2% в сравнении с 0,4%).

Инструктивная таблица 6. Общие нежелательные реакции на 44-й неделе в исследовании БК-3, возникающие у $\geq 3\%$ пациентов, получавших STELARA[®], и более, чем в группе плацебо.

	Плацебо N=133	STELARA[®] Подкожная поддерживающая доза 90 мг каждые 8 недель N=131
Назофарингит	8%	11%
Эритема в месте инъекции	0	5%
Вульвовагинальный кандидоз/грибковая инфекция	1%	5%
Бронхит	3%	5%
Зуд	2%	4%
Инфекция мочевыводящих путей	2%	4%

- Инфекции

У пациентов с болезнью Крона серьезные или другие клинически значимые инфекции включали анальный абсцесс, гастроэнтерит и пневмонию. Кроме того, у одного

5 пациента описан листериозный менингит и офтальмологический опоясывающий герпес [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» (5.1)].

- Злокачественные опухоли

В течение одного года лечения в клинических исследованиях болезни Крона у 0,2% пациентов, получавших STELARA[®] (0,36 явлений на сто пациенто-лет), и у 0,2%

10 пациентов, получавших плацебо (0,58 явлений на сто пациенто-лет), развился немеланомный рак кожи. Злокачественные опухоли, отличные от немеланомного рака кожи, возникли у 0,2% пациентов, получавших STELARA[®] (0,27 явлений на сто пациенто-лет), и ни у одного из пациентов, получавших плацебо.

- Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию

В исследованиях БК два пациента сообщили о реакциях гиперчувствительности после введения STELARA[®]. У одного пациента наблюдались признаки и симптомы, характерные для анафилаксии (стеснение в горле, одышка и покраснение) после

15 однократного подкожного введения (0,1% пациентов, получавших подкожно STELARA[®]). Кроме того, у одного пациента наблюдались признаки и симптомы, характерные для реакции гиперчувствительности или связанные с ней (дискомфорт в

20 грудной клетке, приливы, крапивница и повышение температуры тела) после первоначального внутривенного введения дозы STELARA[®] (0,08% пациентов, получавших STELARA[®] внутривенно). Этих пациентов лечили пероральными антигистаминными препаратами или кортикостероидами, и в обоих случаях симптомы

25 исчезали в течение часа.

Язвенный колит

Безопасность STELARA[®] оценивалась в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях (ЯК-1 [в/в, фаза индукции] и ЯК-2 [п/к, фаза поддерживающего лечения]) у 960 взрослых пациентов с активным

30 язвенным колитом средней и тяжелой степени [см. Клинические исследования (14.5)]. Общий профиль безопасности STELARA[®] у пациентов с язвенным колитом

соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому при всех утвержденных показаниях. Побочные реакции, зарегистрированные по крайней мере у 3% пациентов, получавших STELARA[®], и с большей частотой, чем в группе плацебо:

- Индукция (ЯК-1): назофарингит (7% в сравнении с 4%).
- Поддерживающая терапия (ЯК-2): назофарингит (24% в сравнении с 20%), головная боль (10% в сравнении с 4%), боль в животе (7% в сравнении с 3%), грипп (6% в сравнении с 5%), лихорадка (5% в сравнении с 5%), диарея (4% в сравнении с 1%), синусит (4% в сравнении с 1%), утомляемость (4% в сравнении с 2%) и тошнота (3% в сравнении с 2%).

10 ● Инфекции

У пациентов с язвенным колитом серьезные или другие клинически значимые инфекции включали гастроэнтерит и пневмонию. Кроме того, у одного пациента были зарегистрированы листериоз и офтальмологический опоясывающий герпес [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» (5.1)].

15 ● Злокачественные опухоли

В течение одного года лечения в клинических исследованиях язвенного колита у 0,4% пациентов, получавших STELARA[®] (0,48 явлений на сто пациенто-лет), и у 0,0% пациентов, получавших плацебо (0,00 явлений на сто пациенто-лет), развился немеланомный рак кожи. Злокачественные опухоли, отличные от немеланомного рака кожи, возникли у 0,5% пациентов, получавших STELARA[®] (0,64 явления на сто пациенто-лет), и у 0,2% пациентов, получавших плацебо (0,40 явления на сто пациенто-лет).

6.2 Иммуногенность

Как и в случае с любыми терапевтическими белками, существует потенциальный риск иммуногенности. Выявление антител сильно зависит от чувствительности и специфичности анализа. Кроме того, наблюдаемая частота наличия антител (включая нейтрализующие антитела) в анализе может зависеть от нескольких факторов, включая методологию анализа, обращение с образцами, время сбора образцов, сопутствующие лекарства и основное заболевание. По этим причинам сравнение частоты появления

антител к устекинумабу в исследованиях, описанных ниже, с частотой появления антител к другим препаратам может ввести в заблуждение.

- Приблизительно от 6 до 12,4% субъектов, получавших STELARA® в клинических исследованиях псориаза и псориатического артрита, вырабатывали антитела к устекинумабу, как правило, в низком титре. В клинических исследованиях псориаза антитела к устекинумабу ассоциировались со сниженными или неопределяемыми концентрациями устекинумаба в сыворотке крови и сниженной эффективностью. В исследованиях псориаза большинство пациентов с положительным результатом на антитела к устекинумабу имели нейтрализующие антитела.
- 5 В клинических исследованиях болезни Крона и язвенного колита у 2,9% и 4,6% пациентов соответственно вырабатывались антитела к устекинумабу при лечении препаратом STELARA® в течение примерно одного года. Явной связи между образованием антител к устекинумабу и развитием реакций в месте инъекции не наблюдалось.

15 **6.3** Практика постмаркетинговых исследований

- Сообщалось о следующих побочных реакциях во время пострегистрационного применения STELARA®. Поскольку об этих реакциях сообщали добровольно представители выборки неопределенного размера, надежно оценить частоту их появления или установить причинно-следственную связь с приемом STELARA® не всегда возможно.
- 20

Нарушения со стороны иммунной системы: серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек), другие реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу) [см. *Особые указания и меры предосторожности* (5.5)].

- 25 *Нарушения органов дыхания, грудной полости и средостения:* интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония и криптогенная организуемая пневмония [см. *Особые указания и меры предосторожности* (5,9)].

Реакции кожи: Пустулезный псориаз, эритродермический псориаз.

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

7.1 Живые вакцины

Избегайте использования живых вакцин при применении STELARA® [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.7)*].

5 7.2 Сопутствующие терапии

В исследованиях псориаза безопасность STELARA® в сочетании с иммунодепрессантами или фототерапией не оценивалась [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.8)*]. В исследованиях псориатического артрита одновременное применение MTX, по-видимому, не влияло на безопасность или эффективность STELARA®. В исследованиях индукции болезни Крона и язвенного колита иммуномодуляторы (6-MP, AZA, MTX) использовались одновременно примерно у 30% пациентов, а кортикостероиды применялись одновременно примерно у 40% и 50% пациентов при болезни Крона и язвенном колите соответственно. Применение этих
10
15
сопутствующих терапевтических средств не оказывает влияния на общую безопасность или эффективность STELARA®.

7.3 Субстраты CYP450

Образование ферментов CYP450 может измениться под действием повышенного уровня некоторых цитокинов (например, IL-1, IL-6, IL-10, ФНОα, IFN) при хроническом воспалении. Таким образом, STELARA®, антагонист IL-12 и IL-23, может
20
нормализовать образование ферментов CYP450. При начале лечения STELARA® у пациентов, одновременно получающих субстраты CYP450, особенно с узким терапевтическим индексом, рекомендуется наблюдение за терапевтическим эффектом (например, для варфарина) или концентрацией лекарственного средства (например, для циклоспорина) и корректировка индивидуальных доз препарата по мере необходимости
25
[см. *Клиническая фармакология (12.3)*].

7.4 Иммуноterapia аллергенами

Препарат STELARA® не изучался у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергенами. STELARA® может снижать защитный эффект иммунотерапии аллергенами (уменьшать толерантность), что может повышать риск аллергической
30
реакции на дозу аллергенов. Поэтому следует соблюдать осторожность у пациентов,

получающих или прошедших иммунотерапию аллергенами, особенно при анафилаксии.

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

8.1 Беременность

5 Реестр воздействия на беременных

Существует реестр беременных, в котором отслеживают исходы беременности у женщин, подвергшихся воздействию STELARA[®], во время беременности. Пациентам следует рекомендовать зарегистрироваться, позвонив по телефону 1-877-311-8972.

Сводка рисков

- 10 Ограниченные данные о применении препарата STELARA[®] беременными недостаточны для информирования о риске, связанном с приемом препарата [*см. Данные*]. В исследованиях токсического действия на репродуктивную функцию и репродуктивной токсичности на животных не наблюдалось нежелательного влияния устекинумаба на развитие после введения беременным обезьянам при концентрации,
- 15 более чем в 100 раз превышающей концентрацию, вводимую человеку при максимальной рекомендованной дозе для подкожного введения (MRHD).

- При всех беременностях имеется фоновый риск врожденного порока, выкидыша или других неблагоприятных исходов. Расчетный фоновый риск серьезных врожденных пороков и выкидыша для указанной (-ых) популяции (-ях) неизвестен. В общей
- 20 совокупности населения США расчетный фоновый риск серьезных врожденных пороков и выкидыша при клинически распознаваемых беременностях составляет от 2 до 4% и от 15 до 20% соответственно.

Данные

● Клинические данные

- 25 Ограниченные данные об использовании препарата STELARA[®] у беременных из наблюдательных исследований, опубликованных клинических случаев и пострегистрационного наблюдения недостаточны для информирования о риске, связанном с приемом препарата.

- Данные, полученные в ходе исследований на животных

Устекинумаб был испытан в двух исследованиях эмбриофетальной токсичности на яванских макаках. У плодов беременных обезьян, которым вводили устекинумаб подкожно два раза в неделю или внутривенно еженедельно в период органогенеза, не
5 наблюдалось тератогенных или других нежелательных последствий для развития. Концентрации устекинумаба в сыворотке крови у беременных макаков более чем в 100 раз превышали концентрацию в сыворотке пациентов, получавших подкожно 90 мг устекинумаба в неделю в течение 4 недель.

В комбинированном исследовании токсичности для эмбрионально-плодного развития и
10 пре- и постнатального развития беременным яванским макакам вводили подкожно дозы устекинумаба два раза в неделю при концентрации, более чем в 100 раз превышающей концентрацию при подкожном введении препарата человеку с начала органогенеза до 33-го дня после родов. Смерть новорожденного наблюдали у потомков одной обезьяны, которой вводили устекинумаб в дозе 22,5 мг/кг, и одной обезьяны,
15 которой вводили дозу 45 мг/кг. У новорожденных от рождения до шестимесячного возраста не наблюдалось влияния устекинумаба на функциональное, морфологическое или иммунологическое развитие.

8.2 Лактация

Сводка рисков

Отсутствуют данные о присутствии устекинумаба в грудном молоке, влиянии на
20 грудного ребенка или влиянии на выработку молока. Устекинумаб присутствовал в молоке лактирующих обезьян, которым вводили устекинумаб. Из-за видовых различий в физиологии лактации данные, полученные из исследований на животных, не позволяют надежно спрогнозировать уровни лекарственного средства в грудном
25 молоке. Известно, что материнский IgG присутствует в грудном молоке. Полученные данные позволяют предположить низкое системное воздействие на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, поскольку устекинумаб представляет собой крупную молекулу и расщепляется в желудочно-кишечном тракте. Однако при попадании устекинумаба в грудное молоко последствия местного воздействия на
30 желудочно-кишечный тракт неизвестны.

Пользу грудного вскармливания для развития и здоровья следует взвесить в сравнении с клинической потребностью матери в препарате STELARA[®] и любыми потенциальными неблагоприятными последствиями применения STELARA[®], или основных заболеваний матери для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

5 8.4 Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность STELARA[®] были установлены у детей в возрасте от 12 до 17 лет с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени. Использование STELARA[®] в этой возрастной группе подтверждается данными многоцентрового рандомизированного 60-недельного исследования, которое включало 12-недельное
10 двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с участием 110 детей в возрасте 12 лет и старше. [см. *Нежелательные реакции (6.1), Клинические исследования (14,2)*]. Безопасность и эффективность STELARA[®] для детей младше 12 лет с псориазом не установлены.

Безопасность и эффективность STELARA[®] у детей с псориатическим артритом,
15 болезнью Крона или язвенным колитом не установлены.

8.5 Применение в гериатрии

Из 6709 пациентов, подвергшихся воздействию STELARA[®], 340 были в возрасте 65 лет и старше (183 пациента с псориазом, 65 пациентов с псориатическим артритом, 58 пациентов с болезнью Крона и 34 пациента с язвенным колитом), а 40 пациентов
20 были в возрасте 75 лет или старше. Хотя общих различий в безопасности или эффективности между пожилыми и молодыми пациентами не наблюдалось, количество пациентов в возрасте 65 лет и старше недостаточно, чтобы определить, отличаются ли их реакции от более молодых пациентов.

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

25 Однократные дозы до 6 мг/кг внутривенно вводились в клинических исследованиях без ограничивающей дозу токсичности. В случае передозировки рекомендуется следить за появлением у пациента любых признаков или симптомов нежелательных реакций или явлений и при их появлении немедленно назначать соответствующее симптоматическое лечение.

11 ОПИСАНИЕ

Устекинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1к к субъединице р40 цитокинов IL-12 и IL-23. Устекинумаб производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК в подробно описанной рекомбинантной клеточной линии и очищается с использованием стандартной технологии биообработки. Производственный процесс включает этапы очистки от вирусов. Устекинумаб состоит из 1326 аминокислот и имеет расчетную молекулярную массу в диапазоне от 148 079 до 149 690 дальтон.

STELARA[®] (устекинумаб) для инъекций представляет собой стерильный, не содержащий консервантов раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, который может содержать немного мелких полупрозрачных или белых частиц, с pH 5,7–6,3.

STELARA[®] для подкожного применения

Препарат выпускается в дозировке 45 мг устекинумаба в 0,5 мл и 90 мг устекинумаба в 1 мл в форме стерильного раствора в готовом заполненном однодозовом шприце с фиксированной иглой ½ дюйма калибра 27, а также в дозировке 45 мг устекинумаба в 0,5 мл в однодозовом стеклянном флаконе 2 мл типа I с пробкой с покрытием. Шприц оснащен пассивной защитной насадкой для иглы и колпачком иглы, который содержит сухой натуральный каучук (производное латекса).

Каждый готовый заполненный шприц или флакон объемом 0,5 мл содержит 45 мг устекинумаба, L-гистидин и моногидрат моногидрохлорида L-гистидина (0,5 мг), полисорбат 80 (0,02 мг) и сахарозу (38 мг).

Каждый готовый заполненный шприц объемом 1 мл содержит 90 мг устекинумаба, L-гистидин и моногидрат моногидрохлорида L-гистидина (1 мг), полисорбат 80 (0,04 мг) и сахарозу (76 мг).

STELARA[®] для внутривенных инфузий

Препарат выпускается в дозировке 130 мг устекинумаба в 26 мл в форме однодозового стеклянного флакона объемом 30 мл типа I с пробкой с покрытием.

Каждый флакон объемом 26 мл содержит 130 мг устекинумаба, дигидрат динатриевой соли ЭДТА (0,52 мг), L-гистидин (20 мг), моногидрат гидрохлорида L-гистидина (27 мг), L-метионин (10,4 мг), полисорбат 80 (10,4 мг) и сахарозу (2210 мг).

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Устекинумаб представляет собой моноклональное антитело IgG1к человека, которое специфично связывается с субъединицей белка p40, используемой цитокинами ИЛ-12 и ИЛ-23. ИЛ-12 и ИЛ-23 представляют собой естественные цитокины, которые участвуют в воспалительных и иммунных реакциях, таких как активация естественных клеток-киллеров и дифференцировка и активация CD4+ Т-клеток. В моделях *in vitro* было показано, что устекинумаб нарушает опосредованные ИЛ-12 и ИЛ-23 сигнальные и цитокиновые каскады, препятствуя взаимодействию этих цитокинов с общей цепью рецептора клеточной поверхности, ИЛ-12R β 1. Цитокины ИЛ-12 и ИЛ-23 считаются важными участниками хронического воспаления, которое является отличительной чертой болезни Крона и язвенного колита. На животных моделях с колитом было показано, что генетическое отсутствие или блокада антителами субъединицы p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, мишени устекинумаба, оказывают защитное действие.

12.2 Фармакодинамика

Псориаз

В небольшом предварительном исследовании наблюдалось снижение экспрессии мРНК его молекулярных мишеней ИЛ-12 и ИЛ-23 в биоптатах пораженной кожи, измеренной на исходном уровне и в течение двух недель после лечения у субъектов с псориазом.

Язвенный колит

Как в исследовании ЯК-1 (фаза индукции), так и в исследовании ЯК-2 (фаза поддержания дозы) наблюдалась положительная связь между экспозицией и частотой клинической ремиссии, клинического ответа и эндоскопического улучшения. Частота ответа приближалась к плато при воздействии устекинумаба, соответствующем рекомендуемому режиму дозирования для поддерживающей терапии [см. Клинические исследования (14.5)].

12.3 Фармакокинетика

Всасывание

У взрослых субъектов с псориазом среднее время достижения максимальной концентрации в сыворотке ($T_{\max}$) составляло 13,5 дней и 7 дней соответственно после
5 однократного подкожного введения 45 мг ($N=22$) и 90 мг ($N=24$) устекинумаба. У здоровых субъектов ($N = 30$) среднее значение $T_{\max}$ (8,5 дней) после однократного подкожного введения 90 мг устекинумаба было сравнимо с наблюдаемым у субъектов с псориазом.

После многократного подкожного введения препарата STELARA® взрослым субъектам
10 с псориазом равновесные концентрации устекинумаба в сыворотке достигались к 28 неделе. Средние ($\pm CO$) минимальные концентрации устекинумаба в равновесном состоянии в сыворотке составляли $0,69 \pm 0,69$ мкг/мл для пациентов с массой тела менее или равной 100 кг, получающих дозу 45 мг, и $0,74 \pm 0,78$ мкг/мл для пациентов с
15 массой тела более 100 кг, получающих дозу 90 мг. Отсутствовало кажущееся накопление устекинумаба в сыворотке с течением времени при подкожном введении каждые 12 недель.

После рекомендуемой внутривенной индукционной дозы средняя пиковая концентрация устекинумаба в сыворотке крови $\pm CO$ составляла $125,2 \pm 33,6$ мкг/мл у
пациентов с болезнью Крона и $129,1 \pm 27,6$ мкг/мл у пациентов с язвенным колитом.
20 Начиная с 8-й недели, рекомендуемая подкожная поддерживающая доза 90 мг устекинумаба вводилась каждые 8 недель. Равновесная концентрация устекинумаба была достигнута в начале второй поддерживающей дозы. Не наблюдалось явного накопления концентрации устекинумаба с течением времени при подкожном введении
каждые 8 недель. Среднее $\pm CO$ составляло $2,5 \pm 2,1$ мкг/мл у пациентов с болезнью
25 Крона и $3,3 \pm 2,3$ мкг/мл у пациентов с язвенным колитом при введении 90 мг устекинумаба каждые 8 недель.

Распределение

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что объем распределения устекинумаба в центральном отделе составлял 2,7 л (95% ДИ: 2,69, 2,78) у пациентов с
30 болезнью Крона и 3,0 л (95% ДИ: 2,96, 3,07) у пациентов с язвенным колитом. Общий

объем распределения в равновесном состоянии составлял 4,6 л у пациентов с болезнью Крона и 4,4 л у пациентов с язвенным колитом.

Выведение

Средний период полувыведения ($\pm$ CO) варьировался в диапазоне от $14,9 \pm 4,6$ до $45,6 \pm 80,2$ дня во всех исследованиях псориаза после подкожного введения. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что клиренс устекинумаба составлял 0,19 л/сут (95% ДИ: 0,185, 0,197) у пациентов с болезнью Крона и 0,19 л/сут (95% ДИ: 0,179, 0,192) у пациентов с язвенным колитом с предполагаемым медианным конечным периодом полувыведения приблизительно 19 дней как для популяции ВЗК (болезнь Крона), так и для язвенного колита.

Эти результаты показывают, что фармакокинетика устекинумаба была сходной у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

Метаболизм

Метаболический путь устекинумаба не охарактеризован. Ожидается, что устекинумаб, являясь моноклональным антителом к IgG1к человека, будет расщепляться на небольшие пептиды и аминокислоты посредством катаболических путей таким же образом, как и эндогенный IgG.

Особые группы населения

● Масса тела

При введении той же дозы субъектам с псориазом или псориатическим артритом с массой тела более 100 кг медиана концентрации устекинумаба в сыворотке была ниже по сравнению с субъектами с массой тела 100 кг или менее. Средние минимальные концентрации устекинумаба в сыворотке у субъектов с более высоким весом (более 100 кг) в группе 90 мг были сопоставимы с таковыми у субъектов с меньшим весом (100 кг или меньше) в группе 45 мг.

● Возраст: пожилая популяция

Для оценки влияния возраста на фармакокинетику устекинумаба был проведен популяционный фармакокинетический анализ (N = 106/1937 пациентов с псориазом в возрасте старше 65 лет). Не наблюдалось явных изменений фармакокинетических параметров (клиренс и объем распределения) у субъектов старше 65 лет.

- Возраст: дети

После многократного введения рекомендованных доз STELARA® подросткам в возрасте от 12 до 17 лет с псориазом равновесные концентрации устекинумаба в сыворотке достигались к 28 неделе. На 28-й неделе средняя минимальная концентрация устекинумаба в равновесном состоянии $\pm$ стандартное отклонение составляла $0,54 \pm 0,43$ мкг/мл.

- Исследования межлекарственного взаимодействия

Влияние IL-12 или IL-23 на регуляцию ферментов CYP450 оценивали в исследовании *in vitro* с использованием гепатоцитов человека, которое показало, что IL-12 и/или IL-23 в концентрациях 10 нг/мл не изменяло активности ферментов CYP450 человека (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; Однако клиническая значимость данных *in vitro* не установлена [см. Лекарственные взаимодействия (7.3)]).

Исследований лекарственного взаимодействия STELARA® *in vivo* не проводилось.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что на клиренс устекинумаба не влияли сопутствующий прием метотрексата, НПВП и пероральных кортикостероидов, а также предшествующее применение блокатора ФНО у пациентов с псориатическим артритом.

У пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом популяционные фармакокинетические анализы не выявили изменений клиренса устекинумаба при одновременном применении кортикостероидов или иммуномодуляторов (AZA, 6-MP или метотрексат); одновременное применение этих препаратов не влияло на концентрацию устекинумаба в сыворотке крови.

13 ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции

Исследования на животных для оценки канцерогенного или мутагенного потенциала STELARA® не проводились. Опубликованная литература показала, что введение мышинового IL-12 вызывало противоопухолевый эффект у мышей с трансплантированными опухолями, а у мышей с неактивным геном IL-12/IL-23p40 или у мышей, получавших антитело к IL-12/IL-23p40, снижалась иммунная защита к опухолям. У генетически модифицированных мышей с дефицитом как IL-12, так и IL-

23 или только IL-12, рак кожи, вызванный УФ-излучением, развивался раньше и чаще по сравнению с мышами дикого типа. Актуальность этих экспериментальных данных на моделях мышей для риска злокачественных новообразований у человека неизвестна.

У самцов яванских макак, которым подкожно вводили устекинумаб в дозах до 45 мг/кг два раза в неделю (в 45 раз больше MRHD в пересчете на мг/кг), не наблюдалось влияния на фертильность при введении до и во время периода спаривания. Однако фертильность и исходы беременности у оплодотворенных самок не оценивались.

Не наблюдалось влияния на фертильность у самок мышей, которым вводили аналогичное антитело к IL-12/IL-23p40 путем подкожного введения в дозах до 50 мг/кг два раза в неделю до и во время ранней беременности.

13.2 Токсикологические и/или фармакологические исследования на животных

В ходе 26-недельного токсикологического исследования у одной из 10 обезьян, которым подкожно вводили устекинумаб в дозе 45 мг/кг два раза в неделю в течение 26 недель, развилась бактериальная инфекция.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Псориаз

В двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ИССЛЕДОВАНИЕ Пс 1 и ИССЛЕДОВАНИЕ Пс 2) приняли участие в общей сложности 1996 пациентов в возрасте 18 лет и старше с бляшечным псориазом, у которых минимальное поражение площади поверхности тела составляло 10%, индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести (PASI) ≥ 12 , и которые были кандидатами на фототерапию или системную терапию. Субъекты с каплевидным, эритродермическим или пустулезным псориазом были исключены из исследований.

В ИССЛЕДОВАНИИ Пс 1 приняли участие 766 человек, а в ИССЛЕДОВАНИИ Пс 2 — 1230 человек. Исследования имели одинаковый дизайн до 28-й недели. В обоих исследованиях субъекты были рандомизированы в равной пропорции в группы плацебо, 45 мг или 90 мг STELARA[®]. Субъекты, рандомизированные в группу STELARA[®], получали дозы 45 мг или 90 мг, независимо от веса, на неделе 0, 4 и 16.

Субъекты, рандомизированные в группу плацебо на неделе 0 и 4, перешли на лечение STELARA® (45 мг или 90 мг) на неделе 12 и 16.

В обоих исследованиях конечными показателями были доля субъектов, которые достигли по крайней мере 75% снижения балла PASI (PASI 75) от исходного уровня до 12-й недели и успеха лечения (полного или минимального) по общей оценке врачом (PGA). PGA представляет собой шкалу из 6 категорий от 0 (полностью исчезнувшая) до 5 (тяжелая форма), которая указывает на общую оценку врачом псориаза с акцентом на толщину/уплотнение бляшек, эритему и шелушение.

В обоих исследованиях испытуемые во всех группах лечения имели средний базовый балл PASI в диапазоне приблизительно от 17 до 18. Исходный показатель PGA был выраженным или тяжелым у 44% субъектов в ИССЛЕДОВАНИИ Пс 1 и у 40% субъектов в ИССЛЕДОВАНИИ Пс 2. Приблизительно две трети всех субъектов ранее получали фототерапию, 69% ранее получали обычную системную или биологическую терапию для лечения псориаза, 56% ранее получали обычную системную терапию и 43% ранее получали биологическую терапию. В общей сложности 28% испытуемых имели в анамнезе псориатический артрит.

Клинический ответ

Результаты ИССЛЕДОВАНИЯ Пс 1 и ИССЛЕДОВАНИЯ Пс 2 представлены в инструктивной таблице 7 ниже.

Инструктивная таблица 7. Клинические результаты ИССЛЕДОВАНИЯ Пс 1 и ИССЛЕДОВАНИЯ Пс 2

Неделя 12	ИССЛЕДОВАНИЕ Пс 1 STELARA®			ИССЛЕДОВАНИЕ Пс 2 STELARA®		
	Плацебо	45 мг	90 мг	Плацебо	45 мг	90 мг
Рандомизированные субъекты	255	255	256	410	409	411
		171	170		273	311
Ответ PASI 75	8 (3%)	(67%)	(66%)	15 (4%)	(67%)	(76%)
Излечение или минимальная активность согласно PGA	10 (4%)	151 (59%)	156 (61%)	18 (4%)	277 (68%)	300 (73%)

В ходе изучения подгрупп по возрасту, полу и расе не выявлено различий в реакции на STELARA® среди указанных подгрупп.

- 5 У субъектов с массой тела 100 кг или менее частота ответов была одинаковой как при дозе 45 мг, так и при дозе 90 мг; однако у субъектов с массой тела более 100 кг более высокие показатели ответа наблюдались при дозе 90 мг по сравнению с дозой 45 мг (инструктивная таблица 8 ниже).

Инструктивная таблица 8: Клинические результаты по массе тела в ИССЛЕДОВАНИИ Пс 1 и ИССЛЕДОВАНИИ Пс 2.

	ИССЛЕДОВАНИЕ Пс 1			ИССЛЕДОВАНИЕ Пс 2		
	Плацебо	STELARA® 45 мг	STELARA® 90 мг	Плацебо	STELARA® 45 мг	STELARA® 90 мг
Рандомизированные субъекты	255	255	256	410	409	411
Ответ по PASI 75 на 12 неделе*						
≤100 кг	4%	74%	65%	4%	73%	78%
	6/166	124/168	107/164	12/290	218/297	225/289
> 100 кг	2%	54%	68%	3%	49%	71%
	2/89	47/87	63/92	3/120	55/112	86/121
Излечение или минимальная активность согласно PGA на 12 неделе*						
≤100 кг	4%	64%	63%	5%	74%	75%
	7/166	108/168	103/164	14/290	220/297	216/289
> 100 кг	3%	49%	58%	3%	51%	69%
	3/89	43/87	53/92	4/120	57/112	84/121

* Пациентам вводили исследуемое лекарство на неделе 0 и 4.

- 10 Субъекты в ИССЛЕДОВАНИИ Пс 1, у которых был ответ PASI 75 как на 28-й, так и на 40-й неделе, были повторно рандомизированы на 40-й неделе либо для продолжения лечения STELARA® (STELARA® на 40-й неделе), либо для отмены терапии (плацебо на 40-й неделе). На 52-й неделе 89% (144/162) субъектов, повторно рандомизированных для лечения STELARA®, имели ответ на PASI 75, в сравнении с 63% (100/159) среди субъектов, повторно рандомизированных в группу плацебо (отмена лечения после дозы

28-й недели). Среднее время потери ответа PASI 75 среди субъектов, рандомизированных в группу отмены лечения, составило 16 недель.

14.2 Подростки с бляшечным псориазом

5 В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (ИССЛЕДОВАНИЕ Пс 3) приняли участие 110 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с поражением не менее BSA 10%, оценкой PASI больше или равной 12 и оценкой PGA больше или равной 3, которые были кандидатами на фототерапию или системную терапию и чье заболевание недостаточно контролировалось местной терапией.

10 Субъекты были рандомизированы для назначения плацебо (n = 37), рекомендуемой дозы STELARA® (n = 36) или половины рекомендуемой дозы STELARA® (n = 37) путем подкожной инъекции на 0-й и 4-й неделях с последующим введением дозы каждые 12 недель (q12w). Рекомендуемая доза STELARA® составляла 0,75 мг/кг для субъектов с массой тела менее 60 кг, 45 мг для субъектов с массой тела от 60 до 100 кг
15 и 90 мг для субъектов с массой тела более 100 кг. На 12-й неделе субъекты, получавшие плацебо, были переведены на STELARA® в рекомендуемой дозе или в половине рекомендуемой дозы.

Среди подростков примерно 63% ранее получали фототерапию или традиционную системную терапию, а примерно 11% ранее получали биологические препараты.

20 Конечными показателями были доля пациентов, которые достигли полной ремиссии (0) или минимальной (1) оценки PGA, PASI 75 и PASI 90 на 12-й неделе. За субъектами наблюдали до 60 недель после первого введения исследуемого агента.

Клинический ответ

25 Результаты оценки эффективности на 12-й неделе для ИССЛЕДОВАНИЯ Пс 3 представлены в инструктивной таблице 9.

Инструктивная таблица 9. Резюме конечных показателей эффективности в исследовании псориаза у подростков на 12-й неделе

ИССЛЕДОВАНИЕ Пс 3		
	Плацебо n (%)	STELARA®* n (%)
N	37	36
PGA		
Очищение (0) или минимальные проявления		
(1) согласно PGA	2 (5,4%)	25 (69,4%)
PASI		
Пациенты с ответом на лечение, PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%)
Пациенты с ответом на лечение, PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%)

* Определение дозы по массе тела, как указано в инструктивной таблице 1 и инструктивной таблице 2.

14.3 Псориатический артрит

Безопасность и эффективность STELARA® оценивали у 927 пациентов (исследование ПсА 1, n = 615; ИССЛЕДОВАНИЕ ПсА 2, n = 312), в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях с участием взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше с активным ПсА (≥ 5 опухших суставов и ≥ 5 болезненных суставов), несмотря на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или болезнь-модифицирующую противоревматическую (БМАРП) терапию. У пациентов в этих исследованиях был диагностирован ПсА в течение по меньшей мере 6 месяцев. В исследование включили пациентов с каждым подтипом ПсА, в том числе полиартрит при отсутствии ревматоидных узлов (39%), спондилит с периферическим артритом (28%), асимметричный периферический артрит (21%), поражение дистального межфалангового сустава (12%) и мутилирующий артрит (0,5%). У более 70% и 40% пациентов, соответственно, на исходном уровне наблюдался энтезит и дактилит.

Пациентов рандомизировали для назначения лечения STELARA® в дозах 45 мг, 90 мг или плацебо подкожно на 0-й и 4-й неделях с последующим введением дозы каждые 12 недель (1 р/12 нед). Приблизительно 50% пациентов продолжали принимать стабильные дозы МТХ (≤ 25 мг/неделя). Основным конечным показателем был процент пациентов, достигших ответа ACR 20 на неделе 24.

В ИССЛЕДОВАНИИ ПсА 1 и ИССЛЕДОВАНИИ ПсА 2 80% и 86% пациентов, соответственно, ранее получали лечение БМАРП. В ИССЛЕДОВАНИИ ПсА предыдущее лечение антителом к фактору некроза опухоли (ФНО)- α не разрешалось. В ИССЛЕДОВАНИИ ПсА 2 58% ($n = 180$) ранее лечились блокаторами ФНО, из них более 70% прекратили лечение ФНО из-за неэффективности или непереносимости в любой момент времени.

Клинический ответ

В обоих исследованиях большая доля пациентов достигла ответа ACR 20, ACR 50 и PASI 75 в группах лечения STELARA® 45 мг и 90 мг, по сравнению с плацебо на неделе 24 (см. инструктивную таблицу 10). Ответы ACR 70 также были выше в группах, получавших STELARA® 45 мг и 90 мг, хотя разница была только численной ($p = \text{НЗ}$) в ИССЛЕДОВАНИИ 2. Ответы у пациентов были сходными независимо от предшествующего лечения ФНО α .

Инструктивная таблица 10. Ответы ACR 20, ACR 50, ACR 70 и PASI 75 в ИССЛЕДОВАНИИ ПсА 1 и ИССЛЕДОВАНИИ ПсА 2 на неделе 24

	ИССЛЕДОВАНИЕ ПсА 1			ИССЛЕДОВАНИЕ ПсА 2		
	Плацебо	STELARA® 45 мг	STELARA® 90 мг	Плацебо	STELARA® 45 мг	STELARA® 90 мг
Число рандомизированных пациентов	206	205	204	104	103	105
Ответ ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%)	101 (50%)	21 (20%)	45 (44%)	46 (44%)
Ответ ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%)	57 (28%)	7 (7%)	18 (17%)	24 (23%)
Ответ ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%)	29 (14%)	3 (3%)	7 (7%)	9 (9%)

Число пациентов с**BSA $\geq 3\%$ ^a**

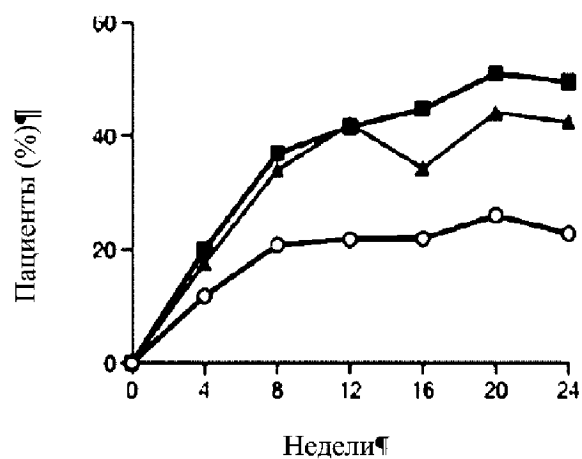
	146	145	149	80	80	81
Ответ PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)	93 (62%)	4 (5%)	41 (51%)	45 (56%)

^a Число пациентов с поражением кожи псориазом $\geq 3\%$ BSA на исходном уровне

Процент пациентов, достигших ответа ACR 20 за посещение, показан на инструктивной фигуре 1.

Инструктивная фигура 1. Процентная доля пациентов, достигших ответа ACR 20 через 24 недели

ИССЛЕДОВАНИЕ ПсА 1



○ Плацебо (n = 206)
 ▲ STELARA 45 мг (n = 205)
 ■ STELARA 90 мг (n = 204)

Результаты оценки компонентов критериев ответа ACR показаны в инструктивной таблице 11.

Инструктивная таблица 11. Изменение ACR на неделе 24 относительно исходного уровня.

	ИССЛЕДОВАНИЕ ПсА 1 STELARA®		
	Плацебо (N = 206)	45 мг (N = 205)	90 мг (N = 204)
Число опухших суставов ^a			
Исходный уровень	15	12	13
Среднее изменение на 24 неделе	−3	−5	−6
Число болезненных суставов ^b			
Исходный уровень	25	22	23
Среднее изменение на 24 неделе	−4	−8	−9
Оценка боли пациентом ^c			
Исходный уровень	6,1	6,2	6,6
Среднее изменение на 24 неделе	−0,5	−2,0	−2,6
Общая оценка пациента ^c			
Исходный уровень	6,1	6,3	6,4
Среднее изменение на 24 неделе	−0,5	−2,0	−2,5
Общая оценка врачом ^c			
Исходный уровень	5,8	5,7	6,1
Среднее изменение на 24 неделе	−1,4	−2,6	−3,1
Индекс инвалидизации (HAQ) ^d			
Исходный уровень	1,2	1,2	1,2
Среднее изменение на 24 неделе	−0,1	−0,3	−0,4
СРБ (мг/дл) ^e			
Исходный уровень	1,6	1,7	1,8

Среднее изменение на			
24 неделе	0,01	–0,5	–0,8
^a Рассчитанное число опухших суставов (0–66)			
^b Рассчитанное число болезненных суставов (0–68)			
^c Визуальная аналоговая шкала; 0 — лучший, 10 — худший.			
^d Индекс инвалидизации по опроснику оценки состояния здоровья; 0 — лучший, 3 — худший, измеряет способность пациента выполнять следующие действия: одеваться/причесываться, вставать, есть, ходить, дотягиваться, хвататься, поддерживать гигиену и повседневную активность.			
^e СРБ: (Нормальный диапазон 0,0–1,0 мг/дл)			

Улучшение показателей энтезита и дактилита наблюдалось в каждой группе STELARA[®] по сравнению с плацебо на 24-й неделе.

Физическое функционирование

- 5 По оценке HAQ-DI на 24-й неделе у пациентов, получавших STELARA[®], наблюдалось улучшение физической функции по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В обоих исследованиях доля ответивших на лечение согласно HAQ-DI (улучшение показателя HAQ-DI на $\geq 0,3$) была выше в группах лечения STELARA[®] 45 мг и 90 мг, по сравнению с плацебо на неделе 24.

10 14.4 Болезнь Крона

- 15 Препарат STELARA[®] оценивался в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием взрослых пациентов с активной болезнью Крона от умеренной до тяжелой степени (индекс активности болезни Крона [ИАБК] от 220 до 450 баллов). Было проведено два 8-недельных исследования внутривенной индукции (БК-1 и БК-2), за которыми последовало 44-недельное исследование поддерживающей терапии с рандомизированной отменой изучаемого препарата для подкожного введения (БК-3), то есть 52 недели терапии. Пациенты в исследовании БК-1 либо не отвечали, либо не переносили лечение одним или более блокаторами ФНО, в то время как пациенты в исследовании БК-2 либо не отвечали, либо не переносили лечение иммуномодуляторами или кортикостероидами, но всегда отвечали на лечение блокаторами ФНО.
- 20

Исследования БК-1 и БК-2

В исследованиях БК-1 и БК-2 было рандомизировано 1409 пациентов, из которых 1368 (БК-1, n = 741; БК-2, n = 627) были включены в окончательный анализ эффективности. Оценивали индукцию клинического ответа (определяется как снижение показателя ИАБК более или равного 100 баллам или показатель ИАБК менее 150) на 6-й неделе и клиническую ремиссию (определяемую как ИАБК менее 150) на 8-й неделе. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы для однократного внутривенного введения STELARA® в дозе приблизительно 6 мг/кг, плацебо (см. инструктивную таблицу 3) или 130 мг (доза ниже рекомендуемой).

В исследовании CD-1 пациенты либо не отвечали, либо не переносили предшествующее лечение блокаторами ФНО: У 29% пациентов был неадекватный первоначальный ответ (первичные пациенты, не ответившие на лечение), у 69% был ответ, но впоследствии он был потерян (вторичные пациенты, не ответившие на лечение) и у 36% была непереносимость блокатора ФНО. Из этих пациентов у 48% наблюдалось отсутствие ответа или непереносимость одного блокатора ФНО, а у 52% — 2 или 3 предшествующих блокаторов ФНО. На исходном уровне и на протяжении всего исследования примерно 46% пациентов получали кортикостероиды, а 31% пациентов получали иммуномодуляторы (AZA, 6-MP, MTX). Медиана исходного показателя ИАБК составила 319 в группе, получавшей STELARA® приблизительно 6 мг/кг, и 313 в группе, принимавшей плацебо.

В исследовании БК-2 пациенты либо не отвечали, либо не переносили предыдущее лечение кортикостероидами (81% пациентов), по крайней мере, одним иммуномодулятором (6-MP, AZA, MTX; 68% пациентов) или тем и другим (49% пациентов). Кроме того, 69% пациентов никогда не получали блокатор ФНО, а 31% ранее получали блокатор ФНО и демонстрировали ответ. На исходном уровне и на протяжении всего исследования приблизительно 39% пациентов получали кортикостероиды и 35% пациентов получали иммуномодуляторы (AZA, 6-MP, MTX). Медиана исходного показателя ИАБК составила 286 в группе STELARA® и 290 в группе плацебо.

В этих исследованиях индукции большая часть пациентов, получавших STELARA® (в рекомендуемой дозе приблизительно 6 мг/кг), достигла клинического ответа на 6-й неделе и клинической ремиссии на 8-й неделе по сравнению с плацебо (клинический

ответ см. в инструктивной таблице 12, в которой приведены данные о клиническом ответе и ремиссии). Клинический ответ и ремиссия были значительными уже на 3-й неделе у пациентов, получавших STELARA[®], и продолжали улучшаться в течение 8-й недели.

Инструктивная таблица 12. Индукция клинического ответа и ремиссии в БК-1 и БК-2**

	БК-1 n = 741			БК-2 n = 627		
	Плацебо N = 247	STELARA [®] † N = 249	Различие между группами лечения и 95% ДИ	Плацебо N = 209	STELARA [®] † N = 209	Различие между группами лечения и 95% ДИ
Клинический ответ (100 баллов), неделя 6	53 (21%)	84 (34%) ^a	12% (4%, 20%)	60 (29%)	116 (56%) ^b	27% (18%, 36%)
Клиническая ремиссия, неделя 8	18 (7%)	52 (21%) ^b	14% (8%, 20%)	41 (20%)	84 (40%) ^b	21% (12%, 29%)
Клинический ответ (100 баллов), неделя 8	50 (20%)	94 (38%) ^b	18% (10%, 25%)	67 (32%)	121 (58%) ^b	26% (17%, 35%)
70-балльный ответ, неделя 6	75 (30%)	109 (44%) ^a	13% (5%, 22%)	81 (39%)	135 (65%) ^b	26% (17%, 35%)
70-балльный ответ, неделя 3	67 (27%)	101 (41%) ^a	13% (5%, 22%)	66 (32%)	106 (51%) ^b	19% (10%, 28%)

Клиническая ремиссия определяется как показатель ИАБК < 150; клинический ответ определяется как снижение показателя ИАБК на по меньшей мере 100 баллов или как нахождение в клинической ремиссии 70-балльный ответ определяется как снижение показателя ИАБК на по меньшей мере 70 баллов

* Выборка пациентов состояла из пациентов, которые не ответили на лечение, или не переносили терапию блокаторами ФНО.

** Выборка пациентов состояла из пациентов, которые не ответили на лечение, или не переносили кортикостероиды или иммуномодуляторы (например, 6-МР, AZA, МТХ) и ранее получавших, но не ответивших на лечение блокаторами ФНО или никогда не получавших блокаторы ФНО.

[†] Инфузионная доза STELARA[®] с использованием режима дозирования, основанного на весе, указанного в инструктивной таблице 3.

^a $0,001 \leq p < 0,01$

^b $p < 0,001$

Исследование CD-3

5 В исследовании поддерживающей терапии (БК-3) оценивали 388 пациентов, у которых был достигнут клинический ответ (уменьшение балла ИАБК на ≥ 100 баллов) на 8-й неделе при любой вводной дозе STELARA[®] в исследованиях БК-1 или БК-2. Пациенты были рандомизированы для поддерживающей терапии либо 90 мг STELARA[®] подкожно каждые 8 недель, либо плацебо в течение 44 недель (см. инструктивную таблицу 13).

Инструктивная таблица 13. Клинический ответ и ремиссия при БК-3
(неделя 44; 52 недели от начала введения индукционной дозы)

	Плацебо [*] N = 131 [†]	90 мг STELARA [®] каждые 8 недель N = 128 [†]	Различие между группами лечения и 95% ДИ
Клиническая ремиссия	47 (36%)	68 (53%) ^a	17% (5%, 29%)
Клинический ответ	58 (44%)	76 (59%) ^b	15% (3%, 27%)
Клиническая ремиссия у пациентов в ремиссии на момент начала поддерживающей терапии ^{**}	36/79 (46%)	52/78 (67%) ^a	21% (6%, 36%)

Клиническая ремиссия определяется как показатель ИАБК < 150 ; клинический ответ определяется как снижение показателя CDAI на по меньшей мере 100 баллов или как нахождение в клинической ремиссии

^{*} Группа плацебо состояла из пациентов, у которых проявился ответ на STELARA[®] и которые были рандомизированы в группу плацебо в начале поддерживающей терапии.

^{**} Пациенты в ремиссии в конце поддерживающей терапии, которые находились в

ремиссии в начале поддерживающей терапии. Это не учитывает любой другой момент времени во время поддерживающей терапии.

† Пациенты, достигшие клинического ответа на STELARA® к концу индукционного исследования.

^a $p < 0,01$

^b $0,01 \leq p < 0,05$

На 44-й неделе 47% пациентов, получавших STELARA®, не принимали кортикостероиды и находились в клинической ремиссии, по сравнению с 30% пациентов в группе плацебо.

5 На 0-й неделе исследования БК-3 34/56 (61%) пациентов, получавших лечение препаратом STELARA®, которые ранее не отвечали или не переносили терапию блокаторами ФНО, находились в клинической ремиссии, а 23/56 (41%) этих пациентов находились в клинической ремиссии на 44-ой неделе. В группе плацебо у 27/61 (44%) пациентов была клиническая ремиссия на неделе 0, а у 16/61 (26%) этих пациентов
10 была ремиссия на неделе 44.

На неделе 0 исследования БК-3 46/72 (64%) пациентов, получавших лечение препаратом STELARA®, у которых не наблюдалось ответа на терапию иммуномодуляторами или кортикостероидами (но не блокаторами ФНО), была клиническая ремиссия, а 45/72 (63%) этих пациентов находились в состоянии
15 клинической ремиссии на 44-й неделе. В группе плацебо у 50/70 (71%) этих пациентов наблюдалась клиническая ремиссия на неделе 0, а у 31/70 (44%) — на неделе 44. В подгруппе этих пациентов, которые также ранее не получали блокаторы ФНО, 34/52 (65%) пациентов, получавших STELARA®, находились в клинической ремиссии на 44-й неделе по сравнению с 25/51 (49%) в группе плацебо.

20 Пациенты, у которых не наблюдалось клинического ответа через 8 недель после индукции STELARA®, не включались в первичный анализ эффективности для исследования БК-3; однако эти пациенты имели право на подкожную инъекцию 90 мг STELARA® после включения в исследование БК-3. Из этих пациентов 102/219 (47%) достигли клинического ответа через восемь недель и находились под наблюдением на
25 протяжении всего исследования.

14.5 Язвенный колит

STELARA[®] оценивали в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях [ЯК-1 и ЯК-2 (NCT02407236)] у взрослых пациентов с активным язвенным колитом средней и тяжелой степени, у которых
 5 наблюдался неадекватный ответ или непереносимость терапии биологическими препаратами (например, блокаторам ФНО и/или ведолизумабом), кортикостероидам и/или терапии 6-МР или AZA. За 8-недельным исследованием индукционной терапии с внутривенным введением (ЯК-1) последовало 44-недельное исследование поддерживающей терапии с рандомизированной отменой изучаемого препарата для
 10 подкожного введения (ЯК-2), в общей сложности составившие 52 недели терапии.

Оценка заболевания основывалась на шкале Мейо, которая колебалась от 0 до 12 и имела четыре подшкалы от 0 (нормальная) до 3 (наиболее тяжелая) баллов, по которым оценивались: частота стула, ректальное кровотечение, данные эндоскопии с централизованной оценкой и общая оценка врачом. Активный язвенный колит от
 15 умеренной до тяжелой степени определяли на исходном уровне (неделя 0) по шкале Мейо от 6 до 12, включая подшкалу эндоскопии Мейо ≥ 2 . Показатель 2 балла при эндоскопии определялся как выраженная эритема, отсутствие сосудистого рисунка, контактное кровотечение, эрозия; и показатель 3 балла определялся как спонтанное кровотечение, изъязвление. На исходном уровне средний балл по шкале Мейо у
 20 пациентов составлял 9, при этом 84% пациентов имели заболевание средней степени тяжести (оценка по шкале Мейо 6–10) и 15% — тяжелое заболевание (оценка по шкале Мейо 11–12).

Пациенты в этих исследованиях, возможно, получали другие сопутствующие терапии, включая аminosалицилаты, иммуномодулирующие средства (AZA, 6-МР или MTX) и
 25 пероральные кортикостероиды (преднизолон).

Исследование UC-1

В ЯК-1 961 пациент был рандомизирован на неделе 0 для однократного внутривенного введения STELARA[®] приблизительно 6 мг/кг, 130 мг (более низкая доза, чем рекомендуется) или плацебо. Условием включения в ЯК-1 было отсутствие ответа на
 30 терапию кортикостероидами, иммуномодуляторами или по крайней мере одним биологическим препаратом. В общей сложности 51% пациентов не демонстрировали

ответ на терапию по крайней мере одним биологическим препаратом, а 17% — как блокаторами ФНО, так и блокаторами интегриновых рецепторов. Из общей выборки 46% не демонстрировали ответ на лечение кортикостероидами или иммуномодуляторами, и не принимали ранее биологические препараты, и еще 3% ранее получали биологические препараты, но демонстрировали ответ. В начале индукции и на протяжении всего исследования приблизительно 52% пациентов получали пероральные кортикостероиды, 28% пациентов получали иммуномодуляторы (AZA, 6-MP или MTX) и 69% пациентов получали аminosалицилаты.

Основным конечным показателем была клиническая ремиссия на 8-й неделе. Клиническая ремиссия по шкале Мейо определяется как: подшкала частоты стула 0 или 1, подшкала ректального кровотечения 0 (без ректального кровотечения) и подшкала эндоскопии 0 или 1 (где 0 — нормальное или неактивное заболевание, а 1 — наличие эритемы, уменьшение сосудистого рисунка и отсутствие контактного кровотечения) и представлена в инструктивной таблице 14.

Вторичные конечные показатели представляли собой клинический ответ, эндоскопическое улучшение и гистологическое-эндоскопическое улучшение состояния слизистой оболочки. Клинический ответ определяется как (≥ 2 баллов и $\geq 30\%$ снижение по модифицированной шкале Мейо, определяемой как 3-компонентная шкала Мейо без общей оценки врачом, со снижением по сравнению с исходным уровнем подшкалы ректального кровотечения ≥ 1 или подшкалы ректального кровотечения 0 или 1), эндоскопическое улучшение с определением эндоскопии Мейо 0 или 1 и гистологическое-эндоскопическое улучшение слизистой оболочки с определением комбинированного эндоскопического улучшения и гистологического улучшения ткани толстой кишки (инфильтрация нейтрофилами в $< 5\%$ крипт, отсутствие разрушения крипт и отсутствие эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани), как показано в инструктивной таблице 14.

При ЯК-1 значительно большая часть пациентов, получавших STELARA® (в рекомендуемой дозе примерно 6 мг/кг), находились в клинической ремиссии, демонстрировали ответ и достигли эндоскопического улучшения и гистологического-эндоскопического улучшения состояния слизистой оболочки по сравнению с группой плацебо (см. инструктивную таблицу 14).

Инструктивная таблица 14. Доля пациентов, достигших конечных показателей эффективности на 8-й неделе в ЯК-1

Конечный показатель	Плацебо N = 319		STELARA ^{®†} N = 322		Различие между группами лечения и 97,5% ДИ ^a
	N	%	N	%	
Клиническая ремиссия[*]	22	7%	62	19%	12% (7%, 18%) ^b
Ранее не принимавшие биопрепараты [□]	14/151	9%	36/147	24%	
Без ответа на ранее получаемые биопрепараты	7/161	4%	24/166	14%	
Эндоскопическое улучшение[§]	40	13%	80	25%	12% (6%, 19%) ^b
Ранее не принимавшие биопрепараты [□]	28/151	19%	43/147	29%	
Без ответа на ранее получаемые биопрепараты	11/161	7%	34/166	20%	
Клинический ответ[†]	99	31%	186	58%	27% (18%, 35%) ^b
Ранее не принимавшие биопрепараты [□]	55/151	36%	94/147	64%	
Без ответа на ранее получаемые биопрепараты	42/161	26%	86/166	52%	
Гистологическое-эндоскопическое улучшение состояния слизистой оболочки	26	8%	54	17%	9% (3%, 14%) ^b
Ранее не принимавшие биопрепараты [□]	19/151	13%	30/147	20%	
Без ответа на ранее получаемые биопрепараты	6/161	4%	21/166	13%	

[†]Инфузионная доза STELARA[®] с использованием режима дозирования, основанного на весе, указанного в инструктивной таблице 3.

- 5 [□]Еще 7 пациентов, получавших плацебо, и 9 пациентов, получавших STELARA[®] (6 мг/кг), получали биологические препараты и продемонстрировали ответ.

* Клиническая ремиссия по шкале Мейо определялась как: оценка по подшкале частоты стула 0 или 1, подшкале ректального кровотечения 0 и подшкале эндоскопии 0 или 1 (модифицирована таким образом, что 1 не включает контактное кровотечение).

§ Эндоскопическое улучшение по шкале Мейо определялось как: оценка по подшкале эндоскопии 0 или 1 (модифицированная таким образом, что 1 не включает в себя контактное кровотечение).

† Клинический ответ по модифицированной шкале Мейо определялся как снижение относительно исходного уровня количества баллов на $\geq 30\%$ и на ≥ 2 баллов с уменьшением относительно исходного уровня количества баллов по подшкале ректального кровотечения на ≥ 1 балла или количеством баллов по подшкале ректального кровотечения, равным 0 или 1.

‡ Гистологически-эндоскопическое улучшение слизистой оболочки по шкале Мейо определялось как комбинированное эндоскопическое улучшение (оценка по подшкале эндоскопии 0 или 1) и гистологическое улучшение ткани толстой кишки (инфильтрация нейтрофилами в $< 5\%$ крипт, отсутствие разрушения крипт и отсутствие эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани).

^a Скорректированная разница лечения (97,5% ДИ)

^b $p < 0,001$

Взаимосвязь между гистологическим-эндоскопическим улучшением состояния слизистой оболочки согласно определению в ЯК-1 на 8-й неделе и прогрессированием заболевания, а также долгосрочными исходами, не оценивалась во время ЯК-1.

Подшкалы ректального кровотечения и частоты стула

Уже на 2-й неделе у пациентов, получавших лечение STELARA[®], наблюдалось снижение показателей ректального кровотечения и частоты стула.

Исследование UC-2

В исследовании поддерживающей терапии (ЯК-2) оценивали 523 пациента, у которых был достигнут клинический ответ через 8 недель после внутривенного введения любой индукционной дозы STELARA[®] в ЯК-1. Эти пациенты были рандомизированы для назначения схемы поддерживающей подкожной терапии 90 мг STELARA[®] каждые 8 недель, или каждые 12 недель (более низкая доза, чем рекомендованная), или плацебо в течение 44 недель.

Первичным конечным показателем была доля пациентов с клинической ремиссией на 44-й неделе. Вторичные конечные показатели включали долю пациентов, сохраняющих клинический ответ на 44-й неделе, долю пациентов с эндоскопическим улучшением на 44-й неделе, долю пациентов с клинической ремиссией без кортикостероидов на 44-й неделе и долю пациентов, сохраняющих клиническую ремиссию на 44-й неделе среди пациентов, достигших клинической ремиссии через 8 недель после индукции.

Результаты оценки первичных и вторичных конечных показателей на 44-й неделе у пациентов, получавших STELARA® в рекомендуемой дозе (90 мг каждые 8 недель) по сравнению с плацебо, показаны в инструктивной таблице 15.

Инструктивная таблица 15. Конечные показатели клинической эффективности поддерживающей терапии на 44-й неделе в ЯК-2 (52 недели от начала введения индукционной дозы)

Конечный показатель	Плацебо [*] N = 175 [†]		90 мг STELARA® каждые 8 недель N = 176		Различие между группами лечения и 95% ДИ
	N	%	N	%	
Клиническая ремиссия^{**}	46	26%	79	45%	19% (9%, 28%) ^a
Ранее не принимавшие биопрепараты [□]	30/84	36%	39/79	49%	
Без ответа на ранее получаемые биопрепараты	16/88	18%	37/91	41%	
Поддержание клинического ответа на 44-й неделе[†]	84	48%	130	74%	26% (16%, 36%) ^a
Ранее не принимавшие биопрепараты [□]	49/84	58%	62/79	78%	
Без ответа на ранее получаемые биопрепараты	35/88	40%	64/91	70%	
Эндоскопическое улучшение[§]	47	27%	83	47%	20% (11%, 30%) ^a
Ранее не принимавшие биопрепараты [□]	29/84	35%	42/79	53%	
Без ответа на ранее получаемые биопрепараты	18/88	20%	38/91	42%	
Клиническая	45	26%	76	43%	17%

ремиссия без кортикостероидов[‡]					(8%, 27%)^a
Ранее не принимавшие биопрепараты [□]	30/84	36%	38/79	48%	
Без ответа на ранее получаемые биопрепараты	15/88	17%	35/91	38%	
Поддержание клинической ремиссии на 44-й неделе у пациентов, достигших клинической ремиссии через 8 недель после индукции	18/50	36%	27/41	66%	31% (12%, 50%)^b
Ранее не принимавшие биопрепараты [□]	12/27	44%	14/20	70%	
Без ответа на ранее получаемые биопрепараты	6/23	26%	12/18	67%	

[□] Еще 3 пациентов в группе плацебо и 6 пациентов в группе STELARA[®] получали биологические препараты и продемонстрировали ответ.

* Группа плацебо состояла из пациентов, у которых проявился ответ на STELARA[®] и которые были рандомизированы для назначения плацебо в начале поддерживающей терапии.

** Клиническая ремиссия по шкале Мейо определялась как: оценка по подшкале частоты стула 0 или 1, подшкале ректального кровотечения 0 и подшкале эндоскопии 0 или 1 (модифицирована таким образом, что 1 не включает контактное кровотечение).

[†] Клинический ответ по модифицированной шкале Мейо определялся как снижение относительно исходного уровня количества баллов на $\geq 30\%$ и на ≥ 2 баллов с уменьшением относительно исходного уровня количества баллов по подшкале ректального кровотечения на ≥ 1 балла или количеством баллов по подшкале ректального кровотечения, равным 0 или 1.

[§] Эндоскопическое улучшение по шкале Мейо определялось как: оценка по подшкале эндоскопии 0 или 1 (модифицированная таким образом, что 1 не включает в себя контактное кровотечение).

[‡] Клиническая ремиссия без кортикостероидов определялась как нахождение пациентов в клинической ремиссии и отсутствие приема кортикостероидов на 44-й неделе.

^ap = < 0,001

^bp = 0,004

Другие конечные показатели

5 *Пациенты, у которых был ответ на индукцию устекинумабом на 16-й неделе*

Пациенты без клинического ответа через 8 недель после индукции STELARA® в ЯК-1 не включались в первичный анализ эффективности для исследования ЯК-2; однако эти пациенты имели право на подкожную инъекцию 90 мг STELARA® на 8 неделе. Из этих пациентов 55/101 (54%) достигли клинического ответа через восемь недель (неделя 16) и получали STELARA® 90 мг подкожно каждые 8 недель в ходе исследования ЯК-2. На 44-й неделе 97/157 (62%) пациентов сохранили клинический ответ, а 51/157 (32%) достигли клинической ремиссии.

Гистологическое-эндоскопическое улучшение состояния слизистой оболочки на 44-й неделе

15 Доля пациентов, достигших гистологического-эндоскопического улучшения состояния слизистой оболочки во время поддерживающей терапии ЯК-2, составила 75/172 (44%) среди пациентов, принимавших STELARA®, и 40/172 (23%) среди пациентов, принимавших плацебо на 44-й неделе. Связь гистологического-эндоскопического улучшения состояния слизистой оболочки, как определено в ЯК-2, на 44-й неделе с прогрессированием заболевания или результатами лечения в долгосрочной перспективе в ЯК-2 не оценивалась.

Нормализация результатов эндоскопии

25 Нормализация эндоскопического вида слизистой оболочки определялась как 0 баллов по эндоскопической шкале Мейо. На 8-й неделе в ЯК-1 эндоскопическая нормализация была достигнута у 25/322 (8%) пациентов, получавших STELARA, и 12/319 (4%) пациентов в группе плацебо. На 44-й неделе исследования ЯК-2 эндоскопическая нормализация была достигнута у 51/176 (29%) пациентов, получавших STELARA®, и у 32/175 (18%) пациентов в группе плацебо.

15 Ссылки

- 1 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov)
SEER*Stat Database: Incidence - SEER 6.6.2 Regs Research Data, Nov 2009 Sub
(1973-2007) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2007 Counties,
5 National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance
Systems Branch, released April 2010, based on the November 2009 submission.

16 ФОРМА ВЫПУСКА / ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

STELARA[®] (устекинумаб) для инъекций представляет собой стерильный, не
содержащий консервантов раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, который
10 может содержать немного мелких полупрозрачных или белых частиц. Препарат
поставляется в индивидуально упакованных готовых однократных заполненных
шприцах или однократных флаконах.

Для подкожного применения

- Готовые заполненные шприцы
- 15 ● 45 мг/0,5 мл (NDC 57894-060-03)
- 90 мг/мл (NDC 57894-061-03)

Каждый готовый заполненный шприц оснащен фиксированной иглой ½ дюйма калибра
27, защитным предохранителем и колпачком для иглы, который содержит сухой
натуральный каучук.

- 20 ● Флакон с однократной дозой
- 45 мг/0,5 мл (NDC 57894-060-02)

Для внутривенной инфузии

- Флакон с однократной дозой
- 130 мг/26 мл (5 мг/мл) (NDC 57894-054-27)

25 Хранение и стабильность

Флаконы и готовые заполненные шприцы STELARA[®] должны храниться в
холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F). Храните флаконы
STELARA[®] в вертикальном положении. Храните препарат в оригинальной упаковке
для защиты от света до момента использования. Не замораживать. Не встряхивать.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Посоветуйте пациенту и/или лицу, осуществляющему уход, прочитать одобренную FDA информацию о лекарственном средстве для пациента (листок-вкладыш и инструкцию по применению).

5 Инфекции

Сообщите пациентам, что STELARA[®] может снизить способность их иммунной системы бороться с инфекциями. При появлении признаков или симптомов инфекции следует немедленно обратиться к лечащему врачу [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.1)*].

10 Злокачественные опухоли

Сообщите пациентам о риске развития злокачественных новообразований при лечении STELARA[®] [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.4)*].

Реакции гиперчувствительности

- 15
 - Посоветуйте пациентам немедленно обратиться за медицинской помощью, если у них возникнут какие-либо признаки или симптомы серьезных реакций гиперчувствительности, и прекратить прием STELARA[®] [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.5)*].
- 20
 - Сообщите пациентам, что колпачок иглы готового заполненного шприца содержит сухой натуральный каучук (производное латекса), который может вызывать аллергические реакции у лиц, чувствительных к латексу [см. *Способ применения и дозы (2.4)*].

Иммунизация

- 25
 - Сообщите пациентам, что STELARA[®] может мешать нормальному ответу на иммунизацию и что им следует избегать живых вакцин [см. *Особые указания и меры предосторожности (5.7)*].

Реестр беременных

Сообщите пациентам о том, что существует реестр беременных для мониторинга исходов беременности у женщин, подвергшихся воздействию STELARA[®] [см. *Применение в особенных группах (8.1)*].

Введение

Сообщите пациентам о необходимости следовать рекомендациям по утилизации острых предметов, как описано в инструкции по применению.

5 Производитель готовых заполненных шприцев: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, US License No. 1864 at Baxter Pharmaceutical Solutions, Bloomington, IN 47403 and at Cilag AG, Schaffhausen, Швейцария

Производитель флаконов: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, US License No. 1864 at Cilag AG, Schaffhausen, Швейцария

© 2012, 2016, 2019 Janssen Pharmaceutical Companies

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция антитела к IL-12/IL-23p40, содержащая:

- А. антитело, содержащее: (i) переменную область тяжелой цепи и
5 переменную область легкой цепи, при этом переменная область
тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность
определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1)
SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID
NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и
10 переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность определяющей комплементарность области легкой
цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность
CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3
SEQ ID NO:6; (ii) переменную область тяжелой цепи с аминокислотной
15 последовательностью SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи
с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую
цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкую
цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:11; и
- В. упаковку, содержащую один или более элементов информации о
20 лекарственном препарате, описанных в приложении I, включая данные
рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого
клинического исследования у взрослых мужчин и женщин с язвенным
колитом (ЯК) умеренной или выраженной активности.

2. Фармацевтическая композиция антитела к IL-12/IL-23p40, содержащая:

- антитело, содержащее: (i) переменную область тяжелой цепи и
25 переменную область легкой цепи, при этом переменная область
тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность
определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1)
SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID
30 NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и
переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность определяющей комплементарность области легкой
цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность

CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:11; при этом антитело содержится в упаковке, содержащей один или более элементов информации о лекарственном препарате, описанных в приложении I, включая данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у взрослых мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК) умеренной или выраженной активности.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция предназначена для внутривенного введения и содержит раствор, содержащий 10 мМ L-гистидина, 8,5% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) полисорбата 80, 0,4 мг/мл L-метионина и 20 мкг/мл дегидрата динатриевой соли ЭДТА, pH 6,0.

4. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция предназначена для подкожного введения и содержит раствор, содержащий 6,7 мМ L-гистидина, 7,6% (масс./об.) сахарозы, 0,004% (масс./об.) полисорбата 80, pH 6,0.

5. Способ лечения язвенного колита (ЯК) умеренной или выраженной активности у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по п. 2 в клинически доказанном безопасном и клинически доказанном эффективном количестве, при этом после лечения антителом субъект отвечает на лечение.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что антитело вводят внутривенно субъекту на 0-й неделе лечения в дозе около 6,0 мг/кг массы тела субъекта или 130 мг за одно введение.

7. Способ по п. 6, в котором антитело дополнительно вводят субъекту подкожно на 8-й неделе лечения, в дозе около 90 мг за одно введение.
- 5 8. Способ по п. 7, в котором ранее по меньшей мере одна терапия, выбранная из группы, состоящей из антител против ФНО, ведолизумаба, кортикостероидов, азатиоприна (AZA) и 6-меркаптопурина (6 МР), оказалась неэффективной или непереносимой для субъекта, или у субъекта проявилась кортикостероидная зависимость.
- 10 9. Способ по п. 7, в котором антитело вводят в поддерживающей дозе каждые 8 недель после лечения на 8-й неделе или каждые 12 недель после лечения на 8-й неделе.
- 15 10. Способ по п. 9, в котором на основании по меньшей мере одного из международного определения и определения США у субъекта выявлено наступление клинической ремиссии на 16-й неделе, предпочтительно на 8-й неделе лечения, и клиническая ремиссия сохраняется в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.
- 20 11. Способ по п. 9, в котором субъект находится в стадии клинической ремиссии без кортикостероидов в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.
- 25 12. Способ по п. 9, в котором у субъекта согласно определению наступает излечение по данным эндоскопии, сохраняющееся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.
- 30 13. Способ по п. 9, в котором у субъекта согласно определению возникает клинический ответ на основании эндоскопической подшкалы Мейо, сохраняющийся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.
14. Способ по п. 9, в котором у субъекта согласно определению происходит изменение количества баллов по опроснику для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ) относительно исходного уровня, сохраняющееся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.

15. Способ по п. 9, в котором у субъекта согласно определению происходит заживление слизистой оболочки, сохраняющееся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.

5

16. Способ по п. 9, в котором у субъекта согласно определению уменьшается количество баллов по шкале Мейо относительно исходного уровня, и оценка сохраняется в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.

10 17. Способ по п. 9, в котором у субъекта согласно определению происходит нормализация одного или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из С-реактивного белка, фекального лактоферрина и фекального кальпротектина, сохраняющаяся в течение по меньшей мере 44 недель после 0-й недели.

15

18. Способ по п. 9, в котором у субъекта возникает клинический ответ, определяемый по снижению количества баллов по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и ≥ 3 баллов относительно исходного уровня и снижению количества баллов по подшкале ректального кровотечения ≥ 1 балла относительно исходного уровня
20 или по количеству баллов по подшкале ректального кровотечения, равному 0 или 1, сохраняющийся по меньшей мере через 44 недели после 0-й недели.

19. Способ лечения язвенного колита (ЯК) умеренной или выраженной активности у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

25 А. внутривенное введение субъекту в дозе около 6,0 мг/кг массы тела субъекта или 130 мг на одно введение на 0-й неделе лечения фармацевтической композиции антитела, содержащей: (i) вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную
30 последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарность

области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:11; причем фармацевтическая композиция поставляется в упаковке, содержащей один или более элементов информации о лекарственном препарате, описанных в приложении I, включая данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у взрослых мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК) умеренной или выраженной активности; и

В. подкожное введение субъекту фармацевтической композиции в дозе 90 мг за одно введение на 8 неделе лечения; и причем субъект отвечает на лечение и для субъекта ранее оказалась неэффективной или непереносимой по меньшей мере одна терапия, выбранная из группы, состоящей из: антител против ФНО, ведолизумаба, кортикостероидов, азатиоприна (AZA) и 6-меркаптопурина (6 MP), или у субъекта проявилась кортикостероидная зависимость.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция для внутривенного введения содержит раствор, содержащий 10 мМ L-гистидина, 8,5% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) полисорбата 80, 0,4 мг/мл L-метионина и 20 мкг/мл дегидрата динатриевой соли ЭДТА, pH 6,0.

21. Способ по п. 19, в котором фармацевтическая композиция для подкожного введения содержит раствор, содержащий 6,7 мМ L-гистидина, 7,6% (масс./об.) сахарозы, 0,004% (масс./об.) полисорбата 80, pH 6,0.

22. Способ по п. 19, в котором на основании по меньшей мере одного из международного определения и определения США у субъекта выявлено наступление клинической ремиссии на 16-й неделе лечения.

23. Способ по п. 19, в котором у субъекта согласно определению наступает излечение к 16 неделе лечения.
- 5 24. Способ по п. 19, в котором у субъекта согласно определению возникает клинический ответ на основании эндоскопической подшкалы Мейо к 16 неделе лечения.
- 10 25. Способ по п. 19, в котором у субъекта согласно определению происходит изменение количества баллов по опроснику для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ) относительно исходного уровня к 16 неделе лечения.
- 15 26. Способ по п. 19, в котором у субъекта согласно определению происходит заживление слизистой оболочки к 16 неделе лечения.
27. Способ по п. 19, отличающийся тем, что у субъекта выявлено снижение балла Мейо по сравнению с исходным уровнем к 16 неделе лечения.
- 20 28. Способ по п. 19, в котором у субъекта согласно определению происходит нормализация одного или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из С-реактивного белка, фекального лактоферрина и фекального кальпротектина к 16 неделе лечения.
- 25 29. Способ по п. 19, в котором у субъекта возникает клинический ответ, определяемый по снижению количества баллов по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и ≥ 3 баллов относительно исходного уровня и снижению количества баллов по подшкале ректального кровотечения ≥ 1 балла относительно исходного уровня или по количеству баллов по подшкале ректального кровотечения, равному 0
- 30 или 1 к 16 неделе лечения.
30. Способ по п. 19, в котором субъект представляет собой пациента, не ответившего на лечение антителом на 8-й неделе, и является пациентом, ответившим на лечение на 16-й неделе лечения.

31. Способ лечения язвенного колита (ЯК) умеренной или выраженной активности у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

А. внутривенное введение субъекту в дозе около 6,0 мг/кг массы тела

субъекта или 130 мг на одно введение на 0-й неделе лечения

фармацевтической композиции антитела, содержащей: (i) переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную

последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность

CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; и переменную область легкой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную

последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную

последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) переменную область

тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи с аминокислотной

последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелой цепи с

аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10 и легкой цепи с

аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:11, причем

фармацевтическая композиция поставляется в упаковке, содержащей

один или более элементов информации о лекарственном препарате, описанных в приложении I, включая данные рандомизированного

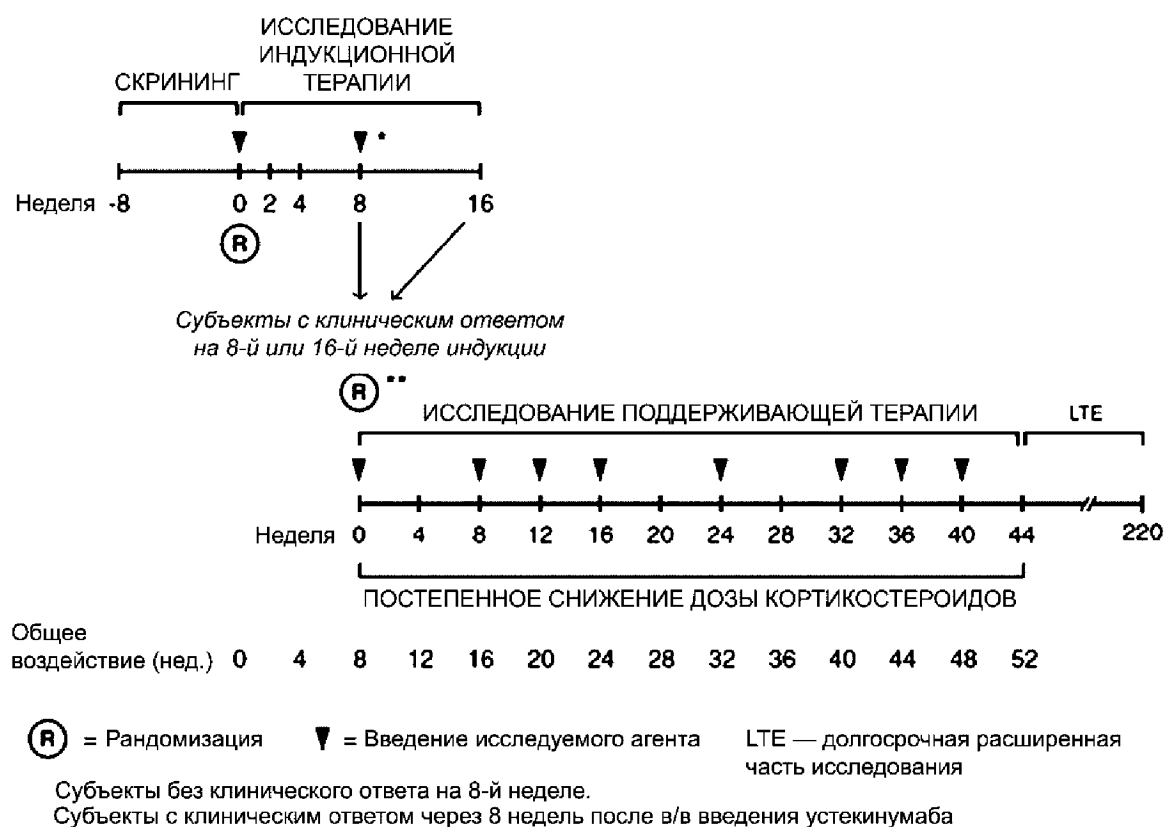
двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у взрослых мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК) умеренной или

выраженной активности; и

В. подкожное введение субъекту фармацевтической композиции с целью поддерживающей терапии в дозе 90 мг за одно введение на 8-й неделе

лечения один раз каждые 8 недель или один раз каждые 12 недель после

введения на 8-й неделе, при этом поддерживающую терапию проводят в течение 44 недель, и субъект отвечает на лечение.



ФИГ. 1