

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392517 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.11.07

(51) Int. Cl. C07K 16/24 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.03.10

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, ИМЕЮЩИХ НЕДОСТАТОЧНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ФНО, С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К ИЛ-23

(31) 63/160,078; 63/188,707

(72) Изобретатель:

(32) 2021.03.12; 2021.05.14

Ся Элизабет К., Карьеркар Четан,  
Кольмайер Алекса (US), Ноэль Вим  
(BE), Вигерас Хайме Оливер (CH),  
Шуберт-Влодарчик Агата (PL), Шави  
Мей (US), Талиадурос Вирджиния  
(NL), Теандер Эльке (SE), Сюй Се (US)

(33) US

(86) PCT/IB2022/052163

(87) WO 2022/190034 2022.09.15

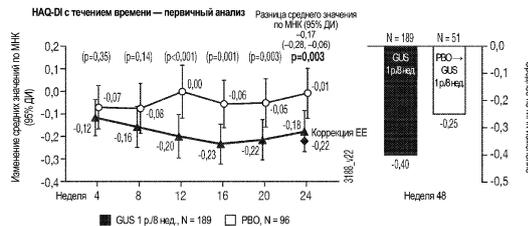
(71) Заявитель:

ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (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) Способ лечения псориатического артрита у нуждающегося в этом субъекта, в котором у субъекта наблюдался недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами, путем введения специфичного к ИЛ-23 антитела, например гуселькумаба, в клинически доказанном безопасном и клинически доказанном эффективном количестве, и указанный пациент достигает значительного улучшения по ACR20/50/70, IGA, HAQ-DI, СРБ, PCS/MCS SF-36, MDA, VLDA, энтезиту, дактилиту и LEI/дактилиту, измеренного через 16, 24 и 48 недель после начального лечения.



A1

202392517

202392517

A1

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ,  
ИМЕЮЩИХ НЕДОСТАТОЧНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ФНО, С ПОМОЩЬЮ  
АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К ИЛ-23

**ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ  
В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ**

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, представленный  
в электронном виде посредством EFS-Web как перечень последовательностей  
в формате ASCII с именем файла JBI6473WOPCT1SEQLIST.txt, с датой создания 4  
марта 2022 г. и размером 9 Кб. Перечень последовательностей, представленный  
посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий  
документ путем ссылки.

**ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к способам лечения псориатического артрита  
антителом, которое связывается с человеческим белком ИЛ-23. в частности, оно  
относится к способу введения антитела, специфичного к ИЛ-23, например  
гуселькумаба, которое является безопасным и эффективным для пациентов, имеющих  
псориатический артрит.

**ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Интерлейкин (ИЛ)-12 представляет собой секретируемый гетеродимерный  
цитокин, состоящий из 2 связанных дисульфидной связью гликозилированных  
белковых субъединиц, обозначенных как р35 и р40 в соответствии с приблизительными  
молекулярными массами. ИЛ-12 продуцируется главным образом  
антигенпредставляющими клетками и стимулирует клеточно-опосредованный  
иммунитет посредством связывания с двухцепочечным рецепторным комплексом,  
который экспрессируется на поверхности Т-клеток или естественных киллерных клеток  
(ЕК). Цепь бета-1 рецептора ИЛ-12 (ИЛ-12R $\beta$ 1) связывается с субъединицей р40 ИЛ-12,  
обеспечивая первичное взаимодействие между ИЛ-12 и его рецептором. Однако  
именно связывание ИЛ-12р35 со второй цепью рецептора, ИЛ-12R $\beta$ 2, возбуждает  
внутриклеточный сигнал (например, фосфорилирование STAT4) и активацию несущей  
рецептор клетки. Считается, что сигнализация ИЛ-12, происходящая одновременно с  
представлением антигена, вызывает дифференцировку Т-клеток к фенотипу Т-хелпер 1

(Th1), характеризующемуся продукцией гамма-интерферона (IFN $\gamma$ ). Считается, что клетки Th1 стимулируют иммунитет к некоторым внутриклеточным патогенам, генерируют изотипы антител с фиксацией комплемента и участвуют в иммунном надзоре за опухолями. Таким образом, ИЛ-12 считается важным компонентом иммунных механизмов защиты хозяина.

Было обнаружено, что белковая субъединица p40 ИЛ-12 может также соединяться с отдельной белковой субъединицей, обозначенной как p19, с образованием нового цитокина, ИЛ-23. Сигнализация ИЛ-23 также осуществляется через двухцепочечный рецепторный комплекс. Поскольку субъединица p40 является общей для ИЛ-12 и ИЛ-23, следовательно, цепь ИЛ-12R $\beta$ 1 также является общей для ИЛ-12 и ИЛ-23. Однако именно связывание ИЛ-23p19 со вторым компонентом комплекса рецептора ИЛ-23, ИЛ-23R, возбуждает специфичную внутриклеточную сигнализацию ИЛ-23 (например, фосфорилирование STAT3) и последующую продукцию ИЛ-17 Т-клетками. Недавние исследования показали, что биологические функции ИЛ-23 отличаются от таковых ИЛ-12, несмотря на структурное сходство между двумя цитокинами.

Ненормальную регуляцию ИЛ-12 и популяций клеток Th1 связывали со многими иммунноопосредованными заболеваниями, поскольку нейтрализация ИЛ-12 антителами эффективна для животных моделей лечения псориаза, рассеянного склероза (РС), ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, инсулинозависимого сахарного диабета (1-го типа) и увеита. Однако поскольку эти исследования были нацелены на общую субъединицу p40, *in vivo* происходила нейтрализация как ИЛ-12, так и ИЛ-23. Поэтому было неясно, какой из двух цитокинов, ИЛ-12 или ИЛ-23, опосредовал заболевание, и необходимо ли ингибировать оба цитокина, чтобы достичь подавления заболевания. Исследования на дефицитных по ИЛ-23p19 мышцах или с нейтрализацией ИЛ-23 специфичными антителами подтвердили, что ингибирование ИЛ-23 может обеспечивать положительный результат, эквивалентный стратегиям против ИЛ-12p40. Таким образом, появляется все больше доказательств специфичной роли ИЛ-23 в иммунноопосредованном заболевании. Следовательно, нейтрализация ИЛ-23 без ингибирования путей ИЛ-12 может обеспечить эффективную терапию иммунноопосредованного заболевания с ограниченным воздействием на важный иммунный механизм защиты организма-хозяина. Это представляет собой значительное усовершенствование по сравнению с имеющимися вариантами терапии.

Псориаз является распространенным хроническим иммунноопосредованным кожным расстройством со значительными сопутствующими патологиями, такими как псориатический артрит (ПсА), депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и болезнь Крона.

- 5 Бляшковидная форма псориаза является наиболее распространенной формой заболевания и проявляется в виде четко ограниченных эритематозных очагов, покрытых серебристо-белыми чешуйками. Бляшки сопровождаются зудом, болезненностью и часто обезображивают и приводят к инвалидности, причем у значительной части пациентов с псориазом бляшки локализуются на руках/ногтях, лице, стопах и половых органах.
- 10 Таким образом, псориаз оказывает значительное отрицательное влияние на связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL), включая создание физического и психосоциального бремени, которое выходит за рамки физических дерматологических симптомов и препятствует повседневной деятельности. Например, псориаз отрицательно влияет на семейные, супружеские, социальные и трудовые отношения, связан с повышенной частотой депрессии и возрастанием суицидальных склонностей.
- 15

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся воспалением суставов и псориазом, с различными клиническими и рентгенографическими проявлениями, включая дактилит, энтезит, сакроилеит и/или деформацию суставов. Функциональные нарушения, снижение качества жизни и повышенное использование ресурсов здравоохранения, связанные с плохо контролируемым ПсА, представляют собой значительное экономическое бремя. Несмотря на доступность биологических препаратов (например, ингибиторы фактора некроза опухоли [ФНО] $\alpha$ , устекинумаб, превимаб) и другие препараты (например, апремистат), существуют значительные неудовлетворенные потребности в новых видах

20

25 терапии ПсА, которые могут обеспечить высокий уровень эффективности и безопасности при лечении компонентов гетерогенного заболевания

При гистологической характеристике очагов псориатического поражения обнаруживаются утолщенный эпидермис, возникающий в результате нарушений пролиферации и дифференцировки кератоцитов, а также инфильтрация через дерму и совместное расположение Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и дендритных клеток. Хотя этиология псориаза полностью не определена, анализ генов и белков показал, что ИЛ-12, ИЛ-23 и их последующие молекулы чрезмерно экспрессируются в очагах псориатического поражения, а некоторые могут коррелировать с тяжестью течения псориаза. Некоторые виды терапии, применяемые при лечении псориаза, модулируют уровни ИЛ-12 и ИЛ-

30

23, что предположительно способствует их эффективности. Клетки Th1 и Th17 могут продуцировать эффекторные цитокины, которые индуцируют продукцию вазодилататоров, хемоаттрактантов и экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, которые, в свою очередь, способствуют привлечению моноцитов и нейтрофилов, инфильтрации Т-клеток, неоваскуляризации, а также активации кератоцитов и гиперплазии. Активированные кератоциты могут продуцировать хемоаттрактантные факторы, которые стимулируют направленную миграцию нейтрофилов, моноцитов, Т-клеток и дендритных клеток, тем самым возбуждая цикл воспаления и гиперпролиферацию кератоцитов.

10 Изучение патогенеза псориаза привело к появлению эффективных биологических способов лечения, нацеленных на фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), как интерлейкином (ИЛ)-12, так и ИЛ-23, а в последнее время и ИЛ-17, а также только ИЛ-23 (включая гуселькумаб). Гуселькумаб (также известный как CNTO 1959, представленный на рынке как Tremfaya®) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело лямбда IgG1, которое связывается с субъединицей p19 ИЛ-23 и ингибирует внутриклеточный и расположенный ниже сигнальный путь ИЛ-23, необходимый для терминальной дифференцировки Т-хелперов (Th) 17. в настоящее время гуселькумаб одобрен в Соединенных Штатах Америки, Европейском союзе и нескольких других странах для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени и активного псориатического артрита. Кроме того, гуселькумаб походит исследования для использования при нескольких других иммуноопосредованных расстройствах, включая генерализованный пустулезный псориаз, псориатическую эритродермию, ладонно-подошвенный пустулез, гнойный гидраденит, болезнь Крона и язвенный колит.

## 25 **ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

25 Данное изобретение относится к лечению псориатического артрита (ПсА). в частности, настоящее изобретение относится к клинически доказанному безопасному и эффективному способу лечения ПсА путем введения субъекту специфичных к ИЛ-23 антител.

30 В одном общем аспекте данное изобретение относится к способу лечения псориатического артрита (ПсА) у нуждающегося в этом субъекта, который не отвечает на терапию анти-ФНО- $\alpha$  агентами, имеет недостаточный (рефрактерный) ответ на нее и/или не переносит ее, например терапию антителом к ФНО- $\alpha$ , включающему подкожное введение субъекту эффективного количества антитела к ИЛ-23 (также

называемого антителом к ИЛ-23p19), такого как гуселькумаб, причем антитело к ИЛ-23 вводят один раз в 4 недели (1 р./4 нед.). Предпочтительно субъект достигает по меньшей мере 20% улучшения индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) после лечения без клинически очевидного нежелательного явления.

В одном варианте осуществления терапию анти-ФНО- $\alpha$  агентами выбирают из группы, состоящей из терапии этанерцептом, адалимумабом, голимумабом или цертолизумаб пеголом, инфликсимабом или биоаналогами данных молекул.

В определенных вариантах осуществления антитело к ИЛ-23 содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, CDRH2 SEQ ID NO: 2 и CDRH3 SEQ ID NO: 3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, CDRL2 SEQ ID NO: 5 и CDRL3 SEQ ID NO: 6.

В определенных вариантах осуществления антитело к ИЛ-23 содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления антитело к ИЛ-23 содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления антитело к ИЛ-23 вводят в общей дозе от 25 мг до 200 мг, предпочтительно от около 50 мг до около 150 мг, более предпочтительно около 100 мг за одно введение.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом к ИЛ-23 и идентифицируется как имеющий статистически значимое улучшение в активности заболевания, причем активность заболевания определяется одним или более критериями, выбранными из группы, состоящей из улучшения на 20% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20), улучшения на 50% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50), улучшения на 70% индекса на основе базового набора

показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR70), опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI), общей оценки исследователем (IGA), индекса активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ), разрешения энтезита, разрешения дактилита, Лидского индекса энтезопатий (LEI), шкалы оценки дактилита, краткого опросника по оценке состояния здоровья (SF-36) по физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS), достижения минимальной активности заболевания (MDA) и достижения очень низкой активности заболевания (VLDA).

В еще одном общем аспекте изобретение относится к способу лечения псориатического артрита у нуждающегося в этом субъекта, включающему подкожное введение субъекту антитела к ИЛ-23, причем антитело к ИЛ-23 вводят в начальной дозе, дозе через 4 недели после этого и с интервалом между дозами один раз каждые 8 недель (1 р./8 нед.) после этого, и при этом у субъекта есть по меньшей мере одна псориатическая бляшка диаметром  $\geq 2$  см или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденный анамнез бляшечного псориаза. Предпочтительно субъект достигает по меньшей мере 20% улучшения индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) после лечения без клинически очевидного нежелательного явления.

В определенных вариантах осуществления у субъекта недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА. Необязательно, субъекту также проводят стандартную терапию во время лечения согласно вариантам осуществления изобретения.

Подробности одного или более вариантов осуществления изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки и преимущества будут очевидны из следующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

Вышеупомянутое 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. 1А–1Г показаны ключевые вторичные результаты до 48-й недели COSMOS. Первичный анализ до 24-й неделе и последующий анализ NRI на 48-й неделе изменения среднего значения по МНК и изменения среднего балла HAQ-DI (Фиг. 1А), ответ ACR50 (Фиг. 1Б), изменение среднего значения по МНК и среднее изменение показателя PCS SF-36 (Фиг. 1В) и ответ PASI100 (Фиг. 1Г). После 24-й недели

проводили анализы с помощью NRI, включая отнесение пациентов с ранним  
исключением к не ответившим на лечение (см. «Пациенты и способы»). Результаты  
группы, перешедшей с приема плацебо → гуселькумаб на 48-й неделе  
зарегистрированы для пациентов, которые не вошли в группу раннего исключения  
5 и перешли на гуселькумаб на 24-й неделе. ACR50 — улучшение критериев ответа  
согласно Американской коллегии ревматологов на  $\geq 50\%$ ; ДИ — доверительный  
интервал; GUS — гуселькумаб; HAQ-DI — опросник оценки состояния здоровья —  
индекс инвалидизации; МНК — метод наименьших квадратов; PASI100 — 100%  
улучшение индекса площади поверхности псориаза и степени тяжести; РВО —  
10 плацебо; 1 р./8 нед. — один раз в 8 недель; SF-36 PCS — общий показатель  
физического компонента по краткому опроснику для оценки состояния здоровья из 36  
пунктов.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В контексте данного документа способ лечения псориатического артрита  
15 включает введение выделенных, рекомбинантных и/или синтетических человеческих  
антител, специфичных к ИЛ-23, и диагностических и терапевтических композиций,  
способов и устройств.

В контексте настоящего документа термины «специфичное к ИЛ-23 антитело»,  
«антитело к ИЛ-23», «участок антитела» или «фрагмент антитела» и/или «вариант  
20 антитела» и т. п. включают любой белок или пептид, который содержит по меньшей  
мере часть молекулы иммуноглобулина, такую как, без ограничений, по меньшей мере  
одна определяющая комплементарность (CDR) область тяжелой или легкой цепи, либо  
ее связывающий лиганд участок, вариабельная область тяжелой цепи или легкой цепи,  
константная область тяжелой цепи или легкой цепи, каркасная область или любая их  
25 часть, либо, по меньшей мере, один участок рецептора или связывающего белка ИЛ-23,  
который можно встраивать в антитело настоящего изобретения. Необязательно такое  
антитело дополнительно воздействует на специфичный лиганд, например, без  
ограничений, такое антитело модулирует, снижает, повышает, выступает антагонистом,  
выступает агонистом, уменьшает, ослабляет, блокирует, ингибирует, уничтожает и/или  
30 препятствует по меньшей мере одной активности или связыванию ИЛ-23, либо  
активности или связыванию рецептора ИЛ-23 *in vitro*, *in situ* и/или *in vivo*. в качестве не  
имеющего ограничительного характера примера приемлемое антитело к ИЛ-23, его  
определенный участок или вариант настоящего изобретения может связываться с по  
меньшей мере одной молекулой ИЛ-23 или ее определенными участками, вариантами

или доменами. Приемлемое антитело к ИЛ-23, его определенный участок или вариант также может необязательно влиять на по меньшей мере один вид активности или функции ИЛ-23, например, без ограничений, синтез РНК, ДНК или белка, высвобождение ИЛ-23, сигнализацию рецептора ИЛ-23, расщепление мембранного ИЛ-23, активность ИЛ-23, продукцию и/или синтез ИЛ-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 ИЛ-23 млекопитающего. Например, изобретение охватывает фрагменты антитела, способные связываться с ИЛ-23 или его участками, включая без ограничений фрагменты Fab (например, после расщепления папаином), Fab' (например, после расщепления пепсином и частичного восстановления) и F(ab')<sub>2</sub> (например, после расщепления пепсином), Fab<sub>b</sub> (например, после расщепления плазмином), rFc' (например, после расщепления пепсином или плазмином), Fd (например, после расщепления пепсином, частичного восстановления и реагрегации), Fv или scFv (например, полученные способами молекулярной биологии) (см., например, Colligan, Immunology, 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-кодонов были введены выше естественного сайта терминации. Например, возможно создание комбинированного гена, кодирующего участок тяжелой цепи F(ab')<sub>2</sub>, который может включать последовательности ДНК, кодирующие домен C<sub>H1</sub> и/или шарнирную область тяжелой цепи. Различные участки антител можно химически соединять обычными способами или можно получать в виде единого белка способами генной инженерии.

В контексте настоящего документа термин «человеческое антитело» относится к антителу, в котором по существу каждая часть белка (например, CDR, каркас, домены C<sub>L</sub>, C<sub>H</sub> (например, C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>, C<sub>H3</sub>), шарнир, домены V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>) является по существу неиммуногенной у человека, лишь с незначительными изменениями или вариациями последовательности. «Человеческое антитело» также может представлять собой

антитело, которое получено из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека, или близко соответствует им. Человеческие антитела могут включать остатки аминокислот, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии (например, мутации, введенные случайным или 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 последовательностью в качестве шаблона 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.

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 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.

Можно также применять биспецифические, гетероспецифические, гетероконъюгатные или подобные антитела, которые представляют собой моноклональные, предпочтительно человеческие или гуманизированные антитела, обладающие специфичностью связывания с по меньшей мере двумя различными антигенами. в данном случае одна из специфичностей связывания относится по меньшей мере к одному белку ИЛ-23, а другая – к любому другому антигену. Способы

получения биспецифических антител известны специалистам в данной области. Обычно рекомбинантная продукция биспецифических антител основана на коэкспрессии двух пар тяжелая цепь / легкая цепь иммуноглобулинов, причем две тяжелые цепи обладают различными видами специфичности (Milstein and Cuello, Nature 305:537 (1983)). Из-за случайного распределения тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов эти гибридомы (квадромы) образуют смесь из 10 различных возможных молекул антител, причем только одна из них имеет правильную биспецифическую структуру. Очистка правильной молекулы, которую обычно выполняют путем аффинной хроматографии, является довольно трудоемким процессом с низким выходом продукта. Аналогичные процедуры описаны, например, в WO 93/08829, патентах США № 6210668, 6193967, 6132992, 6106833, 6060285, 6037453, 6010902, 5989530, 5959084, 5959083, 5932448, 5833985, 5821333, 5807706, 5643759, 5601819, 5582996, 5496549, 4676980, публикациях WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991), Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210 (1986), каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Специфичные к ИЛ-23 антитела (также называемые антителами, специфичными к ИЛ-23) (или антителами к ИЛ-23), используемые в способах и композициях настоящего изобретения, могут необязательно характеризоваться высокой аффинностью связывания с ИЛ-23, причем необязательно и предпочтительно они имеют низкую токсичность. в частности, в настоящем изобретении используют антитело, определенный фрагмент или вариант изобретения, причем отдельные компоненты, такие как вариабельная 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 пациентов в течение продолжительного 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 понимают индукцию значительного повышения уровня антител НАНА (человеческие античеловеческие антитела), НАСА (человеческие антихимерные антитела) или НАМА (человеческие антимышиные антитела) у менее чем около 75% или предпочтительно у менее чем около 50% получающих лечение пациентов, и/или

индукцию низких титров у получающих лечение пациентов (менее приблизительно 1 : 300, предпочтительно менее приблизительно 1 : 100) по результатам измерения иммуноферментным анализом методом двойных антигенов) (см. публикацию Elliott *etal.*, *Lancet* 344:1125–1127 (1994), которая полностью включена в настоящий документ (путем ссылки). Термин «низкая иммуногенность» также можно определить как появление титруемых уровней антител к антителу к ИЛ-23 у пациентов, получавших лечение антителом к ИЛ-23, у менее 25% получавших лечение пациентов, предпочтительно у менее 10% пациентов, получавших лечение рекомендованной дозой в течение рекомендованного курса терапии в период лечения.

Используемые в данном 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 измерить на основании изменения течения заболевания в ответ на агент по настоящему изобретению на основе проведенных клинических исследований, например, клинических исследований Фазы 3 и более ранних. Например, антитело к ИЛ-23 по настоящему изобретению (например, антитело к ИЛ-23 гуселькумаб) вводят субъекту в количестве и в течение времени, которых достаточно для индукции улучшения, предпочтительно стойкого улучшения, в отношении по меньшей мере одного показателя, который отражает степень тяжести расстройства, подлежащего лечению. Для определения, достаточно ли количества и времени лечения, оценивают различные показатели, отражающие степень патологии, заболевания или состояния субъекта. Такие показатели включают, например, клинически признанные показатели тяжести заболевания, симптомов или проявлений рассматриваемого расстройства. Степень улучшения по существу определяет врач, который может определить это на основании признаков, симптомов, биопсий или результатов других тестов, и который может также использовать анкеты, предлагаемые субъекту, такие как анкеты оценки качества жизни, разработанные для данного заболевания. Например, антитело к ИЛ-23 по настоящему изобретению можно вводить для достижения улучшения состояния, связанного с псориатическим артритом, у субъекта. Улучшение может быть связано с улучшением показателя активности заболевания, облегчением клинических симптомов или улучшением любой другой меры активности заболевания.

В одном варианте осуществления эффективность лечения псориатического артрита у субъекта можно определить с использованием предварительных критериев

Американской коллегии ревматологов (ACR) в отношении улучшения ревматоидного артрита. Критерии ACR измеряют улучшение в отношении числа болезненных или опухших суставов и улучшение трех из следующих пяти параметров: белок острой фазы воспаления (например, скорость оседания); оценка состояния пациента; оценка лечащим врачом; шкала боли; и опросник по оценке функционального статуса и нарушения жизнедеятельности. Критерии ACR обозначаются как ACR 20 (20-процентное улучшение в отношении числа болезненных или опухших суставов, а также 20-процентное улучшение по трем из других пяти критериев), ACR 50 (50-процентное улучшение в отношении числа болезненных или опухших суставов, а также 50-процентное улучшение трех из пяти других критериев) и ACR 70 (70-процентное улучшение в отношении числа болезненных или опухших суставов, а также 70-процентное улучшение трех из пяти других критериев) (см. Felson D T, et al. *Arthritis Rheum* 1995; 38:727-35).

В другом варианте осуществления эффективность лечения псориатического артрита у субъекта определяют по индексу площади и тяжести псориатических поражений (PASI), который представляет собой индекс заболевания, применяемый для оценки тяжести/степени тяжести заболевания кожи, например, PASI75 = 75% улучшение, PASI90 = 90% улучшение и PASI100 = по существу устранение бляшек. Показатель эффективности может также включать одно или более из опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI), улучшения в отношении энтезита/дактилита у пациентов с исходным энтезитом/дактилитом, изменений оценок SF-36 по физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS) и достижения критериев минимальной активности заболевания (MDA).

Термин «клинически доказанная безопасность», поскольку он относится к дозе, режиму дозирования, лечению или способу с применением антитела к ИЛ-23 по настоящему изобретению (например, антитела к ИЛ-23 гуселькумаба), относится к относительно низкой или пониженной частоте и/или низкой или пониженной степени тяжести возникающих в ходе лечения нежелательных явлений (называемых НЯ или НЯВЛ), в результате проведенных клинических исследований, например, клинических исследований Фазы 2 и ранее, по сравнению со стандартом лечения или другим препаратом сравнения. Нежелательное явление — это неблагоприятное медицинское событие у пациента, которому ввели лекарственный препарат. в частности, клинически доказанная безопасность, поскольку она относится к дозе, режиму дозирования или

лечению антителом к ИЛ-23 по настоящему изобретению, относится к относительно низкой или пониженной частоте и/или низкой или пониженной степени тяжести нежелательных явлений, связанных с введением антитела, если связь с применением антитела к ИЛ-23 считается возможной, вероятной или очень вероятной.

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 (ЕМА) или соответствующего национального регулирующего органа. Например, клиническое исследование может представлять собой рандомизированное двойное слепое исследование соответствующего объема, применяемое для клинического подтверждения эффектов лекарственного средства.

## 5 **Полезные свойства**

Выделенные нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению можно использовать для продукции по меньшей мере одного антитела к ИЛ-23 или его определенного варианта, который можно использовать для измерения или воздействия в клетке, ткани, органе или животном (включая млекопитающих и человека), для 10 диагностики, мониторинга, модулирования, лечения, ослабления, профилактики развития или уменьшения симптомов псориаза.

Такой способ может включать введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело к ИЛ-23, в клетку, ткань, орган, организм животного или пациента, которым требуется такое 15 модулирование, лечение, ослабление, предотвращение или уменьшение симптомов, эффектов или механизмов. Эффективное количество может содержать количество от около 0,001 до 500 мг/кг для однократного (например, болюсного), многократного или непрерывного введения, или для достижения концентрации в сыворотке крови 0,01–5000 мкг/мл при однократном, многократном или непрерывном введении, или любой 20 эффективный интервал или значение, как установлено и определено с применением известных способов, описанных в настоящем документе или известных специалистам в соответствующих областях.

## **Ссылки**

Все цитируемые в настоящем документе публикации или патенты, будь они

указаны конкретно или нет, полностью включены в настоящий документ путем ссылки, поскольку они показывают уровень развития на момент настоящего изобретения и/или предоставляют описание и необходимую информацию для настоящего изобретения. К публикациям относятся любые научные или патентные публикации, или любая информация, доступная на любых носителях, включая все форматы записи, электронные и печатные форматы. Следующие ниже источники полностью включены в настоящий документ путем ссылки: 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*, 2<sup>nd</sup> 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).

#### **Антитела по настоящему изобретению — продукция и создание**

По меньшей мере одно антитело к ИЛ-23, применяемое в способе настоящего изобретения, можно необязательно продуцировать 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*, 2<sup>nd</sup> 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), каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Человеческие антитела, специфичные к человеческим белкам ИЛ-23 или их фрагментам, можно получать в ответ на соответствующий иммуногенный антиген, такой как выделенный белок ИЛ-23 и/или его участок (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 способом.

В одном подходе гибридому продуцируют путем слияния приемлемой 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, WENI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMALWA, NEURO 2A или т. п., или гетеромиелом, их продуктов слияния или любых клеток или слитых клеток, полученных из них, или любой другой приемлемой клеточной линии, известной в данной области) (см., например, [www.atcc.org](http://www.atcc.org), [www.lifetech.com](http://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, 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 трехцепочечной, гибридизованной 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, Cambridgeshire, Великобритания; MorphoSys, Martinsreid/Planegg, Германия; Biovation, Aberdeen, Scotland, Великобритания; BioInvent, Lund, Швеция; Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite; Хома, Berkeley, штат Калифорния, США; Ixsys. См., например, EP 368,684, PCT/GB91/01134; PCT/GB92/01755; PCT/GB92/002240; PCT/GB92/00883; 5 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 10 (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); причем каждая из них включена в настоящий документ путем ссылки)), или способами, 15 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), причем каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки, как и смежные патенты и заявки), которые способны продуцировать набор человеческих антител, как известно 20 специалистам в данной области и/или описано в настоящем документе. Такие методики включают, без ограничений, рибосомный дисплей (Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:4937–4942 (May 1997); Hanes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:14130–14135 (Nov. 1998)); технологии продукции антител из одиночной клетки (например, способ получения антител из отобранных лимфоцитов (SLAM) (патент США № 5,627,052, 25 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, Cambridge, MA; Gray et al., J. Imm. Meth. 182:155-163 (1995); Kenny et al., Bio/Technol. 13:787-790 (1995)); отбор В-клеток (Steenbakkens 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 30 Publishers B. V., Amsterdam, Netherlands (1988)).

Кроме того, можно применять и хорошо известные специалистам в данной области способы конструирования или гуманизации нечеловеческих или человеческих антител. По существу гуманизованное или модифицированное геной 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 «импортированными» остатками, поскольку их обычно берут из «импортированных» 5 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](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi); [www.ncbi.nih.gov/igblast](http://www.ncbi.nih.gov/igblast); 10 [www.atcc.org/phage/hdb.html](http://www.atcc.org/phage/hdb.html); [www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php); [www.kabatdatabase.com/top.html](http://www.kabatdatabase.com/top.html); [ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat](ftp://ncbi.nih.gov/repository/kabat); [www.sciquest.com](http://www.sciquest.com); [www.abcam.com](http://www.abcam.com); [www.antibodyresource.com/onlinecomp.html](http://www.antibodyresource.com/onlinecomp.html); [www.public.iastate.edu/~pedro/research\\_tools.html](http://www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html); [www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm](http://www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm); 15 [www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab](http://www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab); [www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html](http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html); [mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html](http://mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html); [www.immunologylink.com](http://www.immunologylink.com); [pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html](http://pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html); [www.appliedbiosystems.com](http://www.appliedbiosystems.com); [www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody](http://www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody); [www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html](http://www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html); [www.biodesign.com](http://www.biodesign.com); [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org); [www.biotech.ufl.edu](http://www.biotech.ufl.edu); [www.isac-net.org](http://www.isac-net.org); 20 [baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html](http://baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html); [www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu](http://www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu); [www.mrc-cpe.cam.ac.uk](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk); [www.ibt.unam.mx/vir/V\\_mice.html](http://www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html); [http://www.bioinf.org.uk/abs](http://http://www.bioinf.org.uk/abs); [antibody.bath.ac.uk](http://antibody.bath.ac.uk); [www.unizh.ch](http://www.unizh.ch); [www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s](http://www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s); [www.nimr.mrc.ac.uk/CC/caewg/caewg.html](http://www.nimr.mrc.ac.uk/CC/caewg/caewg.html); [www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html](http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html); 25 [www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat\\_aim.html](http://www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html); [www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html](http://www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html); [www.jerini.de](http://www.jerini.de); см. также Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983), причем каждый из них полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Как известно специалистам в данной области, такие импортированные 30 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 значительной степени влияют на связывание с антигеном. Соответственно,

сохраняются частично 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 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 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 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 типичных совпадающих 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 антитело, специфичное к ИЛ-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 антитело специфичное к ИЛ-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, 5 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, 10 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 15 (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 20 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, 25 способ, описанный в: Winter (Jones et al., Nature 321:522 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323 (1988); Verhoeyen 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, 30 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. Альтернативно или 5 дополнительно можно применять сочетание модификаций аминокислот с одной или более дополнительными модификациями аминокислот, которые изменяют связывание с C1q и/или функцию комплементзависимой цитотоксичности в области Fc молекулы, связывающей ИЛ-23. Особый интерес может представлять такой начальный 10 полипептид, который связывается с C1q и проявляет комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Полипептиды с исходной активностью связывания с C1q, необязательно дополнительно обладающие способностью опосредовать CDC, можно модифицировать так, чтобы одна или обе этих активности усиливались. Модификации аминокислот, которые приводят к изменению C1q и/или модифицируют его функцию 15 комплементзависимой цитотоксичности, описаны, например, в публикации WO0042072, которая включена в настоящий документ путем ссылки.

Как описано выше, возможно конструировать область Fc человеческого антитела, специфичного к ИЛ-23, по настоящему изобретению с измененной эффекторной функцией, например, путем модификации связывания с C1q и/или 20 связывания с FcγR и, таким образом, изменяя активность комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦ) и/или активности антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). «Эффекторные функции» отвечают за активацию или уменьшение биологической активности (например, у субъекта). Примеры эффекторных функций включают, без ограничений: связывание с C1q; CDC; 25 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, варибельным доменом антитела), и можно их оценивать с помощью различных анализов (например, анализ связывания Fc, анализ ADCC, анализ 30 CDC и т. д.).

Например, возможно создать вариант области Fc человеческого антитела к ИЛ-23 (анти-ИЛ-23) с улучшенным связыванием C1q и с улучшенным связыванием FcγRIII (например, обладающий и повышенной активностью АЗКЦ, и повышенной активностью КЗЦ). в альтернативном варианте осуществления, если требуется снизить

или устранить эту эффекторную функцию, можно конструировать вариантную Fc-область со сниженной активностью CDC и/или со сниженной активностью ADCC. в других вариантах осуществления можно повысить только одну из этих активностей и необязательно также снизить другую активность (например, создать 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 замены аминокислот служит для изменения модели гликозилирования области Fc человеческого антитела, специфичного к ИЛ-23. Гликозилирование области Fc является, как правило, либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанное гликозилирование относится к присоединению углеводной функциональной группы к боковой цепи остатка аспарагина. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров: N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы, к гидроксиаминокислоте, чаще всего к серину или треонину, хотя также можно воспользоваться 5-гидроксипролином или 5-гидроксилизином. Распознаваемые последовательности для ферментативного присоединения углеводного звена к пептидным последовательностям с боковой цепью аспарагина представляют собой аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, причем X — 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 специфичного антитела к ИЛ-23 удобно проводить путем изменения аминокислотной последовательности так, чтобы она содержала 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 также можно 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 некоторых вариантах осуществления человеческое антитело, специфичное к ИЛ-23, настоящего изобретения экспрессируется в клетках, в которых экспрессируется бета-(1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза III (GnT III) так, что GnT III присоединяет GlcNAc к человеческому антителу к ИЛ-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; причем каждая из них конкретно полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Антитело к ИЛ-23 также можно необязательно создавать путем иммунизации трансгенного животного (например, мыши, крысы, хомяка, примата (за исключением человека) 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 ИЛ-23, можно выделять из организма таких животных и иммортализовать с использованием приемлемых способов, таких как описаны в настоящем документе.

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.*; выданных Jakobovits *et al.* WO 98/50433, Jakobovits *et al.* WO 98/24893, Lonberg *et al.* 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, в Lonberg *et al.* *Nature* 368:856–859 (1994), Taylor *et al.*, *Int. Immunol.* 6(4): 579–591 (1994), Green *et al.*, *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), причем все полностью включены в настоящий документ путем ссылки). По существу эти мыши имеют по 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 делегировать, чтобы лишить животное способности продуцировать антитела, кодируемые эндогенными генами.

5           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 требуемую функцию или структуру. Скрининг антител в библиотеках пептидного дисплея хорошо известен специалистам в данной области.

10          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

15          пептидной последовательности на поверхности бактериофага или клетки. Каждый бактериофаг или клетка содержит нуклеотидную последовательность, 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

20          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 (Carlsbad, штат Калифорния, США) и Cambridge antibody Technologies (Cambridgeshire,

25          Великобритания). См., например, патенты США № 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, выданные Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, выданные Duax, 5427908, 5580717, выданные Affymax; 5885793, выданный Cambridge antibody Technologies; 5750373, выданный Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, выданные

30          Хома, Colligan, упомянутое; Ausubel, выше; или Sambrook, выше, каждый из указанных патентов и публикаций полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

            Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, также можно получать с использованием по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к ИЛ-23, для создания 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.,  
5 причём каждый из них полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, дополнительно можно получать с использованием по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к ИЛ-23, для создания трансгенных растений и культур клеток растений (например, без ограничения, табака и маиса), которые продуцируют такие  
10 антитела, их определенные участки или варианты в органах растений или полученных из них клеточных культурах. 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.,  
15 *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 240:95-118 (1999) и приведенные в этой публикации ссылки. Кроме того, трансгенную кукурузу использовали для экспрессии белков млекопитающих на уровне промышленного производства, причём их биологическая активность была эквивалентна активности белков, которые продуцировали в других системах рекомбинации или очищали из природных источников. См., например, Hood  
20 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,  
25 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. Trans.* 22:940-944 (1994); и приведенные в этих публикациях ссылки.  
30 Каждый из вышеуказанных источников полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, могут связываться с человеческим ИЛ-23 в широком интервале аффинности ( $K_D$ ). в предпочтительном варианте осуществления МАТ человека необязательно может связываться с

человеческим ИЛ-23 с высокой аффинностью. Например, мАт человека может связываться с человеческим ИЛ-23 с показателем  $K_D$ , равным или меньшим около  $10^{-7}$  М, например, без ограничений,  $0,1-9,9$  (или в любом диапазоне, или с любым значением в пределах данного диапазона)  $\times 10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-11}$ ,  $10^{-12}$ ,  $10^{-13}$ , или в любом интервале, 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, Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984); Kubu, 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,  $K_D$ ,  $K_a$ ,  $K_d$ ) предпочтительно выполнять в стандартизованных растворах антитела и антигена и в стандартизованном буфере, таком как буфер, описанный в настоящем документе.

#### **Молекулы нуклеиновых кислот**

Используя приведенную в настоящем документе информацию, например нуклеотидные последовательности, кодирующие по меньшей мере 70–100% последовательных аминокислот по меньшей мере одной из вариабельных областей или CDR-областей легкой или тяжелой цепи, описанных в настоящем документе, наряду с другими последовательностями, описанными в настоящем документе, их определенных фрагментов, вариантов или консенсусные последовательности, или депонированный вектор, содержащий по меньшей мере одну из этих последовательностей, молекулу нуклеиновой кислоты настоящего изобретения, кодирующую по меньшей мере одно антитело к ИЛ-23, можно получать способами, описанными в настоящем документе или известными специалистам в данной области.

Молекулы нуклеиновых кислот настоящего изобретения могут иметь форму РНК, такой как мРНК, гяРНК, тРНК или любой другой формы, или форму ДНК, включая, без ограничений, кДНК и геномную ДНК, полученные путем клонирования, путем синтеза или любых их комбинаций. ДНК может быть трехцепочечной, двухцепочечной, одноцепочечной или комбинированной. Любая часть по меньшей мере одной цепи ДНК или РНК может быть кодирующей цепью, также известной как прямая цепь, или не кодирующей цепью, также называемой обратной цепью.

Выделенные молекулы нуклеиновых кислот, применяемые в способе настоящего изобретения, могут включать молекулы нуклеиновых кислот, содержащие открытую рамку считывания (ORF), необязательно с одним или более интронов, например, без ограничений, для по меньшей мере одного определенного участка по меньшей мере одной CDR, такой как CDR1, CDR2 и/или CDR3 по меньшей мере одной тяжелой цепи или легкой цепи; молекулы нуклеиновых кислот, содержащие кодирующую последовательность для антитела к ИЛ-23 или вариабельной области; и молекулы нуклеиновых кислот, которые содержат последовательность нуклеотидов, по существу отличающуюся от нуклеотидных последовательностей, описанных выше, но которая, тем не менее, вследствие вырожденности генетического кода кодирует по меньшей мере одно антитело к ИЛ-23, как описано в настоящем документе и/или известно специалистам в данной области. Разумеется, генетический код хорошо известен специалистам в данной области. Следовательно, для специалиста будет стандартной процедурой создание подобных вырожденных вариантов нуклеиновых кислот, кодирующих специфичные антитела к ИЛ-23, применяемые в способе настоящего изобретения. См., например, Ausubel, et al., выше, и такие варианты нуклеиновых кислот включены в настоящее изобретение. Не имеющие ограничительного характера примеры выделенных молекул нуклеиновых кислот включают нуклеиновые кислоты, кодирующие соответственно HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3.

Как указано в данном документе, молекулы нуклеиновых кислот, которые содержат нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к ИЛ-23, могут включать, но не ограничиваются этим, отдельно кодирующую аминокислотную последовательность фрагмента антитела; кодирующую последовательность для полноразмерного антитела или его участка; кодирующую последовательность для антитела, фрагмента или участка, а также дополнительные последовательности, такие как кодирующая последовательность по меньшей мере для одного сигнального лидерного или слитого пептида при наличии или в отсутствие вышеуказанных дополнительных кодирующих последовательностей, таких как по меньшей мере один интрон, вместе с дополнительными некодирующими последовательностями, включающими без ограничений некодирующие 5' - и 3' -последовательности, такие как транскрибируемые нетранслируемые последовательности, которые участвуют в транскрипции, процессинге мРНК, включая сигналы сплайсинга и полиаденилирования (например, связывание рибосом и стабильность мРНК); дополнительную кодирующую

последовательность, которая кодирует дополнительные аминокислоты, такие как аминокислоты, которые обеспечивают дополнительную функциональность. Таким образом, кодирующая антитело последовательность может быть слита с маркерной последовательностью, такой как последовательность, кодирующая пептид, что  
5 облегчает очистку слитого антитела, содержащего фрагмент или участок антитела.

### **Селективная гибридизация полинуклеотидов с описанным в настоящем документе полинуклеотидом**

В способе настоящего изобретения применяют выделенные нуклеиновые кислоты, которые в условиях селективной гибридизации образуют гибридный  
10 полинуклеотид, описанный в настоящем документе. Таким образом, полинуклеотиды настоящего варианта осуществления можно применять для выделения, обнаружения и/или количественного определения нуклеиновых кислот, содержащих такие полинуклеотиды. Например, полинуклеотиды настоящего изобретения можно использовать для идентификации, выделения или амплификации частичных или  
15 полноразмерных клонов в депонированной библиотеке. в некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды представляют собой последовательности геномной ДНК или кДНК, выделенные или иным образом комплементарные к кДНК из библиотеки нуклеиновых кислот человека или млекопитающего.

Библиотека кДНК предпочтительно содержит по меньшей мере 80%  
20 полноразмерных последовательностей, более предпочтительно по меньшей мере 85% или 90% полноразмерных последовательностей и наиболее предпочтительно по меньшей мере 95% полноразмерных последовательностей. Библиотеки кДНК можно нормализовать для увеличения представительства редких последовательностей. Для последовательностей с низкой или умеренной идентичностью относительно  
25 комплементарных последовательностей гибридизацию обычно, но не исключительно осуществляют в условиях низкой или умеренной жесткости. Для последовательностей с большей идентичностью необязательно применяют условия средней и высокой жесткости. Условия низкой жесткости допускают селективную гибридизацию последовательностей с уровнем идентичности около 70%, и их можно применять для  
30 идентификации ортологических или паралогических последовательностей.

Необязательно полинуклеотиды будут кодировать по меньшей мере участок антитела. Полинуклеотиды охватывают последовательности нуклеотидов, которые можно использовать для селективной гибридизации с полинуклеотидом, кодирующим

антитело настоящего изобретения. См., например, Ausubel, выше; Colligan, выше, каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

### **Конструирование нуклеиновых кислот**

5 Как хорошо известно специалистам в данной области, выделенные нуклеиновые кислоты можно получать с помощью (a) способов рекомбинации, (b) способов синтеза, (c) способов очистки и/или (d) их сочетаний.

10 Нуклеиновые кислоты могут для удобства содержать последовательности, дополнительные к полинуклеотиду настоящего изобретения. Например, в нуклеиновую кислоту можно встраивать сайт множественного клонирования, содержащий один или более сайтов эндонуклеазной рестрикции, чтобы облегчить выделение полинуклеотида. Кроме того, можно встраивать транскрибируемые последовательности, чтобы облегчить выделение транскрибированного полинуклеотида настоящего изобретения. К примеру, удобным средством очистки белков настоящего изобретения служит введение последовательности маркера гексагистидина. Нуклеиновая кислота по настоящему  
15 изобретению, за исключением кодирующей последовательности, может необязательно представлять собой вектор, адаптер или линкер для клонирования и/или экспрессии полинуклеотида настоящего изобретения.

В такие клонирующие и/или экспрессионные последовательности можно добавлять дополнительные последовательности, чтобы оптимизировать их функцию при клонировании и/или экспрессии, способствовать выделению полинуклеотида или  
20 улучшать введение полинуклеотида в клетку. Применение векторов клонирования, векторов экспрессии, адаптеров и линкеров хорошо известно специалистам в данной области техники. (см., например, Ausubel выше; или Sambrook, выше).

### **Рекомбинантные способы конструирования нуклеиновых кислот**

25 Композиции выделенных нуклеиновых кислот, таких как РНК, кДНК, геномная ДНК или любая их комбинация, можно получать из биологических источников с помощью любого числа способов клонирования, известных специалистам в данной области. в некоторых вариантах осуществления для идентификации желательной последовательности в библиотеке кДНК или геномной ДНК используют  
30 олигонуклеотидные зонды, которые селективно гибридизуются в жестких условиях с полинуклеотидами настоящего изобретения. Выделение РНК и конструирование библиотек кДНК и геномных библиотек хорошо известно специалистам в данной области. (см., например, Ausubel выше; или Sambrook, выше).

### Способы скрининга и выделения нуклеиновых кислот

Скрининг библиотеки кДНК или геномной ДНК можно проводить с помощью зонда на основе последовательности полинуклеотида, применяемого в способе настоящего изобретения, такого как описанные в настоящем документе. Зонды можно использовать для гибридизации с последовательностями геномной ДНК или кДНК, чтобы выделять гомологичные гены в тех же самых или разных организмах. Специалистам в данной области должно быть понятно, что для анализа можно использовать различные степени жесткости гибридизации; и что жесткой может быть либо гибридизация, либо среда для отмывки. По мере того как условия гибридизации становятся более жесткими, требуемая для образования дуплекса степень комплементарности между зондом и мишенью возрастает. Жесткость условий можно контролировать одним или более из следующих параметров: температура, ионная сила, рН и присутствие частично денатурирующего растворителя, такого как формамид. Например, жесткость условий гибридизации обычно изменяют путем смены полярности раствора реагентов, например посредством изменения концентрации формамида в интервале от 0 до 50%. Степень комплементарности (идентичности последовательностей), необходимая для детектируемого связывания, варьирует в соответствии с жесткостью среды для гибридизации и/или среды для отмывки. Оптимальная степень комплементарности составляет 100%, или 70–100%, или любой интервал, или значение в нем. Однако следует понимать, что небольшие вариации последовательностей в зондах и праймерах возможно компенсировать путем уменьшения строгости среды гибридизации и/или среды для промывания.

Способы амплификации РНК или ДНК хорошо известны специалистам в данной области и могут применяться в соответствии с настоящим изобретением без лишних экспериментов на основании представленных в настоящем документе инструкций и рекомендаций.

Известные способы амплификации ДНК или РНК включают, без ограничений, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и связанные с ней процессы амплификации (см., например, патенты США №№ 4,683,195, 4,683,202, 4,800,159, 4,965,188, выданные Mullis, et al.; 4,795,699 и 4,921,794, выданные Tabor, et al; 5,142,033, выданный Innis; 5,122,464, выданный Wilson, et al.; 5,091,310, выданный Innis; 5,066,584, выданный Gyllensten, et al; 4,889,818, выданный Gelfand, et al; 4,994,370, выданный Silver, et al; 4,766,067, выданный Biswas; 4,656,134, выданный Ringold), и опосредованную РНК амплификацию, в которой используют в качестве матрицы для синтеза двухцепочечной

ДНК обратную РНК к последовательности-мишени (патент США № 5,130,238, выданный Malek, et al, с торговым названием NASBA), полное содержание всех этих ссылок включено в настоящий документ путем ссылки. (см., например, Ausubel выше; или Sambrook, выше).

5            Например, технологию полимеразной цепной реакции (ПЦР) можно использовать для амплификации последовательностей полинуклеотидов, применяемых в способе по настоящему изобретению, и связанных с ними генов прямо из библиотек геномной ДНК или кДНК. ПЦР и другие способы амплификации *in vitro* можно также использовать, например, для клонирования последовательностей нуклеотидов,  
10 кодирующих белки, которые требуется экспрессировать, чтобы применять зонды нуклеиновых кислот для обнаружения наличия желательной мРНК в пробах, секвенирования нуклеиновых кислот или иных целей. Примеры способов, достаточные для определения специалистам в данной области способов амплификации *in vitro*, можно найти в Berger, выше, Sambrook, выше, и Ausubel, выше, а также в Mullis, et al.,  
15 патенте США № 4,683,202 (1987); и Innis, et al., PCR Protocols: a Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA (1990). Имеющиеся в продаже наборы для амплификации геномной последовательности ПЦР известны специалистам в данной области. См., например, набор Advantage-GC Genomic PCR Kit (Clontech). Кроме того, возможно использование, например, белка 32 гена Т4 (Boehringer  
20 Mannheim) для увеличения выхода реакции при ПЦР длинных фрагментов.

#### **Синтетические способы конструирования нуклеиновых кислот**

Выделенные нуклеиновые кислоты, применяемые в способе по настоящему изобретению, также можно получать прямым химическим синтезом с помощью известных способов (см., например, Ausubel, et al., выше). Химическим синтезом по  
25 существу получают одноцепочечный олигонуклеотид, который можно преобразовать в двухцепочечную ДНК путем гибридизации с комплементарной последовательностью либо полимеризации с ДНК-полимеразой и одиночной цепью в качестве матрицы. Специалистам в данной области известно, что химический синтез ДНК может ограничиваться последовательностями длиной в 100 или более оснований, однако  
30 можно лигировать короткие последовательности, получая более длинные последовательности.

#### **Кассеты рекомбинантной экспрессии**

В настоящем изобретении применяются кассеты рекомбинантной экспрессии, содержащие нуклеиновую кислоту. Последовательность нуклеотидов, например

последовательность кДНК или геномную последовательность, кодирующую антитело для применения в способе настоящему изобретению, можно использовать для конструирования кассеты рекомбинантной экспрессии, которую можно вводить по меньшей мере в одну желаемую клетку-хозяина. Кассета рекомбинантной экспрессии, как правило, содержит полинуклеотид, функционально связанный с регуляторными последовательностями инициации транскрипции, которые направляют трансляцию полинуклеотида в предназначенной для нее клетке-хозяине. Для направления экспрессии нуклеиновых кислот могут применяться как гетерологичные, так и негетерологичные (т. е. эндогенные) промоторы.

В некоторых вариантах осуществления выделенные нуклеиновые кислоты, которые служат в качестве промотора, энхансера или других элементов, можно встраивать в соответствующее положение (выше, ниже или в интроне) негетерологичной формы полинуклеотида по настоящему изобретению таким образом, чтобы стимулировать или подавлять экспрессию полинуклеотида. Например, эндогенные промоторы можно изменять *in vivo* или *in vitro* путем мутации, делеции и/или замены.

### **Векторы и клетки-хозяева**

Настоящее изобретение также относится к векторам, которые включают в себя выделенные молекулы нуклеиновых кислот, клеткам-хозяевам, которые получены способами генной инженерии с рекомбинантными векторами, и к получению по меньшей мере одного антитела к ИЛ-23 с помощью рекомбинантных способов, которые хорошо известны в данной области. См., например, Sambrook et al., упомянутое; Ausubel, et al., упомянутое; причем каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Полинуклеотиды можно необязательно соединять с вектором, содержащим селективный маркер для размножения в организме-хозяине. По существу плазмидный 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 промотором. Экспрессионные конструкции дополнительно содержат сайты для инициации и терминации транскрипции, а в транскрибируемой области — сайт связывания рибосомы для трансляции. Кодировущий участок зрелых транскриптов с экспрессией

конструктами предпочтительно содержит инициирующий трансляцию в начале и терминирующий кодон (например, UAA, UGA или UAG), надлежащим образом расположенный в конце транслируемой мРНК, причем для экспрессии клеток млекопитающих или эукариот предпочтительны UAA и UAG.

5 Экспрессионные векторы предпочтительно, но необязательно включают по меньшей мере один селективный маркер. Такие маркеры включают, например, без ограничений, гены устойчивости к метотрексату (MTX), дигидрофолатредуктазе (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  
10 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  
15 известны в данной области. Приемлемые векторы, разумеется, известны специалистам в данной области. Введение векторного конструкта в клетку-хозяина можно 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,  
20 упомянутое, главы 1–4 и 16–18; Ausubel, упомянутое, главы 1, 9, 13, 15, 16.

По меньшей мере одно антитело, применяемое в способе настоящего 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  
25 антитела можно добавлять область дополнительных аминокислот, особенно заряженные аминокислоты, для повышения стабильности и персистенции антитела в 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  
30 антитела или по меньшей мере одного его фрагмента. Такие способы описаны в многочисленных стандартных лабораторных руководствах, например, Sambrook, 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 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 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, ВНК21 (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 типовых культур, г. Манассас, штат Вирджиния, США ([www.atcc.org](http://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 рекомбинантная клетка представляет собой клетку линий P3X63Ab8.653 или SP2/0-Ag14.

Экспрессионные векторы для этих 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 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 большого Т-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 коллекция типовых культур клеточных линий и гибридом» ([www.atcc.org](http://www.atcc.org)), либо из других известных или коммерческих источников.

5 В случае использования эукариотических клеток-хозяев в вектор, как правило, встраивают последовательности полиаденилирования или терминации транскрипции. Например, в качестве последовательности терминации можно использовать последовательность полиаденилирования из гена бычьего гормона роста. Возможно также добавление последовательностей для точного сплайсинга транскрипта. Примером последовательности сплайсинга служит интрон VP1 из SV40 (Sprague, et al., 10 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 ИЛ-23 может быть восстановлено и очищено из рекомбинантных клеточных культур хорошо известными способами, включающими, помимо прочего: 15 очистку на белке А, осаждение сульфатом аммония или спиртом, экстрагирование кислотой, анионо- или катионообменную хроматографию, хроматографию на фосфоцеллюлозе, гидрофобную хроматографию, аффинную хроматографию, хроматографию на гидроксилпатите и хроматографию на лектине. Для очистки можно также использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). См., 20 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, 25 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 30 предпочтительным. Такие способы описаны в многочисленных стандартных лабораторных руководствах, например Sambrook, упомянутое, разделы 17.37–17.42; Ausubel, упомянутое, главы 10, 12, 13, 16, 18 и 20, Colligan, Protein Science, упомянутое, главы 12–14, причем все публикации полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

**Антитела к ИЛ-23.**

Антитело к ИЛ-23, также называемое в данном документе «специфичное к ИЛ-23», применимое для способа согласно вариантам осуществления настоящего изобретения, включает любую молекулу, содержащую белок или пептид, которая  
5 включает по меньшей мере часть иммуноглобулина. молекула, такая как, но не ограничиваясь этим, по меньшей мере, одна лиганд-связывающая часть (LBP), такая как, но не ограничиваясь этим, определяющая комплементарность область (CDR) тяжелой или легкой цепи или ее лиганд-связывающая часть, тяжелая цепь или  
10 переменная область легкой цепи, каркасная область (например, FR1, FR2, FR3, FR4 или их фрагмент, дополнительно необязательно содержащая по меньшей мере одну замену, вставку или делецию), константную область тяжелой цепи или легкой цепи (например, содержащую по меньшей мере один C<sub>H</sub>1, шарнир 1, шарнир 2, шарнир 3, шарнир 4, C<sub>H</sub>2 или C<sub>H</sub>3 или их фрагмент, дополнительно необязательно содержащий по  
15 меньшей мере одну замену, вставку или делецию) или любую их часть, которые могут быть включены 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.

Выделенные антитела, применяемые в способе по настоящему изобретению, содержат последовательности аминокислот антител, описанных в данном документе,  
20 кодируемые любым приемлемым полинуклеотидом, или любое выделенное или полученное антитело. Предпочтительно человеческое антитело или связывающий антиген фрагмент связывается с человеческим ИЛ-23 и, таким образом, частично или по существу нейтрализует по меньшей мере один вид биологической активности этого белка. Антитело, или его определенный участок или вариант, которые частично или  
25 предпочтительно по существу нейтрализуют по меньшей мере один вид биологической активности по меньшей мере одного белка или фрагмента ИЛ-23, может связывать белок или фрагмент и, таким образом, ингибировать активности, опосредованные связыванием ИЛ-23 с рецептором к ИЛ-23 или с другими зависимыми от ИЛ-23 или опосредованные им механизмами. в контексте настоящего документа термин  
30 «нейтрализующее антитело» относится к антителу, которое может ингибировать зависимость от ИЛ-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 способа анализа. Способность антитела к ИЛ-23 ингибировать зависимость от ИЛ-23 активность предпочтительно оценивают с помощью

по меньшей мере одного приемлемого способа анализа белка ИЛ-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 изоформа 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 одного из изоформ 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 ИЛ-23 содержит тяжелую цепь IgG1 и легкую цепь IgG1.

Антитело связывает по меньшей мере один определенный эпитоп, специфичный к по меньшей мере одному белку ИЛ-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.

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 CDR3) или вариант по меньшей мере одной варибельной области легкой цепи. Последовательности CDR можно получать из последовательностей зародышевой линии человека, или они могут обладать близким сходством с последовательностями зародышевой линии. Например, можно использовать CDR из синтетической библиотеки, полученной из исходных не относящихся к человеку CDR. Эти CDR можно образовывать из исходной не относящейся к человеку последовательности путем встраивания консервативных замен. 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 1, 2 и/или 3.

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

В одном варианте осуществления антитело к ИЛ-23, применимое для настоящего изобретения, включает переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, CDRL2 с SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с SEQ ID NO: 6.

Предпочтительное антитело к ИЛ-23, применимое для настоящего изобретения, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

Более предпочтительным антителом к ИЛ-23, применимым для настоящего изобретения, является гуселькумаб (также называемый CNTO1959, продаваемый как Tremfaya®).

Другие антитела к ИЛ-23, применимые для настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, антитела, имеющие последовательности, описанные в патенте США № 7,935,344, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

### **Композиции антител, содержащие дополнительные терапевтически активные вещества**

Композиции антител, применяемые в способе настоящего изобретения, необязательно могут дополнительно содержать эффективное количество по меньшей мере одного соединения или белка, выбранного из по меньшей мере одного лекарственного средства (ЛС) против инфекции, ЛС для сердечно-сосудистой системы (ССС), ЛС для центральной нервной системы (ЦНС), ЛС для автономной нервной системы (АНС), ЛС для дыхательного тракта, ЛС для желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ), гормонального ЛС, ЛС для баланса жидкости или электролитов, гематологического ЛС, противоопухолевого ЛС, иммуномодулирующего ЛС, ЛС для глаз, ушей или носа, ЛС для местного применения, питательного ЛС и т. п. Такие лекарственные средства хорошо известны специалистам в данной области, включая составы, показания, дозы и введение для каждого представленного в настоящем описании ЛС (см., например, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21<sup>st</sup> 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, причем каждая из публикаций полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

Примером лекарственных средств, которые можно комбинировать с антителами для способа настоящего изобретения, является противоионное лекарственное средство, которое может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амебицидов, или по меньшей мере одного из противопротозойных, противогельминтных, противогрибковых, противомаларийных, противотуберкулезных средств, или по меньшей мере одного из противолепрозных средств, аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, сульфонамидов, фторхинолонов, противовирусных, макролидных противоионных средств и прочих противоионных средств. Гормональное ЛС может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из кортикостероидов, андрогенов, или по меньшей мере одного из анаболических стероидов, эстрогенов, или по меньшей мере одно из прогестина, гонадотропина, антидиабетического ЛС, или по меньшей мере одно из глюкагона, тиреоидного гормона, антагониста тиреоидного гормона, гормона гипофиза и подобного паратгормону ЛС. По меньшей мере один цефалоспорин может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из цефаклора, цефадросила, 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, 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,

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, 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 системе.

По меньшей мере один иммунодепрессант может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из азатиоприна, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба, иммуноглобулина лимфоцитов, муромонаба CD3, микофенолята мофетила, микофенолята мофетила гидрохлорида, сиролимуса и такролимуса.

По меньшей мере одно противoinфекционное лекарственное средство местного действия может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацикловира, амфотерицина В, крема с азелаиновой кислотой, бацитрацина, бутконазола 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, тиоконазола 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 ИЛ-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 ИЛ-23, которое приводят в контакт или вводят в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся 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, р55, р70 или р85) или фрагмента, их слитых полипептидов или низкомолекулярного антагониста ФНО, например, связывающего ФНО белка I или II (ТВР-1 или ТВР-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта, CDP-571, CDP-870, афелимомаба, ленерцепта и т. п.), противоревматического ЛС (например, метотрексата, ауранофина, аурутиоглюкозы, азатиоприна, этанерцепта, золота-натрия тиомалата, гидроксихлорохина сульфата, лефлуномида, сульфасалзина), иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта (например, 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*, 2<sup>nd</sup> Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000), причем каждая из публикаций полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Соединения, композиции или комбинации антител к ИЛ-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, адъювант и т. п. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Не имеющие ограничительного характера примеры таких стерильных растворов и способы их получения хорошо известны специалистам в данной области, например, без ограничений, описаны в Gennaro, Ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990. Фармацевтически приемлемые носители могут

быть выбраны обычным способом, исходя из приемлемости для пути введения, растворимости и/или стабильности композиции, содержащей антитело к ИЛ-23, фрагмент или вариант, как хорошо известно специалистам в данной области или описано в настоящем документе.

5 Фармацевтические эксципиенты и добавки, используемые в настоящей 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  
10 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  
15 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,  
20 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  
25 эксципиентами для применения в настоящем изобретении являются маннит, трегалоза и рафиноза.

Композиции антител к ИЛ-23 могут также включать в себя буфер или агент, регулирующий pH; как правило, буфер представляет собой соль, полученную из органической кислоты или основания. Репрезентативные буферы включают соли  
30 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 трометамин или фосфата. Предпочтительными буферами для применения в настоящих композициях являются соли органических кислот, такие как цитрат.

Дополнительно композиции антител к ИЛ-23 могут включать в себя полимерные наполнители/добавки, такие как поливинилпирролидоны, фикоиллы (полимерный сахар), декстраты (например, циклодекстрины, такие как 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин), полиэтиленгликоли, вкусовые добавки, бактерицидные агенты, подсластители, антиоксиданты, антистатические агенты, ПАВ (например, полисорбаты, такие как «TWEEN 20» и «TWEEN 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 ИЛ-23, их участков или вариантов в соответствии с настоящим изобретением, известны специалистам в данной области, например, перечислены в Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> ed., Williams & Williams, (1995) и в Physician's Desk Reference, 52<sup>nd</sup> 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.

## **Составы**

Как указано выше, в настоящем изобретении предложены стабильные составы, которые предпочтительно содержат фосфатный буфер с физиологическим раствором или выбранной солью, 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 ИЛ-23 в фармацевтически приемлемом составе. Консервированные составы содержат по меньшей мере один консервант, известный или необязательно выбранный из группы, состоящей из по меньшей мере одного фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, нитрита фенилртути, феноксиэтанола, 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 интервал, 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 интервал, или значение  
 5 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,  
 10 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 отмечено выше, в способе изобретения применяют промышленное изделие, содержащее упаковочный материал и по меньшей мере один флакон, содержащий раствор по меньшей мере одного специфичного антитела к ИЛ-23 с предписанными буферами и/или консервантами, необязательно в водном разбавителе, причем  
 15 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  
 20 лиофилизированное специфичное к ИЛ-23 антитело, и второй флакон, содержащий водный разбавитель, состоящий из предписанного буфера или консерванта, причем указанный упаковочный материал содержит этикетку с инструкцией для пациента о том, как разводить специфичное к ИЛ-23 антитело в водном разбавителе с образованием раствора, который можно хранить в течение периода в двадцать четыре часа или дольше.

25 Антитело к ИЛ-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.

30 Диапазон количества антитела к ИЛ-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 меньшие и большие концентрации приемлемы и 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  
5 выбранные 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 и тимеросала натрия или их смесей. Концентрации консерванта, применяемой в составе, должно быть  
10 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  
15 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  
20 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).

В некоторых случаях для сокращения агрегации в препараты или композиции могут быть добавлены другие добавки, такие как фармацевтически приемлемые растворители, например Tween 20 (полиоксиэтилена (20) сорбитана монолаурат),  
25 Tween 40 (полиоксиэтилена (20) сорбитана монопальмитат), Tween 80 (полиоксиэтилена (20) сорбитана моноолеат), Pluronic F68 (блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена) и PEG (полиэтиленгликоль) или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 20 или 80 либо полксамер 184 или 188, полиолилы Pluronic®, другие блок-сополимеры и хелаторы, такие как ЭДТА  
30 и EGTA. 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 способом, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела к ИЛ-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.), бензалкония хлорида, бензэтония хлорида, дегидроацетата натрия и тимеросала или их смесей в водном разбавителе.

5 Смешивание по меньшей мере одного специфичного к ИЛ-23 антитела и консерванта в водном разбавителе осуществляют с помощью стандартных процедур растворения и смешивания. Например, для получения приемлемого состава соединяют отмеренное количество по меньшей мере одного специфичного антитела к ИЛ-23 в буферном растворе с необходимым консервантом в буферном растворе в количествах, достаточных для получения требуемых концентраций белка и консерванта. Варианты этого процесса 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 рН, при которых получают состав.

15 Составы можно предоставлять пациентам в виде прозрачных растворов или двойных флаконов, включающих флакон с лиофилизированным специфическим антителом к ИЛ-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 двойной флакон с составом, предполагающим смешивание, 20 можно использовать многократно, и их достаточно для одного или множества циклов лечения пациента, что может быть более удобным 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, 25 заявленные в настоящем документе промышленные изделия обеспечивают значимые преимущества для пациентов. Составы настоящего изобретения необязательно можно безопасно хранить при температуре от около 2°C до около 40°C, причем биологическая активность белка сохраняется в течение продолжительных периодов времени, в связи с чем на упаковке допускается этикетка, указывающая, что раствор можно хранить и/или 30 использовать в течение периода 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72, или 96 часов, или более. При использовании разбавителя с консервантом на такой этикетке может быть указан срок годности до 1–12 месяцев, полугодия, полутора и/или двух лет.

Растворы специфичного антитела к ИЛ-23 можно получать способом, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела в водном разбавителе.

Смешивание осуществляют с помощью стандартных процедур 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 процесса 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.

Заявленные продукты можно предоставлять субъектам в виде прозрачных растворов или двойного флакона, включая флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным специфичным к ИЛ-23 антителом, которое разводят содержащимся во втором флаконе водным разбавителем. Либо один флакон с раствором, либо двойной флакон с составом, предполагающим смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или множества циклов лечения пациента, что может быть более удобным по сравнению с существующим в настоящее время режимом лечения.

Заявленные продукты можно предоставлять пациентам не напрямую, а посредством поставки в аптеки, клиники или другие такие учреждения и организации прозрачных растворов или двойных флаконов, содержащих флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным специфическим антителом к ИЛ-23, которое разводят содержащимся во втором флаконе водным разбавителем. в этом случае объем прозрачного раствора может составлять до одного литра или даже больший объем, тем самым обеспечивая 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 предоставления покупателям и/или пациентам.

Общепризнанные устройства, содержащие системы с одним флаконом, включают устройства для инъекций типа шприца-ручки, такие как BD Pens, BD Autojector<sup>®</sup>, Humaject<sup>®</sup>, NovoPen<sup>®</sup>, B-D<sup>®</sup> Pen, AutoPen<sup>®</sup> и OptiPen<sup>®</sup>, GenotropinPen<sup>®</sup>, Genotronorm Pen<sup>®</sup>, Humatro Pen<sup>®</sup>, Reco-Pen<sup>®</sup>, Roferon Pen<sup>®</sup>, Biojector<sup>®</sup>, Iject<sup>®</sup>, J-tip Needle-Free Injector<sup>®</sup>, Intraject<sup>®</sup>, Medi-Ject<sup>®</sup>, Smartject<sup>®</sup>, например, изготовленные или разработанные компаниями Becton Dickenson (г. Франклин Лейкс, штат Нью-Джерси, США, [www.bectondickenson.com](http://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 двойных флаконов, включают такие системы шприца-ручки для разведения лиофилизированного лекарственного средства в картридже для введения разведенного раствора, например HumatroPen<sup>®</sup>. Примеры других приемлемых устройств включают предварительно заполненные шприцы, автоинжекторы, безыгольные инжекторы и безыгольные наборы для внутривенного вливания.

10           Продукты могут включать в себя 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, если применимо, инструкции для пациента по разведению по меньшей мере одного антитела к ИЛ-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 используются человеком в фармацевтических целях.

20           Составы, применяемые в способе настоящего изобретения, можно получать способом, который включает смешивание антитела к ИЛ-23 и выбранного буфера, предпочтительно фосфатного буфера, содержащего физиологический раствор или выбранную соль. Смешивание антитела к ИЛ-23 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 процесса 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 рН, при которых получают состав.

30           В способе изобретения предлагаются фармацевтические композиции, содержащие различные составы, полезные и приемлемые для введения пациенту,

человеку или 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 гистидина моногидрохлорида гидрат, с последующим добавлением подходящего, не конечного объема водного разбавителя, сахарозы и полисорбата-80 в «стандартном состоянии». Затем 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 рН. При использовании в настоящем документе термин «стандартное состояние» означает температуру  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  и давление в 1 атмосферу. 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. То, 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 рН около определенного значения. Масса компонента, присутствующего в фармацевтической композиции, или значение рН 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 рН, составляет «около» заданного численного значения при сохранении и обнаружении активности связывания

5 изолированного антитела после помещения изолированного антитела в фармацевтическую композицию.

Чтобы определить, связываются ли специфичные к ИЛ-23 мАт с аналогичными или отличающимися эпитопами и/или конкурируют ли они друг с другом, проводят анализ конкурентного связывания. Антитела наносят по отдельности на планшеты для

10 ИФА на твердой фазе в виде покрытия. Добавляют конкурирующие мАт с последующим добавлением биотинилированных рекомбинантных ИЛ-23 человека. Для положительного контроля в качестве конкурирующего мАт используют то же мАт, что и для покрытия («самоконкуренция»). Связывание ИЛ-23 определяют с помощью стрептавидина. Эти результаты показывают, распознают ли мАт подобные или

15 частично перекрывающиеся эпитопы на ИЛ-23.

Один аспект способа настоящего изобретения предусматривает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей

В одном варианте осуществления фармацевтических композиций концентрация изолированного антитела составляет от около 77 до около 104 мг на мл

20 фармацевтической композиции. в другом варианте осуществления фармацевтических композиций рН составляет от около 5,5 до около 6,5.

Стабильные или консервированные составы можно предоставлять пациентам в виде прозрачных растворов или двойных флаконов, содержащих флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным антителом к ИЛ-/23, которое разводят

25 содержащимися во втором флаконе консервантом или буфером и эксципиентами в водном разбавителе. Либо один флакон с раствором, либо двойной флакон с составом, предполагающим смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или множества циклов лечения пациента, что может быть более удобным по сравнению с существующим в настоящее время режимом лечения.

С помощью других составов или способов стабилизации антител к ИЛ-23 можно получать содержащее антитело средство, отличное от прозрачного раствора лиофилизированного порошка. К непрозрачным растворам относятся составы, содержащие взвешенные частицы, причем указанные частицы представляют собой

30 композиции, содержащие антитело к ИЛ-23 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 активный агент, можно формировать путем связывания водной фазы, содержащей активный агент 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 активный агент 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(эпсилон-капролактона), поли(эпсилон-капролактон-СО-молочной кислоты), поли(эпсилон-капролактон-СО-гликолевой кислоты), поли(бета-гидроксимасляной кислоты), полиэтиленоксида, полиэтилена, поли(алкил-2-цианакрилата), поли(гидроксиэтилметакрилата), полиамидов, поли(аминокислот), поли(2-гидроксиэтил-DL-аспартамида), поли(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 первой фазы через отверстие в сопле для образования капель.

Составы в виде сухого порошка можно получать иными способами помимо лиофилизации, например, путем распылительной сушки, экстракции растворителя испарением или осаждения кристаллической композиции, за которыми следуют одна или несколько стадий 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 усилить путем выполнения процедуры распылительной сушки в присутствии 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 пациента с помощью ингалятора мерных доз. Оборудование, используемое для промышленного производства лекарственного средства путем распылительной сушки, выпускается Buchi Ltd. или Niro Corp.

Антитело к ИЛ-23, в стабильных или консервированных составах или растворах, описанных в настоящем документе, в соответствии с настоящим изобретением можно вводить пациенту 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.

## 20 **Терапевтическое применение**

В одном общем аспекте настоящая заявка обеспечивает способ модуляции или лечения псориатического артрита в клетке, ткани, органе, животном или пациенте, как известно в данной области техники или как описано в данном документе, с использованием по меньшей мере одного антитела к ИЛ-23 по настоящему изобретению, например, введение или приведение в контакт клетки, ткани, органа, животного или пациента с терапевтически эффективным количеством специфичного к ИЛ-23 антитела.

Любой способ настоящего изобретения может включать в себя введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей антитело к ИЛ-23, в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, 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 антитела к ИЛ-23, его определенного участка или варианта,

дополнительно включает введение (до, одновременно и/или после) по меньшей мере одного средства, выбранного из по меньшей мере одного антагониста ФНО (например, без ограничения, 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

5 низкомолекулярного антагониста ФНО, например связывающего ФНО белка I или II (ТВР-1 или ТВР-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта (Enbrel™), адалимулаба (Humira™), CDP-571, CDP-870, афелимомаба, ленерцепта и т. п.),

10 противоревматического ЛС (например, метотрексата, ауранофина, ауротиоглюкозы, азатиоприна, золота-натрия тиомалата, гидроксихлорохина сульфата, лефлуномида, сульфасалзина), миорелаксанта, наркотического ЛС, нестероидного

противовоспалительного средства (НПВС), анальгетика, анестезирующего ЛС, седативного ЛС, ЛС местной анестезии, нервно-мышечного блокатора,

15 противомикробного ЛС (например, аминогликозида, противогрибкового ЛС, противопаразитарного ЛС, противовирусного ЛС, карбапенема, цефалоспорина, фторхинолона, макролида, пенициллина, сульфонамида, тетрациклина, другого

противомикробного ЛС), противопсориатического ЛС, кортикостероида, анаболического стероида, ЛС для лечения сахарного диабета, минерала, диетического

20 ЛС, тиреоидного ЛС, витамина, гормона регуляции кальция, ЛС против диареи, ЛС против кашля, противорвотного ЛС, ЛС против язвы, слабительного ЛС,

антикоагулянта, эритропоэтина (например, эпоэтина альфа), филграстима (например, G-CSF, Neupogen), сарграмостима (GM-CSF, Leukine), иммунизации,

25 иммуноглобулина, иммунодепрессанта (например, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба), гормона роста, заместительной гормональной терапии, модулятора

рецепторов эстрогена, мидриатика, ЛС циклоплегии, алкилирующего агента, антиметаболита, ингибитора митоза, радиофармацевтического ЛС, антидепрессанта,

30 ЛС против мании, антипсихотического ЛС, анксиолитического ЛС, снотворного ЛС, симпатомиметика, возбуждающего ЛС, донепезила, такрина, ЛС для лечения астмы, бета-агониста, стероида для ингаляции, ингибитора лейкотриена, метилксантина,

кромалина, 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*, 2<sup>nd</sup> Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket *Pharmacopoeia* 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); *Nursing*

2001 Handbook of Drugs, 21<sup>st</sup> edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ, все из которых полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

## 5 **Терапевтические способы лечения**

Как правило, лечение псориатического артрита достигается путем введения эффективного количества или дозировки композиции антитела к ИЛ-23, которая в среднем составляет от около 0,01 до 500 миллиграммов антитела к ИЛ-23 на килограмм пациента на дозу и, предпочтительно, от по меньшей мере от около 0,1 до 100 миллиграммов антитела на килограмм пациента на одно или более введений, в зависимости от специфической активности активного агента, содержащегося в композиции. Альтернативно эффективная концентрация в сыворотке может составлять 0,1–5000 мкг/мл сыворотки за одно или более введений. Приемлемые дозы известны медицинским специалистам и, разумеется, зависят от конкретного болезненного состояния, удельной активности вводимой композиции и конкретного пациента, получающего лечение. в некоторых случаях для достижения требуемого терапевтического количества может понадобиться выполнение повторного введения, т. е. повторных отдельных введений конкретной контролируемой или измеренной дозы, причем отдельные введения повторяют до достижения требуемой суточной дозы или эффекта.

Предпочтительные дозы могут необязательно включать 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 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 и/или 100–500 мг/кг за введение, или любой интервал, значение или часть этого диапазона, либо количество для достижения в сыворотке концентрации 0,1, 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,5, 1,9, 2,0, 2,5, 2,9, 3,0, 3,5, 3,9, 4,0, 4,5, 4,9, 5,0, 5,5, 5,9, 6,0, 6,5, 6,9, 7,0, 7,5, 7,9, 8,0, 8,5, 8,9, 9,0, 9,5, 9,9, 10, 10,5, 10,9, 11, 11,5, 11,9, 20, 12,5, 12,9, 13,0, 13,5, 13,9, 14,0, 14,5, 4,9, 5,0, 5,5, 5,9, 6,0, 6,5, 6,9, 7,0, 7,5, 7,9, 8,0, 8,5, 8,9, 9,0, 9,5, 9,9, 10, 10,5, 10,9, 11, 11,5, 11,9, 12, 12,5, 12,9, 13,0, 13,5, 13,9, 14, 14,5, 15, 15,5, 15,9, 16, 16,5, 16,9, 17, 17,5, 17,9, 18, 18,5, 18,9, 19, 19,5, 19,9, 20, 20,5, 20,9, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 96, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500,

3000, 3500, 4000, 4500 и/или 5000 мкг/мл сыворотки за однократное или многократное введение, или любой интервал, значение или часть этого диапазона.

В альтернативном варианте осуществления вводимые дозы могут варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические показатели конкретного агента, режим и способ его введения; возраст, состояние здоровья и масса реципиента; природа и степень выраженности симптомов, тип сопутствующего лечения, частота введения и требуемый эффект. Обычно доза активного ингредиента составляет от около 0,1 до 100 мг на килограмм массы тела. Как правило, от 0,1 до 50 и предпочтительно от 0,1 до 10 миллиграмм на килограмм за одно введение или в лекарственной форме с замедленным высвобождением будет эффективно для достижения желаемых результатов.

В качестве неограничивающего примера, лечение людей или животных можно проводить в виде однократного или периодического введения по меньшей мере одного антитела по настоящему изобретению в дозе от 0,1 до 100 мг/кг, например 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/кг в сутки, по меньшей мере в одни из суток 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40, либо в альтернативном или дополнительном варианте осуществления по меньшей мере на одной из недель 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 или 52, либо в альтернативном или дополнительном варианте осуществления в по меньшей мере один год из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, либо в любой их комбинации с введением однократной, инфузионной или повторных доз.

Лекарственные формы (композиция), приемлемые для внутреннего введения, по существу содержат от около 0,001 мг до около 500 мг активного ингредиента на единицу или контейнер. в этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве около 0,5–99,999% масс. в расчете на общую массу композиции.

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 методиками.

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

#### 10 **Альтернативные способы введения**

В соответствии с настоящим изобретением для введения фармацевтически эффективных количеств антитела к ИЛ-23 можно применять множество известных и разработанных способов введения. Далее описано введение через легкие, однако в соответствии с настоящим изобретением можно также применять другие способы введения, дающие приемлемые результаты. Антитела к ИЛ-23 по настоящему изобретению 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.

#### 20 **Парентеральные составы и введение**

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 ИЛ-23 путем парентерального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного, внутрибронхиального, внутрибрюшного, интракапсулярного, внутрихрящевого, внутripолостного, интрацелиального, внутримозжечкового, внутрижелудочкового, внутрикишечного, интрацервикального, внутрижелудочного, внутripеченочного, интрамиокардиального, внутрикостного, внутритазового, интраперикардиального, интраперитонеального, интраплеврального, в предстательную железу, внутripлегочного, интраректального, интраренального, интраретинального, интраспинального, интрасиновиального, внутripгрудного, внутриматочного, внутripузырного, в пораженные ткани, болюсного, вагинального, ректального, буккального, подъязычного, интраназального или чрескожного введения. Композицию антител к ИЛ-23 можно приготовить для парентерального (подкожного, внутримышечного или внутривенного) или любого другого введения, особенно 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 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).

5           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  
10 в настоящий документ путем ссылки.

### **ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

Вариант осуществления 1 представляет собой способ лечения псориатического артрита (ПсА) у субъекта, нуждающегося в этом, в котором у субъекта наблюдался  
15 недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами (например, антителом к ФНО- $\alpha$  или другой терапией), причем способ включает подкожное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей безопасное и эффективное количество антитела к ИЛ-23 и фармацевтически приемлемый носитель, при этом фармацевтическую композицию вводят один раз каждые 4 четыре недели (1 р./4 нед.).

20           Вариант осуществления 1a представляет собой способ по варианту осуществления 1, в котором антитело к ИЛ-23 содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID  
25 NO: 2 и CDRH3 SEQ ID NO: 3; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, CDRL2 SEQ ID NO: 5 и CDRL3 SEQ ID NO: 6.

Вариант осуществления 1b представляет собой способ по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи с  
30 аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8.

Вариант осуществления 2 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–1с, в котором антитело вводят в общей дозе от 25 мг до 200 мг на

введение, например 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг и 200 мг на введение или любая промежуточная доза.

Вариант осуществления 2а представляет собой способ по варианту осуществления 2, где общая доза составляет от около 50 до около 150 мг на введение.

5        Вариант осуществления 2b представляет собой способ по варианту осуществления 2, где общая доза составляет около 100 мг на введение.

Вариант осуществления 3 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1-2b, в котором субъект имеет недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА.

10        Вариант осуществления 3а представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором стандартная терапия представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из небιологических болезн-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), пероральных кортикостероидов, апремиласта, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

15        Вариант осуществления 3b представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором стандартная терапия представляет собой БМАРП, выбранный из группы, состоящей из метотрексата (MTX), вводимого субъекту в дозе  $\leq 25$  мг/неделя, сульфасалазина (SSZ), вводимого субъекту в дозе  $\leq 3$  г/день, гидроксихлорохина (HCQ), вводимого субъекту в дозе  $\leq 400$  мг/день, или лефлуномида (LEF), вводимого субъекту в дозе  $\leq 20$  мг/день.

20        Вариант осуществления 3с представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором стандартная терапия представляет собой пероральный кортикостероид, вводимый субъекту в количестве, эквивалентном  $\leq 10$  мг/день преднизона.

25        Вариант осуществления 3d представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором стандартная терапия представляет собой НПВС или другой анальгетик, вводимый субъекту в дозе, одобренной регулирующим органом для представления на рынке.

30        Вариант осуществления 3е представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором стандартная терапия представляет собой апремиласт, вводимый субъекту в рыночной дозе, одобренной регулирующим органом.

Вариант осуществления 3f представляет собой способ по любому из вариантов осуществления с 3 по 3е, в котором субъект представляет собой субъекта, который ранее не принимал биологический препарат.

Вариант осуществления 3g представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 3–3e, в котором субъект ранее получал по меньшей мере один биологический препарат от ПсА.

5 Вариант осуществления 3h представляет собой способ по варианту осуществления 3g, в котором субъект имеет недостаточный ответ на по меньшей мере один биологический препарат.

10 Вариант осуществления 3i представляет собой способ по варианту осуществления 3g или 3h, в котором биологический препарат выбирают из группы, состоящей из гуселькумаба, устекинумаба, секукинумаба (AIN457), агентов против фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) (таких как адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб подкожный [п/к] или внутривенный [в/в], цертолизумаб пегол или их соответствующие биоаналоги), тилдракизумаба (МК3222), иксекизумаба (LY2439821), бродалумаба (AMG827), рисанкизумаба (BI-655066) или другого исследуемого биологического препарата против ПсА или псориаза.

15 Вариант осуществления 3j представляет собой способ по варианту осуществления 3i, в котором субъект представляет собой субъекта, который не ответил на лечение антителом к фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ).

20 Вариант осуществления 3k представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–3j, в котором субъект имеет по меньшей мере 3% площади поверхности тела (BSA), которая поражена бляшечным псориазом до лечения.

25 Вариант осуществления 3l представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–3j, в котором у субъекта имеется по меньшей мере одна псориазная бляшка диаметром  $\geq 2$  см или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденная история бляшечного псориаза до лечения.

Вариант осуществления 3m представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–3l, необязательно дополнительно включающий проведение субъекту стандартной терапии от ПсА.

30 Вариант осуществления 3n представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–3l, необязательно дополнительно включающий введение субъекту биологического препарата от ПсА.

Вариант осуществления 4 представляет собой способ по варианту осуществления 1–3n, в котором субъект представляет субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицируется как имеющий статистически значимое

улучшение в активности заболевания, причем активность заболевания определяется одним или более критериями, выбранными из группы, состоящей из 20% улучшения индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20), 50% улучшения индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50), 70% улучшения индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR70), опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI), общей оценки исследователем (IGA), индекса активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ), разрешения энтезита, разрешения дактилита, Лидского индекса энтезопатий (LEI), шкалы оценки дактилита, краткого опросника по оценке состояния здоровья (SF-36) по физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS), достижения минимальной активности заболевания (MDA) и достижения очень низкой активности заболевания (VLDA).

15            Вариант осуществления 4а представляет собой способ по варианту осуществления 4, в котором улучшение измеряют через 16, 20, 24, 28 или 48 недель после начального лечения.

              Вариант осуществления 4b представляет собой способ по одному из вариантов осуществления 4–4а, в котором улучшение измеряют через 16 недель после начального лечения.

20            Вариант осуществления 4с представляет собой способ по одному из вариантов осуществления 4–4а, в котором улучшение измеряют через 24 недели или 48 недель после начальной стадии лечения.

              Вариант осуществления 5 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение в активности заболевания, как определено 20% улучшением индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

30            Вариант осуществления 5а представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение в активности заболевания, как определено 20% улучшением индекса на

основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) к 16-й неделе лечения антителом.

5           Вариант осуществления 5b представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое  
улучшение в активности заболевания, как определено 50% улучшением индекса на  
основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов  
(ACR50) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

10           Вариант осуществления 5с представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое  
улучшение в активности заболевания, как определено 50% улучшением индекса на  
основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов  
(ACR50) к 16-й неделе лечения антителом.

15           Вариант осуществления 5d представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое  
улучшение в активности заболевания, как определено 70% улучшением индекса на  
основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов  
20 (ACR70) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

          Вариант осуществления 5е представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое  
улучшение активности заболевания, как определено с помощью опросника оценки  
25 здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) к 24-й  
неделе или 48-й неделе лечения антителом.

          Вариант осуществления 5f в способе по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение  
30 в активности заболевания путем определения индекса активности заболевания 28  
(DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) к 24-й неделе или 48-й неделе  
лечения антителом.

          Вариант осуществления 5g в способе по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение

антителом и идентифицирован как достигший 0 (чистый) или 1 (минимальный) по общей оценке исследователем (IGA) и/или снижение IGA на  $\geq 2$  степени по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе лечения антителом, причем субъект имеет  $\geq 3\%$  BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA  $\geq 2$  на исходном уровне.

5            Вариант осуществления 5h в способе по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по разрешению энтезита к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

10            Вариант осуществления 5i в способе по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по разрешению дактилита к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

15            Вариант осуществления 5j в способе по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по Лидскому индексу энтезопатий (LEI) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

20            Вариант осуществления 5k представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по шкале оценки дактилита, равной 0–3 ((0 = отсутствует, 1 = легкая, 2 = умеренная, 3 = тяжелая) к 24-й неделе или  
25            48-й неделе лечения антителом.

              Вариант осуществления 5l представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое  
              улучшение активности заболевания, как определено по краткому опроснику по оценке  
30            состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

              Вариант осуществления 5m представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое

улучшение активности заболевания, как определено согласно краткому опроснику по оценке состояния здоровья по физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

5            Вариант осуществления 5n представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по критериями минимальной активности заболевания (MDA) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

10            Вариант осуществления 5o представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по достижению очень низкой активности заболевания (VLDA).

15            Вариант осуществления 6 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–5o, в котором улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 12 недель, 24 недель, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 72 недель или 84 недель или в течение любого времени между ними.

20            Вариант осуществления 7 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–6, в котором антитело к ИЛ-23 представляет собой гуселькумаб.

Вариант осуществления 8 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–7, дополнительно включающий введение субъекту одного или более дополнительных лекарственных средств, используемых для лечения псориатического артрита.

25            Вариант осуществления 8a представляет собой способ по варианту осуществления 8, в котором дополнительное лекарственное средство выбирают из группы, состоящей из: иммунодепрессантов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), метотрексата (MTX), антител к маркеру В-клеточной поверхности, антител к CD20, ритуксимаба, ингибиторов ФНО, кортикостероидов  
30            и костимулирующих модификаторов.

Вариант осуществления 9 представляет собой способ лечения псориатического артрита (ПсА) у субъекта, который включает подкожное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей безопасное и эффективное количество антитела к ИЛ-23 и фармацевтически приемлемый носитель, причем фармацевтический

композицию вводят в начальной дозе, дозе через 4 недели после этого и с интервалом между дозами один раз каждые 8 недель (1 р./8 нед.) после этого, и причем у субъекта есть по меньшей мере одна псориазная бляшка диаметром  $\geq 2$  см или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденная история бляшечного псориаза до лечения.

Вариант осуществления 9а представляет собой способ по варианту осуществления 9, в котором антитело к ИЛ-23 содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, CDRH2 SEQ ID NO: 2 и CDRH3 SEQ ID NO: 3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, CDRL2 SEQ ID NO: 5 и CDRL3 SEQ ID NO: 6.

Вариант осуществления 9b представляет собой способ по варианту осуществления 9, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.

Вариант осуществления 9с представляет собой способ по варианту осуществления 9, в котором антитело к ИЛ-23 содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 10.

Вариант осуществления 10 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9-9с, где антитело вводят в общей дозе от 25 мг до 200 мг на введение, например, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг и 200 мг на введение или любую промежуточную дозу.

Вариант осуществления 10а представляет собой способ по варианту осуществления 10, где общая доза составляет от около 50 до около 150 мг на введение.

Вариант осуществления 10b представляет собой способ по варианту осуществления 10, в котором общая доза составляет около 100 мг на введение.

Вариант осуществления 11 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9-10b, в котором субъект имеет недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА.

Вариант осуществления 11а представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором стандартная терапия представляет собой по меньшей мере

одну, выбранную из группы, состоящей из небактериальных болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), пероральных кортикостероидов, апремиласта, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

5            Вариант осуществления 11b представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором стандартная терапия представляет собой БМАРП, выбранный из группы, состоящей из метотрексата (MTX), вводимого субъекту в дозе  $\leq 25$  мг/неделю, сульфасалазина (SSZ), вводимого субъекту в дозе  $\leq 3$  г/день, гидроксихлорохина (HCQ), вводимого субъекту в дозе  $\leq 400$  мг/день, или лефлуномида (LEF), вводимого субъекту в дозе  $\leq 20$  мг/день.

10            Вариант осуществления 11c представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором стандартная терапия представляет собой пероральный кортикостероид, вводимый субъекту в количестве, эквивалентном  $\leq 10$  мг/день преднизона.

15            Вариант осуществления 11d представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором стандартная терапия представляет собой НПВС или другой анальгетик, вводимый субъекту в рыночной дозе, одобренной регулирующим органом.

20            Вариант осуществления 11e представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором стандартная терапия представляет собой апремиласт, вводимый субъекту в рыночной дозе, одобренной регулирующим органом.

              Вариант осуществления 11f представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 11–11e, в котором субъект представляет собой субъекта, который ранее не принимал биологический препарат.

25            Вариант осуществления 11g представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 11–11e, в котором субъект ранее получал по меньшей мере один биологический препарат от ПсА.

              Вариант осуществления 11h представляет собой способ по варианту осуществления 11g, в котором субъект имеет недостаточный ответ на по меньшей мере один биологический препарат.

30            Вариант осуществления 11i представляет собой способ по варианту осуществления 11g или 11h, в котором биологический препарат выбирают из группы, состоящей из гуселькумаба, устекинумаба, секукинумаба (AIN457), агентов против фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) (таких как адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб подкожный [п/к] или внутривенный [в/в], цертолизумаб

пегол или их соответствующие биоаналоги), тилдракизумаба (МК3222), иксекизумаба (LY2439821), бродалумаба (AMG827), рисанкизумаба (BI-655066) или другого исследуемого биологического препарата против ПсА или псориаза.

5            Вариант осуществления 11j представляет собой способ по варианту осуществления 11i, в котором субъект представляет собой субъекта, который не ответил на лечение антителом к фактору некроза опухоли-альфа (ФНО-α).

              Вариант осуществления 11k представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9–11j, в котором субъект имеет по меньшей мере 3% площади поверхности тела (BSA), которая поражена бляшечным псориазом до лечения.

10            Вариант осуществления 11l представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9–11j, в котором у субъекта имеется по меньшей мере одна псориазная бляшка диаметром  $\geq 2$  см или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденная история бляшечного псориаза до лечения.

15            Вариант осуществления 11m представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9–11l, необязательно дополнительно включающий проведение субъекту стандартной терапии от ПсА.

              Вариант осуществления 11n представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9–11l, необязательно дополнительно включающий введение субъекту биологического препарата от ПсА.

20            Вариант осуществления 12 представляет собой способ по варианту осуществления 9–11n, в котором субъект представляет субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицируется как имеющий статистически значимое улучшение в активности заболевания, причем активность заболевания определяется одним или более критериями, выбранными из группы, состоящей из 20% улучшения индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20), 50% улучшения индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50), улучшения на 70% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR70), опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI), общей оценки исследователем (IGA), индекса активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ), разрешения энтезита, разрешения дактилита, Лидского индекса энтезопатий (LEI), шкалы оценки дактилита, краткого опросника по оценке состояния здоровья (SF-36) по

физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS), достижения минимальной активности заболевания (MDA), среднего изменения от исходного модифицированного по Ван-дер-Хейду общего балла и достижения очень низкой активности заболевания (VLDA).

5            Вариант осуществления 12a представляет собой способ по варианту осуществления 12, в котором улучшение измеряют через 16, 20, 24 или 28 недель после начального лечения.

10            Вариант осуществления 12b представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12a, в котором улучшение измеряют через 16 недели после начального лечения.

Вариант осуществления 12c представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12a, в котором улучшение измеряют через 24 недели после начального лечения.

15            Вариант осуществления 13 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12c, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение в активности заболевания, как определено 20% улучшением индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

20            Вариант осуществления 13a представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12c, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение в активности заболевания, как определено 20% улучшением индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) к 16-й неделе лечения антителом.

25            Вариант осуществления 13b представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12c, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение в активности заболевания, как определено 130% улучшением согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR130) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

30            Вариант осуществления 13c представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12c, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически

значимое улучшение в активности заболевания, как определено 130% улучшением согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR130) к 16-й неделе лечения антителом.

5            Вариант осуществления 13d представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение в активности заболевания, как определено 70% улучшением индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR70) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

10            Вариант осуществления 13e представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено с помощью опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

15            Вариант осуществления 13f представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение в активности заболевания путем определения индекса активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

20            Вариант осуществления 13g в способе по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как достигший 0 (чистый) или 1 (минимальный) по общей оценке исследователем (IGA) и/или снижение на  $\geq 2$  балла относительно исходного уровня к 24-й неделе лечения антителом, причем субъект имеет  $\geq 3\%$  BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA  $\geq 2$  на момент включения в исследование.

25            Вариант осуществления 13h представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по разрешению энтезита к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13i представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по разрешению дактилита к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13j представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по Лидскому индексу энтезопатий (LEI) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13k представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по шкале оценки дактилита, равной 0-3 ((0 = отсутствует, 1 = легкая, 2 = умеренная, 3 = тяжелая) к 24 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13l представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по краткому опроснику по оценке состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13m представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено согласно краткому опроснику по оценке состояния здоровья по физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13n представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по

критериями минимальной активности заболевания (MDA) к 24-й неделе или 48-й неделе лечения антителом.

5 Вариант осуществления 13о представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12с, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как имеющий статистически значимое улучшение активности заболевания, как определено по достижению очень низкой активности заболевания (VLDA).

10 Вариант осуществления 14 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-13о, в котором улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 12 недель, 24 недель, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 72 недель или 84 недель, или в течение любого времени между ними.

Вариант осуществления 15 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9–14, в котором антитело к ИЛ-23 представляет собой гуселькумаб.

15 Вариант осуществления 16 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9–15, дополнительно включающий введение субъекту одного или более дополнительных лекарственных средств, применяемых для лечения псориатического артрита.

20 Вариант осуществления 16а представляет собой способ по варианту осуществления 16, в котором дополнительное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из: иммунодепрессантов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), метотрексата (МТХ), антител к маркеру В-клеточной поверхности, антител к CD20, ритуксимаба, ингибиторов ФНО, кортикостероидов и костимулирующих модификаторов.

**ПРИМЕРЫ****ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ и ОПРЕДЕЛЕНИЙ ТЕРМИНОВ**

ACR	Американская коллегия ревматологов
НЯ	Нежелательное явление
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
BSA	Площадь поверхности тела
ИМТ	Индекс массы тела
CASPAR	Критерии классификации псориатического артрита
СМН	Критерий Кохрана — Мантеля — Гензеля
CRF	Индивидуальная (-ые) регистрационная (-ые) карта (-ы)
СРБ	С-реактивный белок
CSR	Отчет о клиническом исследовании
DAPSA	Активность заболевания при псориатическом артрите
DAS28 СРБ	Индекс активности заболевания по числу 28 суставов с С-реактивным белком
DLQI	Дерматологический индекс качества жизни
DMARD	Болезнь-модифицирующий антиревматический препарат
DRC	Комиссия по анализу данных
eC-SSRS	Электронная Колумбийская шкала оценки тяжести суицида
eDC	Электронная система регистрации данных
FACIT	Шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний
GCP	Надлежащая клиническая практика
HAQ-DI	Показатель инвалидизации по опроснику оценки состояния здоровья
HCQ	Гидроксихлорохин
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ICF	Форма информированного согласия
IEC	Независимый комитет по этике
IGA	Общая оценка исследователем
ИЛ-23	Интерлейкин-23
в/в	Внутривенно (-ый)
IWRS	Интерактивная система веб-ответа
JAK	Янус-киназа

LEF	Лефлуноמיד
LEI	Лидский индекс энтезопатий
МНК	Метод наименьших квадратов (среднее)
MCS	Общий показатель психического компонента
MDA	Минимальная активность заболевания
MedDRA	Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности
MI	Множественная подстановка
MMRM	Смешанная модель для повторных измерений
MTX	Метотрексат
НПВС	Нестероидное противовоспалительное лекарственное средство
PsARC	Критерии эффективности лечения псориатического артрита
PASDAS	Индекс активности псориатического артрита
PASI	Индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести
PCS	Общий показатель физического компонента
PFS-U	Предварительно заполненный шприц с пассивной защитой иглы UltraSafe PLUS™
PRO	Сообщаемый (-ые) пациентом результат (-ы)
ПсА	Псориатический артрит
1 р/8 нед	Каждые 8 недель
СНЯ	Серьезное неблагоприятное явление
п/к	Подкожно (-ый)
SF-36	Краткий опросник для оценки состояния здоровья из 36 пунктов
SPARCC	Канадский консорциум по исследованию спондилоартрита
SSZ	Сульфасалазин
ТВ	Туберкулез
НЯВЛ	Связанные с лечением нежелательные явления
TF	Неэффективность лечения
ФНО- $\alpha$	Фактор некроза опухоли альфа
VAS	Визуальная аналоговая шкала
VLDA	Очень низкая активность заболевания
WBC	Лейкоциты

**Пример 1. Фаза 3b многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования для оценки эффективности и безопасности гуселькумаба, вводимого подкожно субъектам с активным псориатическим артритом и недостаточным ответом на лечение антителом к фактору некроза опухоли- (COSMOS)**

**Цели.**

Основная цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность гуселькумаба по сравнению с плацебо у субъектов с активным ПсА и недостаточным ответом на терапию анти-ФНО- $\alpha$  агентами путем оценки снижения признаков и симптомов заболевания суставов. Основным конечным показателем была доля субъектов, у которых проявился ответ по показателю Американской коллегии ревматологов (ACR) 20 на 24-й неделе.

Вторичные цели заключались в оценке эффективности гуселькумаба по сравнению с плацебо в улучшении физической функции, улучшении общего и связанного с заболеванием качества жизни, а также показателей здоровья, сообщаемых пациентами, а также улучшении псориатических поражений кожи. Безопасность и переносимость гуселькумаба среди субъектов, получивших по меньшей мере одну дозу препарата, также были ключевой вторичной целью исследования.

**Методология**

Это фаза 3b рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования 2 групп, проведенного для оценки гуселькумаба у субъектов с активным ПсА, которые имели недостаточный ответ или непереносимость 1 или 2 терапий анти-ФНО- $\alpha$  агентами. Исследование включало плацебо-контролируемый период с 0-й недели до 24-й недели, активную фазу лечения с 24-й недели до 48-й недели (с последней дозой исследуемого препарата на 44-й неделе) и 12-недельный период наблюдения для оценки безопасности с 44-й по 56-ю неделю. На момент подготовки настоящего отчета исследование продолжается; однако плацебо-контролируемый период с 0-й недели по 24-ю неделю завершился, о чем сообщается.

**Число субъектов (запланированных и проанализированных)**

Запланированный общий размер выборки для достижения 90% мощности для выявления статистически значимой разницы в лечении по первичной конечной точке составлял приблизительно 245 субъектов (163 в группе приема гуселькумаба и 82 в группе приема плацебо). На 0-й неделе в общей сложности 285 субъектов были рандомизированы для получения исследуемого препарата; 96 субъектов были

рандомизированы для приема плацебо, а 189 субъектов были рандомизированы для приема гуселькумаба в соотношении 2 : 1 с помощью рандомизации с перестановочными блоками, стратифицированной на уровне исследования по исходному применению небиологических БМАРП (да/нет) и предшествующему воздействию 1 или 2 анти-ФНО- $\alpha$  агентов.

- Группа I: гуселькумаб в дозе 100 мг п/к вводили на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 8 недель (12-я, 20-я, 28-я, 36-я недели) до 44-й недели, а плацебо вводили п/к на 24-й неделе для поддержания слепого исследования.
- Группа II: плацебо вводили п/к на 0-й, 4-й, 12-й и 20-й неделе с переходом на 24-й неделе на гуселькумаб, п/к, вводимый в дозе 100 мг на 24-й, 28-й, 36-й и 44-й неделе.

Запланированная продолжительность лечения в исследовании составляет 44 недели, 24 недели в период двойного слепого лечения и 20 недель в фазе активного лечения.

#### 15 **Диагноз и основные критерии включения**

Соответствующие требованиям субъекты должны были иметь  $\geq 3$  болезненных и  $\geq 3$  опухших суставов и недостаточный ответ или непереносимость терапии анти-ФНО- $\alpha$  агентами, определяемые как присутствие активного ПсА (по оценке исследователя), несмотря на предшествующее лечение либо 1, либо 2 анти-ФНО- $\alpha$  агентами. Стабильные дозы выбранных небиологических БМАРП (MTX, SSZ, HCQ, LEF), пероральных кортикостероидов (до 10 мг/день преднизолон или его эквивалента) и НПВС/анальгетиков разрешались, но не требовались.

#### Исследуемый препарат, доза и способ введения

Все исследуемые препараты (гуселькумаб и плацебо) вводили посредством п/к инъекции. Субъекты в группе приема плацебо получали плацебо на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 8 недель до 20-й недели с переходом на 24-й неделе на п/к прием гуселькумаба в дозе 100 мг на 24-й неделе, 28-й неделе, а затем каждые 8 недель до 44-й недели. Субъекты в группе приема гуселькумаба принимали гуселькумаб по схеме 100 мг на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 8 недель.

#### 30 **Раннее исключение**

На 16-й неделе субъекты с улучшением  $< 5\%$  относительно исходного уровня как в отношении количества болезненных суставов, так и в отношении количества опухших суставов были отнесены к группе раннего исключения (ЕЕ). в любое время после раннего исключения субъекты могли начать прием или увеличить дозу одного из

разрешенных сопутствующих препаратов до максимально разрешенной дозы, указанной в протоколе. Субъекты в группе приема гуселькумаба, которые соответствовали критериям для раннего исключения, получали плацебо на 16-й неделе и гуселькумаб на 20-й неделе, затем гуселькумаб каждые 8 недель без изменений в количестве и частоте запланированных доз гуселькумаба. Субъекты в группе приема плацебо, соответствующие критериям для раннего исключения, принимали гуселькумаб на 16-й и 20-й неделях, а затем гуселькумаб каждые 8 недель.

### **Продолжительность лечения**

Запланированная продолжительность лечения в исследовании составляет 44 недели, 24 недели в период двойного слепого лечения и 20 недель во время фазы активного лечения. в исследовании не будет отражено первоначальное назначение лечения до окончательной блокировки базы данных. Эффективность и безопасность гуселькумаба до 24-й недели подробно описаны в данном отчете о клиническом исследовании.

### **Критерии оценки**

Оценки артрита включали в себя оценку суставов (подсчет опухших и болезненных суставов), оценку боли субъектами, общую оценку субъектами активности заболевания (артрит) и общую оценку активности заболевания врачом по визуальной аналоговой шкале (VAS). Также оценивали дактилит и энтезит. Ключевые показатели эффективности ответа ПсА на 24-й неделе включали в себя ответы ACR и баллы по шкале HAQ-DI.

Учитывая разнообразный и весьма индивидуальный характер вовлечения доменов в ПсА (например, заболевания кожи/ногтей, периферический артрит, дактилит/энтезит, аксиальное заболевание), были разработаны комбинированные индексы для более полной оценки активности заболевания и потенциального выявления агентов с высокой эффективностью по всем проявлениям. Индексы активности включают в себя шкалу активности заболевания псориатического артрита (PASDAS), совокупный индекс Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRACE), совокупный индекс активности псориатического заболевания (CPDAI), критерии эффективности лечения псориатического артрита (PsARC) и индекс активности заболевания псориатического артрита (DAPSA). Состояние болезни можно применять для описания общего состояния болезни, например: ремиссия по DAPSA, минимальная активность заболевания (MDA) или очень низкая активность заболевания (VLDA).

Ответ при псориазе оценивали на основе общей оценки исследователем (IGA) псориаза, индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI) и индекса площади поверхности псориаза и степени тяжести (PASI). Другими результатами, о которых сообщали пациенты, были ответы на опросник SF-36 и данные по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) по показателю утомляемости, а также общие оценки субъектами нагрузки на суставы, кожу и болевых состояний.

Оценка безопасности включала нежелательные явления (НЯ), серьезные нежелательные явления (СНЯ), место инъекции и аллергические реакции, клинические лабораторные параметры (гематологические и биохимические; тест мочи на беременность), электронную Колумбийскую шкалу оценки тяжести суицидальных наклонностей (eC-SSRS), медицинский осмотр, показатели жизненно важных функций, электрокардиограмму (ЭКГ; только 0-я неделя) и раннее выявление туберкулеза (ТВ).

### **Критерии включения**

Для участия в исследовании субъекты должны соответствовать следующим ключевым критериям включения:

- Представлять собой мужчину или женщину в возрасте по меньшей мере 18 лет (или в дееспособном возрасте для предоставления согласия в той юрисдикции, в которой проводят исследование).
- Иметь диагноз ПсА в течение по меньшей мере 6 месяцев до первого введения исследуемого препарата и соответствовать критериям классификации псориатического артрита (CASPAR) при скрининге.
- Иметь активный ПсА, определенный по <sup>33</sup> опухшим суставам и <sup>33</sup> болезненным суставам при скрининге и на момент включения в исследование.
- Иметь по меньшей мере 1 из ряда признаков ПсА: поражение дистальных межфаланговых суставов, полиартикулярный артрит без ревматоидных узелков, мутилирующий артрит, асимметричный периферический артрит или спондилит с периферическим артритом.
- Иметь активный бляшечный псориаз по меньшей мере с одной псориатической бляшкой диаметром  $\geq 2$  см или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденную историю бляшечного псориаза.
- Иметь недостаточный ответ на терапию анти-ФНО- $\alpha$  агентами, определяемый как наличие активного ПсА, несмотря на предшествующее лечение либо 1, либо 2 анти-ФНО- $\alpha$  агентами, и любое из следующего:

- Отсутствие пользы от терапии анти-ФНО- $\alpha$  агентами после по меньшей мере 12 недель терапии этанерцептом, адалимумабом, голимумабом или цертолизумабом пеголом (или биоаналогами) и/или по меньшей мере 14-недельного режима дозирования инфликсимаба (или биоаналога).
- 5 - Непереносимость терапии посредством анти-ФНО- $\alpha$  агентов этанерцептом, адалимумабом, голимумабом, цертолизумабом пеголом или инфликсимабом (или биоаналогами).
- Если в настоящее время применяют небиологические БМАРП (ограниченные метотрексатом, SSZ, HCQ или LEF), субъекты должны были получить лечение по
 

10 меньшей мере за 3 месяца до первого введения исследуемого препарата; доза должна быть стабильной в течение по меньшей мере 4 недель до первого введения исследуемого препарата, и не должно быть никаких серьезных токсических побочных эффектов, связанных с небиологическим БМАРП. Если в настоящее время MTX, SSZ или HCQ не используются, они не должны приниматься в течение
 

15 по меньшей мере 4 недель перед первым введением исследуемого препарата. Если в настоящее время не применяют LEF, он не должен приниматься в течение по меньшей мере 12 недель до первого введения исследуемого препарата.
- При применении MTX путь введения и доза должны быть стабильными, и доза должна составлять  $\leq 25$  мг/неделю; при приеме SSZ доза должна была составлять
 

20  $\leq 3$  г/день; при приеме HCQ доза должна была составлять  $\leq 400$  мг/день; при приеме LEF доза должна была составлять  $\leq 20$  мг/день.
- При применении НПВС или других анальгетиков для лечения ПсА субъекты должны были получать стабильную дозу по меньшей мере в течение 2 недель
 

25 перед первым введением исследуемого препарата. Если в настоящее время НПВС или другие анальгетики не применяются для лечения ПсА, субъект не должен был получать НПВС или другие анальгетики для лечения ПсА в течение 2 недель перед первым введением исследуемого препарата.
- При применении в настоящее время кортикостероидов для перорального применения от ПсА субъекты должны были иметь стабильную дозу,
 

30 эквивалентную  $\leq 10$  мг/день преднизона в течение по меньшей мере 2 недель до первого введения исследуемого препарата. Если в настоящее время кортикостероиды для перорального применения не применяются, субъекты не должны были получать кортикостероиды для перорального применения в течение 2 недель перед первым введением исследуемого препарата.

### Критерии исключения

Субъекты, которые соответствовали любому из следующих ключевых критериев исключения, должны были быть исключены из участия в исследовании:

- 5 • Имели другие воспалительные заболевания, которые могли бы исказить оценки пользы терапии гуселькумабом, включая, без ограничений, РА, аксиальный спондилоартрит (это не включает в себя первичный диагноз ПсА с сопутствующим спондилитом), системную красную волчанку или болезнь Лайма.
- Ранее принимали более двух различных анти-ФНО- $\alpha$  агентов.
- 10 • Ранее принимали анти-ФНО- $\alpha$  агент в следующие сроки до введения первого вмешательства в рамках исследования:
  - инфликсимаб (или биоаналог), голимумаб в/в — в течение 8 недель;
  - голимумаб п/к, адалимумаб (или биоаналог), цертолизумаб пегол — в течение 6 недель;
  - этанерцепт (или биоаналог) — в течение 4 недель.
- 15 • Ранее проходили лечение гуселькумабом.
- Ранее принимали какую-либо биологическую терапию (отличное от терапии анти-ФНО- $\alpha$  агентами).
- Ранее принимали тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб, пефицитиниб (ASP015K), децернотиниб (VX-509) или любой другой ингибитор JAK.
- 20 • Ранее принимали какие-либо системные иммунодепрессанты в течение 4 недель после первого введения исследуемого препарата.
- Ранее принимали небиологические БМАРП (отличные от метотрексата, SSZ, HCQ, LEF) в течение 4 недель до первого введения исследуемого препарата.
- Ранее принимали 2 или более (указанных) небиологических БМАРП на момент
- 25 включения в исследование.
- Ранее принимали апремиласт в течение 4 недель до первого введения исследуемого препарата.
- Принимали фототерапию или любые системные лекарственные средства/препараты, которые могли бы повлиять на оценку псориаза, в течение 4
- 30 недель после первого введения исследуемого препарата.
- Применяли лекарственные средства/препараты местного применения, которые могли бы повлиять на оценку псориаза, в течение 2 недель после первого введения любого исследуемого препарата.

- Принимали эпидуральные, внутрисуставные, внутримышечные или в/в кортикостероиды в течение 4 недель до первого введения исследуемого препарата.
- Принимали литий в течение 4 недель после первого введения любого исследуемого препарата.
- 5 • Принимали экспериментальное антитело или биологическую терапию (отличную от анти-ФНО- $\alpha$  агентов, указанных в критериях включения) или проходили любую другую экспериментальную терапию в течение 90 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, какой период дольше) до первого введения исследуемого препарата или в настоящее время включены в другое исследование с применением исследуемого агента или процедуры.
- 10 • Ранее имели историю или симптомы тяжелых, прогрессирующих или неконтролируемых почечных, печеночных, сердечных, сосудистых, легочных, желудочно-кишечных, эндокринных, неврологических, гематологических, ревматологических (за исключением ПсА), психиатрических, мочеполовых или
- 15 • метаболических патологических отклонений.
- Имели нестабильные суицидальные мысли или суицидальное поведение в течение последних 6 месяцев, и исследователь подтвердил наличие риска на основе оценки специалиста в области психического здоровья.

### **Информация об исследуемом препарате**

20 Гуселькумаб для данного исследования поставляли в виде стерильной жидкости для п/к инъекции в одноразовом предварительно заполненном шприце с пассивной защитой иглы UltraSafe PLUS<sup>TM</sup> (PFS-U); препарат не содержит консервантов. Каждый PFS-U одноразового применения содержал 100 мг гуселькумаба в 1 мл раствора. Плацебо поставляли в виде стерильной жидкости для п/к инъекции в PFS-U. Каждый

25 PFS-U одноразового применения содержал 1 мл раствора. Запасы гуселькумаба и плацебо должны были храниться в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C и защищены от воздействия света.

### **Рандомизация и маскировка**

#### **Рандомизация**

30 В данном исследовании использовали центральную рандомизацию. На 0-й неделе субъекты были рандомизированы в соотношении 2 : 1 для приема гуселькумаба и плацебо соответственно на основе графика рандомизации, созданного с помощью компьютера. Рандомизация была сбалансирована на основе метода рандомизации с перестановочными блоками и стратифицирована по исходному применению

небиологических БМАРП (да или нет) и предшествующему воздействию анти-ФНО- $\alpha$  агентов (да или нет). Интерактивная система веб-связи (IWRS) присваивала уникальный код вводимого препарата, который определял назначение вводимого препарата и соответствующий исследуемый препарат для субъекта.

#### 5 Слепой метод

Во время визита на момент включения в исследование субъектам были присвоены рандомизационные номера, которые применяли для инструктирования исследовательского центра относительно выдачи комплектов препаратов каждому субъекту. Коды рандомизации хранились в интерактивной системе веб-ответа (IWRS). Исследователю не были предоставлены коды рандомизации. Для того чтобы исследование оставалось слепым, на контейнере с исследуемым препаратом содержалась многосоставная этикетка, которая содержала соответствующие нормативные требования к клиническим материалам, но не идентифицировала содержащийся в нем исследуемый препарат.

15 Слепой подход к назначению лечения можно было нарушить только в том случае, если знание назначения лечения субъекту могло повлиять на конкретное неотложное лечение.

Сотрудники спонсора, которые не имели доступа к данным на уровне пациентов на 24-й неделе блокировки базы данных для анализа данных и отчетов о клинических исследованиях, были задокументированы до блокировки базы данных. Все сотрудники и субъекты исследовательского центра не должны были знать о назначении лечения до окончательной блокировки базы данных.

#### Способ применения и дозы

25 Все исследуемые агенты (гуселькумаб и плацебо) вводили посредством подкожной (п/к) инъекции. Для этого исследования была выбрана схема введения гуселькумаба 100 мг на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 8 недель (1 р./8 нед.) на основе оценки этой схемы введения дозы в исследовании фазы 2 при ПсА (CNTO1959PSA2001) и фазы 3 при псориазе.

30 В исследовании CNTO1959PSA2001 наблюдалась высокая эффективность и клинически значимое улучшение при этом режиме дозирования по всем важным шкалам ПсА, включая связанные с суставами признаки и симптомы, физическое функционирование, псориаз, энтезит, дактилит и качество жизни у пациентов с активным ПсА и  $\geq 3\%$  BSA, пораженной псориазом. Кроме того, в исследованиях псориаза Фазы 3 при бляшечном псориазе у пациентов с псориазом средней и тяжелой

степени также наблюдалась значительная польза от этого режима дозирования. в исследованиях ПсА фазы 3 была включена дополнительная схема введения дозы (каждые 4 недели; 1 р./4 нед.). Однако не ожидалось, что этот режим дозирования приведет к существенно более высоким уровням эффективности, чем можно было бы достичь при дозировании 1 р./8 нед. во время поддерживающей терапии.

Безопасность этого режима дозирования 1 р./8 нед. установлена в большой программе клинических исследований при псориазе. Кроме того, профиль безопасности в исследованиях Фазы 2 у пациентов с ПсА и РА соответствует профилю, наблюдаемому в программе клинических исследований при псориазе. Результаты программы фазы 3 для ПсА не были доступны во время разработки текущего исследования.

Субъекты в группе приема плацебо получали плацебо на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 8 недель до 20-й недели, переходя в 24-ю неделю на п/к прием гуселькумаба в дозе 100 мг на 24-й неделе, 28-й неделе, а затем каждые 8 недель до 44-й недели. Исследуемый агент должен был вводиться в исследовательском центре медицинским работником на 0-й неделе и 4-й неделе. Начиная с 12-й недели, по усмотрению исследователя и субъекта и после соответствующего и задокументированного обучения, субъекты имели возможность самостоятельно вводить исследуемый агент в исследовательском центре под наблюдением медицинского работника или продолжать получать выполняемые медицинским работником инъекции исследуемого агента. Для ограничения воздействия пандемии COVID-19 в протокол были внесены поправки, позволяющие самостоятельно вводить подкожные инъекции исследуемого препарата за пределами исследовательского центра после 24-й недели в тех случаях, когда посещение центра было невозможным ввиду национальных, региональных или местных ограничений. Поскольку такие условия были актуальными только после 24-й недели, это не могло повлиять на результаты, представленные в данном документе. Все визиты до 24-й недели проводили в соответствующие сроки, первоначально запланированные для исследования (исключения отмечали как серьезные отклонения от протокола).

Следующие ключевые оценки эффективности были проведены для оценки признаков и симптомов ПсА относительно первичных и вторичных конечных показателей исследования.

- **Оценивание суставов.** Каждый из 68 суставов оценивали на наличие болезненности, и каждый из 66 суставов оценивали на наличие опухания (бедро

были исключены, поскольку невозможно было оценить наличие опухания) назначенным независимым экспертом по оценке суставов (ПА), который не участвовал ни в каких других исследованиях, кроме проведения оценки суставов, а также оценки энтезита и дактилита. Сустав мог быть обозначен ПА как «не подлежащий оценке» только в том случае, если было физически невозможно оценить сустав.

- **Оценка боли пациентом.** Субъектов просили оценить средний уровень боли за прошедшую неделю по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (VAS), где левый конец обозначал «отсутствие боли», а правый конец — «самую сильную боль».

- **Общая оценка пациентом активности заболевания (артрит и псориаз).** Субъектов просили оценить, как они себя чувствовали в течение прошлой недели в отношении псориаза и артрита по 100-миллиметровой шкале VAS, где левый конец обозначал «отлично», а правый конец — «плохо».

- **Общая оценка пациентом активности заболевания (артрит).** Субъектов просили оценить, как они себя чувствовали в течение прошлой недели в отношении артрита по 100-миллиметровой шкале VAS, где левый конец обозначал «отлично», а правый конец — «плохо».

- **Общая оценка активности заболевания врачом.** Врача просили оценить артрит пациента по 100-миллиметровой шкале VAS, где левый конец обозначал «отсутствие активности артрита», а правый конец — «чрезвычайно активный артрит».

- **Ответы по определению Американской коллегии ревматологов (ACR).** ACR 20 определяли как улучшение на  $\geq 20\%$  от исходного уровня как по количеству опухших суставов (66 суставов), так и по количеству болезненных суставов (68 суставов), и улучшение на  $\geq 20\%$  относительно исходного уровня в 3 из следующих 5 оценок: оценка боли по VAS пациентом, общая оценка активности болезни (артрит, VAS пациентом и врачом), общая оценка активности болезни врачом (VAS), HAQ-DI и СРБ. ACR 50 и ACR 70 определяли схожим образом, за исключением того, что порог улучшения относительно исходного уровня составляет 50% и 70% соответственно.

- **Опросник оценки состояния здоровья — индекс инвалидизации (HAQ-DI).** Инструмент с 20 вопросами, который оценивал степень сложности выполнения человеком задач в 8 функциональных областях (одевание, вставание, прием пищи,

ходьба, гигиенические процедуры, дотягивание, хватание и повседневная деятельность). Ответы на лечение в каждой функциональной области оценивали от 0 до 3, причем 0 указывает на отсутствие трудностей, а 3 указывает на невозможность выполнения задачи в этой области (т. е. более низкие оценки указывают на лучшее функционирование). Было определено, что при ПсА снижение оценки на 0,35 указывает на клинически значимое улучшение.

- 5
- **С-реактивный белок (СРБ).** Концентрацию СРБ в сыворотке крови, биомаркера общего воспаления, измеряли высокочувствительным способом в центральной лаборатории.
- 10
- **Оценка пациентом активности кожного заболевания.** Субъектов просили оценить, как они себя чувствовали в течение прошлой недели в отношении псориаза по 100-миллиметровой шкале VAS, где левый край обозначал «отлично», а правый конец — «плохо».
- 15
- **Площадь поверхности тела (BSA) при псориазе.** BSA псориаза измеряли на 0-й неделе с помощью метода ладони. Размер площади поверхности тела с псориатическими поражениями оценивали на основе количества ладоней субъекта, где каждая ладонь (от основания запястья до проксимальных межфаланговых суставов, включая большой палец) эквивалентна 1% BSA.
- 20
- **Общая оценка исследователем (IGA).** Посредством IGA документировали оценку псориаза исследователем в данный момент времени. Общие поражения были оценены в отношении индурации, эритемы и шелушения с помощью следующей шкалы: 0 (без признаков), 1 (минимальный), 2 (легкий), 3 (умеренный) и 4 (тяжелый). Оценка IGA при псориазе основана на средних баллах индурации, эритемы и шелушения. Псориаз пациента оценивали как без проявлений (0),
- 25
- минимальный (1), легкий (2), умеренный (3) или тяжелый (4).
- **Индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести (PASI).** Система, применяемая для определения и оценки тяжести псориатических поражений и их ответ на терапию. По системе PASI тело разделено на 4 области: голову, туловище, верхние конечности и нижние конечности. Каждую из этих областей оценивали
- 30
- отдельно по проценту пораженной области, что выражалось в числовом балле в диапазоне от 0 (указывает на отсутствие поражения) до 6 (поражение от 90% до 100%), а также на наличие эритемы, индурации и шелушения, каждое из которых оценивают по шкале от 0 до 4. PASI вычисляют как числовой балл, который может находиться в диапазоне от 0 (отсутствие псориаза) до 72. Ответ PASI 50

определяют как улучшение оценки по шкале PASI  $\geq 50\%$  относительно исходного уровня; PASI 75, PASI 90 и PASI 100 определяют аналогичным образом.

- **Оценка дактилита.** Наличие и тяжесть дактилита оценивали на обеих руках и ногах с помощью системы оценки от 0 до 3 (0 — без дактилита, 1 — легкий дактилит, 2 — умеренный дактилит, а 3 — тяжелый дактилит) для каждой цифры. Результаты суммировали для получения окончательного балла в диапазоне от 0 до 60.
- **Оценка энтезита.** Энтезит оценивали с помощью Лидского индекса энтезопатий (LEI) и индекса энтезопатий Канадского консорциума по исследованию спондилоартрита (SPARCC).
  - LEI, инструмент, специально подтвержденный для пациентов с ПсА, подсчитывает количество болезненных энтезопатий среди следующего: левый и правый латеральный надмыщелок плечевой кости, левый и правый медиальный мыщелок бедренной кости, а также место прикрепления левого и правого ахиллова сухожилия. Индекс LEI находится в диапазоне от 0 до 6.
  - Индекс энтезопатий SPARCC был разработан на основе общей популяции спондилоартритов (т. е. без ограничений ПсА или АС) и оценивает количество болезненных энтезопатий среди следующего: левая и правая надостная мышца, левый и правый медиальный надмыщелок плечевой кости, левый и правый латеральный надмыщелок плечевой кости, левый и правый большой вертел бедренной кости, левый и правый квадрицепсы к надколеннику, левый и правый надколенник к большеберцовой кости, место прикрепления левого и правого ахиллова сухожилия, а также левая и правая подошвенная фасция. Индекс энтезопатий SPARCC находится в диапазоне от 0 до 16.
- **Минимальная активность заболевания.** Критерии MDA ПсА включают 7 показателей оценки результата, применяемых при ПсА. Субъектов классифицируют как достигших MDA, если они соответствуют 5 из 7 показателей эффективности: число болезненных суставов  $\leq 1$ ; число опухших суставов  $\leq 1$ ; активность и индекс степени тяжести псориаза  $\leq 1$ ; оценка боли у субъекта по VAS  $\leq 15$ ; оценка общей активности болезни у субъекта по VAS (артрит и псориаз)  $\leq 20$ ; шкала HAQ-DI  $\leq 0,5$ ; и болезненные точки соединения сухожилий с костью  $\leq 1$ .
- **Оценка активности заболевания псориатического артрита.** PASDAS (диапазон 0–10) рассчитывают с помощью следующих переменных: общая VAS участника (артрит и псориаз, до 0–100), общая VAS врача (диапазон 0–100), количество

опухших суставов (0–66), количество болезненных суставов (0–68), уровень СРБ (мг/л), энтезит (измеряется по LEI), количество дактилита (с помощью 2 разных подсчетов: [1] оценка каждой цифры от 0–3 и перекодировка в 0–1, где любой балл > 0 равен 1, и [2] оценка каждой цифры в отношении болезненности 0–1), и, наконец, шкала PCS опросника состояния здоровья SF 36.

- 5

• **Совокупный индекс Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита.** GRACE представляет собой совокупный индекс Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA), полученный как индекс  $GRACE = (1 - AMDF) \times 10$ , где AMDF представляет собой

10 среднее арифметическое функции желательности. AMDF рассчитывают путем преобразования следующих переменных с помощью заданных алгоритмов и выражения общего балла в качестве среднего значения с диапазоном баллов 0–1, где 1 указывает лучшее состояние, чем 0: количество болезненных суставов (0–68), количество опухших суставов (0–66), оценка HAQ-DI (0–3), общая оценка

15 активности заболевания субъектом (артрит и псориаз, 0–100 по VAS), оценка активности кожных заболеваний субъектом (0–100 по VAS), общая оценка активности заболевания субъектом (артрит, 0–100 по VAS), оценка PASI (0–72) и индекс качества жизни при псориатическом артрите (PsAQOL).
- 20

• **Индекс активности заболевания 28.** CRP DAS28 представляет собой статистически полученный индекс, объединяющий болезненные суставы (28 суставов), опухшие суставы (28 суставов), CRP и общую оценку активности

25 заболевания (GH) субъектом. Набор из 28 суставов основан на оценке плечевых, локтевых, запястных, пястно-фаланговых (MCP) 1, MCP2, MCP3, MCP4, MCP5, проксимальных межфаланговых (PIP1), PIP2, PIP3, PIP4, PIP5 суставов как верхней

30 правой конечности, так и верхней левой конечности, а также коленные суставы нижней правой и нижней левой конечностей.
- **Индекс активности заболевания при псориатическом артрите.** Оценку DAPSA рассчитывают как сумму следующих компонентов: количество болезненных суставов (0–68), количество опухших суставов (0–66), уровень СРБ (мг/дл), оценка

35 боли субъектом (0–10 по VAS), общая оценка активности заболевания субъектом (артрит, 0–10 по VAS).
- **Модифицированные критерии эффективности лечения псориатического артрита.** Субъект считается эффективно прошедшим лечение, если у него наблюдается улучшение по меньшей мере по 2 из следующих критериев, включая

по меньшей мере 1 из критериев оценки сустава, без ухудшения других критериев: уменьшение количества опухших суставов на  $\geq 30\%$  (66 суставов); уменьшение количества болезненных суставов на  $\geq 30\%$  (68 суставов); улучшение общей оценки заболевания (артрита) субъектом по VAS на  $\geq 20\%$ ; и улучшение общей оценки заболевания врачом на  $\geq 20\%$  по VAS.

- **Модифицированный совокупный индекс активности псориаза. mCPDAI** оценивает 4 домена (суставы, кожа, энтезы и дактилит). Баллы mCPDAI рассчитывают с помощью следующих оценок: суставы (количество 66 набухших и 68 болезненных суставов), HAQ-DI, PASI, дактилит и энтезит. Внутри каждого домена балл (диапазон 0–3) присваивают в соответствии с заданными пороговыми значениями. Затем баллы по каждому домену суммируют, чтобы получить окончательный диапазон баллов от 0 (отсутствие) до 12 (тяжелая степень).

- **Батский показатель активности заболевания при анкилозирующем спондилите.** Опросник для самооценки субъектом, первоначально разработанный для лечения анкилозирующего спондилита, состоит из 6 вопросов, касающихся 5 основных симптомов этого заболевания. Только субъекты со спондилитом с периферическим артритом в качестве первичной артритической презентации ПсА (по оценке исследователя) заполнили BASDAI с помощью 6 10-бальных измерений по шкале VAS, чтобы указать степень их симптомов за последнюю неделю по следующим критериям: утомляемость, боль в позвоночнике, боль в суставах, энтезит, качественная утренняя скованность, количественная утренняя скованность. Более высокие баллы указывают на большую тяжесть заболевания, а снижение баллов на 50% или 2 балла считаются клинически значимыми.

- **Краткий опросник для оценки состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36).** Состояние здоровья и качество жизни оценивали с помощью многодоменного документа, содержащего 36 пунктов, который участники исследования заполняли самостоятельно. Он включал 8 подшкал, которые охватывали широкий диапазон функционирования: физическое функционирование, физическое ролевое функционирование, телесную боль, общее психическое здоровье (психологический стресс и благополучие), эмоциональное ролевое функционирование, социальное функционирование, жизнеспособность (энергия и усталость) и общее состояние здоровья. в результате оценки получают сводные данные по физическому компоненту (PCS), сводные данные по психическому компоненту (MCS) и баллы

по подшкалам. Более высокие баллы представляли собой лучшие результаты, причем увеличение на 5 баллов считалось клинически значимым.

- **Функциональная оценка терапии хронического заболевания (FACIT) по показателю утомляемости.** Опросник FACIT по показателю утомляемости состоит из 13 вопросов, которые оценивают уровень утомляемости и усталости субъекта за последние 7 дней. Каждый вопрос оценивали по 5-балльной шкале (0 = никогда; 1 = немного; 2 = в некоторой степени; 3 = довольно сильно; 4 = очень сильно). Баллы находятся в диапазоне от 0 до 52, причем более низкие баллы отражают более сильную утомляемость. в ревматологии изменение на 4 балла считается значимым, и его применяют в популяции ПсА.

### Биомаркеры

Образцы сыворотки и кала для анализа фармакодинамических биомаркеров были собраны у всех субъектов. Образцы будут использовать для лучшего понимания биологии ПсА для обеспечения биологической оценки ответа пациентов на лечение гуселькумабом, для анализа различий между теми, кто отвечает на лечение, и теми, кто не отвечает на него, и определения того, можно ли применять маркеры для классификации пациентов в качестве потенциальных лиц, отвечающих на лечение, до самого лечения.

Кроме того, образцы будут применять для анализа белков, связанных с воспалением и спондилоартропатией. Маркеры, относящиеся к биологии ПсА, включая (без ограничений) Th17, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22 и ИЛ-23, пути метаболизма и гомеостаза костной ткани. Рибонуклеиновую кислоту из образцов цельной крови будут использовать для анализа экспрессии генов для определения молекулярного профиля ПсА и оценки изменений в экспрессии гена после лечения гуселькумабом.

### Сводка демографических данных на момент включения в исследование

Сводная информация о демографических характеристиках на момент включения в исследование представлена в таблице 1. Доля субъектов мужского пола была выше в группе приема плацебо (54,2%, n = 52), чем в группе приема гуселькумаба (45,5%, n = 86). Средний (SD) вес среди субъектов в группе приема плацебо (91,7 кг [22,58 кг]) также был выше, чем в группе приема гуселькумаба (83,6 кг [17,40 кг]), что соответствует более высокой доле лиц мужского пола в этой группе. Исходные характеристики в группах приема плацебо и гуселькумаба были сбалансированы по возрасту (среднее [SD] = 49,1 [12,14] года и 49,1 [12,31] года соответственно) и ИМТ (среднее значение [SD] = 30,7 [7,12] кг/м<sup>2</sup> и 29,0 [5,86] кг/м<sup>2</sup> соответственно). в группе

приема гуселькумаба была более высокая доля пожилых субъектов (в возрасте  $\geq 65$  лет), чем в группе приема плацебо (10,6%,  $n = 20$  по сравнению с 7,3%,  $n = 7$ ). Субъекты обеих исследуемых групп чаще всего страдали ожирением, причем доля субъектов с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> на момент включения в исследование составляла 45,3% ( $n = 43$ ) и 39,2% ( $n = 74$ ) для групп приема плацебо и гуселькумаба соответственно.

**Таблица 1. Сводка демографических данных на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Выборка для анализа:			
Полная выборка для анализа 1	96	189	285
Возраст (лет)			
N	96	189	285
Среднее (СО)	49,1 (12,14)	49,1 (12,31)	49,1 (12,23)
Медиана	50,0	50,0	50,0
Диапазон	(23; 72)	(23; 79)	(23; 79)
Интервал IQ	(40,0; 59,0)	(40,0; 59,0)	(40,0; 59,0)
< 65	89 (92,7%)	169 (89,4%)	258 (90,5%)
$\geq 65$	7 (7,3%)	20 (10,6%)	27 (9,5%)
Пол			
N	96	189	285
Мужчины	52 (54,2%)	86 (45,5%)	138 (48,4%)
Женщины	44 (45,8%)	103 (54,5%)	147 (51,6%)
Масса (%)			
N	96	189	285
Среднее (СО)	91,7 (22,58)	83,6 (17,40)	86,3 (19,64)
Медиана	90,3	84,3	86,3

**Таблица 1. Сводка демографических данных на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Диапазон	(50; 182)	(45; 129)	(45; 182)
Интервал IQ	(74,6; 102,2)	(70,0; 96,0)	(73,2; 98,5)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )			
N	95	189	284
Среднее (СО)	30,7 (7,12)	29,0 (5,86)	29,5 (6,35)
Медиана	29,0	28,5	28,9
Диапазон	(19; 55)	(16; 48)	(16; 55)
Интервал IQ	(25,9; 34,1)	(24,8; 32,3)	(25,0; 32,9)
Норма (< 25)	18 (18,9%)	53 (28,0%)	71 (25,0%)
Избыточный вес (≥ 25 и < 30)	34 (35,8%)	62 (32,8%)	96 (33,8%)
Ожирение (≥ 30)	43 (45,3%)	74 (39,2%)	117 (41,2%)

Обозначения: IQ = межквартильный интервал

### **Сводная информация о характеристиках псориатического артрита на момент включения в исследование**

Частота заболеваемости различными подтипами псориатического артрита была сбалансированной в обеих группах. Наиболее часто сообщалось о подтипах полиартикулярного артрита без ревматоидных узелков (41,7%, [n = 40] и 39,4%, [n = 74]) и асимметричного периферического артрита (37,5% [n = 36] и 35,1% [n = 66]) в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно. На момент включения в исследование субъекты в группах приема плацебо и гуселькумаба имели диагноз ПсА в среднем (SD) 8,7 (7,20) и 8,3 (7,77) года соответственно. За исключением 1 субъекта в группе приема гуселькумаба, все субъекты, рандомизированные в исследовании, ранее не проходили совместных процедур.

Характеристики заболевания ПсА для компонентов ACR на момент включения в исследование приведены в таблице 2. Среднее (SD) количество опухших

и болезненных суставов было выше в группе приема гуселькумаба (10,2 [6,75] и 21,0 [13,21] соответственно), чем в группе приема плацебо (9,0 [5,69] и 18,2 [10,68] соответственно). По шкале от 0 до 10 средние баллы (SD) по шкале VAS для оценки боли пациентами в группах приема плацебо и гуселькумаба составили 6,03 (1,813) и 6,46 (1,873) соответственно. Что касается активности заболевания, оцененной по шкале от 1 до 10, средние (CO) баллы по шкале VAS в отношении общей оценки врачами составили 6,42 (1,743) и 6,87 (1,511) в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно. Средние баллы (SD) по шкале VAS в отношении общей оценки пациентами составили 6,22 (1,739) и 6,52 (1,749) в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно. Средние (SD) баллы по HAQ-DI в группах приема плацебо и гуселькумаба составили 1,2227 (0,59747) и 1,3305 (0,60157) соответственно. Средние (SD) уровни СРБ для групп приема плацебо и гуселькумаба составили 1,154 мг/дл (2,5358 мг/дл) и 1,225 мг/дл (1,9583 мг/дл) соответственно.

**Таблица 2. Сводные данные по характеристикам заболевания псориатическим артритом для компонентов ACR на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Выборка для анализа:			
Полная выборка для анализа 1	96	189	285
Число опухших суставов (0–66)			
N	96	189	285
Среднее (CO)	9,0 (5,69)	10,2 (6,75)	9,8 (6,43)
Медиана	8,0	8,0	8,0
Диапазон	(3; 38)	(3; 39)	(3; 39)
Интервал IQ	(5,0; 11,0)	(6,0; 13,0)	(6,0; 12,0)

Число болезненных суставов  
(0–68)

**Таблица 2. Сводные данные по характеристикам заболевания псориатическим артритом для компонентов ACR на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		
	Плацебо	1 р./8 нед.	Всего
N	96	189	285
Среднее (СО)	18,2 (10,68)	21,0 (13,21)	20,1 (12,47)
Медиана	16,0	18,0	17,0
Диапазон	(4; 58)	(3; 68)	(3; 68)
Интервал IQ	(11,0; 23,5)	(12,0; 26,0)	(11,0; 25,0)
Оценка боли пациентом (VAS; 0–10 см)			
N	96	189	285
Среднее (СО)	6,03 (1,813)	6,46 (1,873)	6,32 (1,861)
Медиана	6,10	6,60	6,50
Диапазон	(0,7; 9,1)	(1,0; 10,0)	(0,7; 10,0)
Интервал IQ	(4,80; 7,35)	(5,30; 7,90)	(5,00; 7,70)
Общая оценка пациентом активности заболевания (артрит, VAS; 0–10 см)			
N	96	189	285
Среднее (СО)	6,22 (1,739)	6,52 (1,749)	6,42 (1,748)
Медиана	6,30	6,70	6,60
Диапазон	(1,0; 9,1)	(2,3; 10,0)	(1,0; 10,0)
Интервал IQ	(5,10; 7,60)	(5,20; 7,70)	(5,20; 7,70)
общая оценка активности заболевания врачом (VAS; 0–10 см)			
N	96	189	285

**Таблица 2. Сводные данные по характеристикам заболевания псориазическим артритом для компонентов ACR на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		
	Плацебо	1 р./8 нед.	Всего
Среднее (СО)	6,42 (1,743)	6,87 (1,511)	6,72 (1,604)
Медиана	6,55	7,00	6,90
Диапазон	(0,6; 9,2)	(3,1; 9,8)	(0,6; 9,8)
Интервал IQ	(5,20; 7,85)	(6,00; 8,00)	(5,70; 8,00)
<b>Индекс инвалидизации HAQ</b>			
(0–3)			
N	96	188	284
Среднее (СО)	1,2227 (0,59747)	1,3305 (0,60157)	1,2940 (0,60131)
Медиана	1,2500	1,3750	1,2500
Диапазон	(0,000; 3,000)	(0,000; 2,750)	(0,000; 3,000)
Интервал IQ	(0,8750; 1,6875)	(0,8750; 1,8125)	(0,8750; 1,7500)
<b>СРБ (мг/дл)</b>			
N	96	188	284
Среднее (СО)	1,154 (2,5358)	1,225 (1,9583)	1,201 (2,1665)
Медиана	0,366	0,498	0,415
Диапазон	(0,03; 15,70)	(0,01; 11,40)	(0,01; 15,70)
Интервал IQ	(0,146; 1,004)	(0,162; 1,235)	(0,149; 1,155)

Обозначения: ACR — IQ — межквартильный интервал, IQ — межквартильный интервал

Сводная информация о характеристиках заболевания ПсА на момент включения в исследование для признаков и симптомов, отличных от компонентов ACR, представлена в таблице 3. Средние (SD) уровни СРБ DAS28, наблюдаемые в группах приема плацебо и гуселькумаба, составляли 4,57 (0,770) и 4,90 (1,002) соответственно. При количестве 28, а не 66/68 суставов, среднее (SD) количество опухших и болезненных суставов было выше в группе приема гуселькумаба (5,9 [4,05] и 10,6 [6,46] соответственно), чем в группе приема плацебо (4,7 [3,16] и 8,6 [5,34]

соответственно). По данным LEI 66,7% (n = 64) субъектов в группе приема плацебо и 67,4% (n = 126) в группе приема гуселькумаба страдали энтезитом, средний балл (SD) составил 2,7 (1,45) и 2,9 (1,53) соответственно по шкале энтезопатий LEI (в диапазоне от 1 до 6). На основе индекса энтезопатий SPARCC 76,0% (n = 73) субъектов в группе приема плацебо и 70,6% (n = 132) субъектов в группе приема гуселькумаба страдали энтезитом, средний балл (SD) 5,1 (3,31) и 5,5 (3,80) соответственно по индексу энтезопатий SPARCC (в диапазоне от 1 до 16). О дактилите сообщили 37,5% (n = 36) и 35,8% (n = 67) субъектов групп приема плацебо и гуселькумаба соответственно. По шкале от 1 до 60 субъекты групп приема плацебо и гуселькумаба набрали средний балл (SD) 7,4 (8,31) и 6,7 (6,47) соответственно.

**Таблица 3. Сводная информация о характеристиках заболевании псориатическим артритом для измерения признаков и симптомов, отличных от компонентов ACR на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Выборка для анализа:			
Полная выборка для анализа 1	96	189	285
<b>DAS28 (СРБ)</b>			
N	96	188	284
Среднее (СО)	4,57 (0,770)	4,90 (1,002)	4,79 (0,942)
Медиана	4,65	4,81	4,70
Диапазон	(2,1; 6,6)	(2,0; 7,4)	(2,0; 7,4)
Интервал IQ	(4,10; 5,07)	(4,30; 5,53)	(4,22; 5,37)
<b>Число опухших суставов (0–28)</b>			
N	96	189	285
Среднее (СО)	4,7 (3,16)	5,9 (4,05)	5,5 (3,81)
Медиана	4,0	5,0	5,0
Диапазон	(0; 17)	(0; 20)	(0; 20)
Интервал IQ	(2,5; 6,0)	(3,0; 8,0)	(3,0; 7,0)
<b>Число болезненных суставов (0–28)</b>			
N	96	189	285
Среднее (СО)	8,6 (5,34)	10,6 (6,46)	9,9 (6,17)
Медиана	7,0	9,0	9,0
Диапазон	(1; 27)	(0; 28)	(0; 28)
Интервал IQ	(4,0; 12,0)	(6,0; 14,0)	(5,0; 13,0)

**Таблица 3. Сводная информация о характеристиках заболевания псориатическим артритом для измерения признаков и симптомов, отличных от компонентов ACR на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.	Всего
<b>Энтезит (на основе LEI)</b>			
N	96	187	283
Субъекты с энтезитом на исходном уровне	64 (66,7%)	126 (67,4%)	190 (67,1%)
<b>Балл по индексу энтезопатий (на основе LEI) (1–6)</b>			
N	64	126	190
Среднее (СО)	2,7 (1,45)	2,9 (1,53)	2,8 (1,50)
Медиана	2,0	3,0	2,0
Диапазон	(1; 6)	(1; 6)	(1; 6)
Интервал IQ	(1,5; 4,0)	(2,0; 4,0)	(2,0; 4,0)
<b>Энтезит (на основе индекса энтезопатий SPARCC)</b>			
N	96	187	283
Субъекты с энтезитом (индекс энтезопатий SPARCC > 0)	73 (76,0%)	132 (70,6%)	205 (72,4%)

**Таблица 3. Сводная информация о характеристиках заболевания псориатическим артритом для измерения признаков и симптомов, отличных от компонентов ACR на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Балл по индексу энтезопатий (на основе индекса энтезопатий SPARCC) (1–16)			
N	73	132	205
Среднее (СО)	5,1 (3,31)	5,5 (3,80)	5,4 (3,63)
Медиана	4,0	4,5	4,0
Диапазон	(1; 16)	(1; 16)	(1; 16)
Интервал IQ	(3,0; 7,0)	(2,0; 8,0)	(3,0; 8,0)

**Таблица 3. Сводная информация о характеристиках заболевания псориатическим артритом для измерения признаков и симптомов, отличных от компонентов ACR на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Дактилит			
N	96	187	283
Субъекты с дактилитом	36 (37,5%)	67 (35,8%)	103 (36,4%)
Индекс дактилита (1-60)			
N	36	67	103
Среднее (СО)	7,4 (8,31)	6,7 (6,47)	6,9 (7,13)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Диапазон	(1; 42)	(1; 32)	(1; 42)
Интервал IQ	(2,0; 10,0)	(3,0; 8,0)	(2,0; 8,0)

Обозначения: ПсА — псориатический артрит, IQ — межквартильный интервал, LEI — Лидский индекс энтезопатий, DAS28 — индекс активности заболевания, балл 28 с использованием СРБ, СРБ — С-реактивный белок, SPARCC — Канадский консорциум по исследованию спондилоартрита, PASDAS — заболевание псориатическим артритом А

**Сводная информация о характеристиках псориаза на момент включения в исследование**

Сводная информация о характеристиках заболевания псориазом на момент включения в исследование представлена в таблице 4. в общей сложности 61 (63,5%) субъект группы приема плацебо и 120 (63,4%) субъектов группы приема гуселькумаба сообщили о псориатическом заболевании кожи на момент включения в исследование. Среди этих субъектов псориаз волосистой части головы (78,7% [n = 48] и 82,5% [n = 99] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно) и псориаз ногтей (78,7% [n = 48] и 79,2% [n = 95] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно) были

наиболее часто встречающимися типами псориаза на исходном уровне. Поражение рук и/или ног было зарегистрировано у 21,3% (n = 13) и 23,3% (n = 28) субъектов групп плацебо и гуселькумаба соответственно. На исходном уровне степень псориаза (в пересчете на BSA) чаще всего составляла < 3% (34,4%, n = 33) и ≥ 3% и < 10% (27,1%, n = 26) в группе приема плацебо и ≥ 20% (31,7%, n = 60) и ≥ 3% и < 10% (29,1%, n = 55) в группе приема гуселькумаба. Баллы по PASI чаще всего составляли < 12 как в группах приема плацебо (67,7%, n = 65), так и в группах приема гуселькумаба (63,3%, n = 119); средние баллы (SD) по PASI составили 9,2 (9,41) в группе приема плацебо и 11,7 (11,87) в группе приема гуселькумаба. Доля субъектов с баллом по IGA ≥ 2 составила 69,8% (n = 67) и 78,8% (n = 149) в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно. Общая оценка артрита и псориаза у пациентов на основе среднего значения (SD) баллов по VAS в группах приема плацебо и гуселькумаба составила 6,4 (1,75) и 6,8 (1,80) соответственно. Средние баллы (SD) по VAS по оценке пациентами активности кожного заболевания в группах приема плацебо и гуселькумаба составили 5,6 (2,40) и 6,3 (2,35) соответственно. Средние (SD) баллы по DLQI на исходном уровне в группах приема плацебо и гуселькумаба составили 12,4 (7,34) и 13,5 (6,80) соответственно, причем среди субъектов обеих групп отмечалось очень большое и чрезвычайно большое влияние псориаза на качество жизни (58,3% n = 56] и 63,6% [n = 119] соответственно.

**Таблица 4. Сводная информация о характеристиках заболевания псориазом на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Выборка для анализа:			
Полная выборка для анализа 1	96	189	285
Состояние псориаза			
N	61	120	181
Псориаз волосистой части головы	48 (78,7%)	99 (82,5%)	147 (81,2%)
Псориаз ногтей	48 (78,7%)	95 (79,2%)	143 (79,0%)
Псориаз рук и/или ног	13 (21,3%)	28 (23,3%)	41 (22,7%)
Псориазическая BSA (%)			
N	96	189	285
Среднее (СО)	13,4 (17,72)	17,9 (21,47)	16,4 (20,37)
Медиана	6,0	9,0	8,0
Диапазон	(0; 88)	(0; 90)	(0; 90)
Интервал IQ	(1,5; 18,5)	(3,0; 25,0)	(2,0; 22,0)
< 3%	33 (34,4%)	42 (22,2%)	75 (26,3%)
≥ 3% и < 10%	26 (27,1%)	55 (29,1%)	81 (28,4%)
≥ 10% и < 20%	14 (14,6%)	32 (16,9%)	46 (16,1%)
≥ 20%	23 (24,0%)	60 (31,7%)	83 (29,1%)
Индекс PASI (0–72)			
N	96	188	284
Среднее (СО)	9,2 (9,41)	11,7 (11,87)	10,9 (11,15)
Медиана	6,3	8,2	8,0
Диапазон	(0; 35)	(0; 57)	(0; 57)

**Таблица 4. Сводная информация о характеристиках заболевания псориазом на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Интервал IQ	(1,4; 15,2)	(3,1; 15,5)	(2,4; 15,4)
< 12	65 (67,7%)	119 (63,3%)	184 (64,8%)
≥ 12 и < 20	19 (19,8%)	33 (17,6%)	52 (18,3%)
≥ 20	12 (12,5%)	36 (19,1%)	48 (16,9%)
<b>Балл IGA</b>			
N	96	189	285
Устранение (0)	7 (7,3%)	12 (6,3%)	19 (6,7%)
Сведение к минимуму			
(1)	22 (22,9%)	28 (14,8%)	50 (17,5%)
Легкое (2)	30 (31,3%)	70 (37,0%)	100 (35,1%)
Умеренное (3)	34 (35,4%)	67 (35,4%)	101 (35,4%)
Тяжелое (4)	3 (3,1%)	12 (6,3%)	15 (5,3%)
< 2	29 (30,2%)	40 (21,2%)	69 (24,2%)
≥ 2	67 (69,8%)	149 (78,8%)	216 (75,8%)
<b>Общая оценка пациентом активности заболевания (артрит и псориаз, VAS; 0–10 см)</b>			
N	96	188	284
Среднее (СО)	6,4 (1,75)	6,8 (1,80)	6,7 (1,79)
Медиана	6,5	7,1	6,8
Диапазон	(2; 10)	(2; 10)	(2; 10)
Интервал IQ	(5,2; 7,8)	(5,7; 8,0)	(5,6; 8,0)

**Таблица 4. Сводная информация о характеристиках заболевания псориазом на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Оценка пациентом активности кожных заболеваний (кожа, VAS; 0–10 см)			
N	96	188	284
Среднее (СО)	5,6 (2,40)	6,3 (2,35)	6,1 (2,39)
Медиана	6,1	6,7	6,4
Диапазон	(0; 9)	(0; 10)	(0; 10)
Интервал IQ	(3,8; 7,5)	(5,0; 8,2)	(4,7; 8,1)

**Таблица 4. Сводная информация о характеристиках заболевания псориазом на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Индекс DLQI (0–30)			
N	96	187	283
Среднее (СО)	12,4 (7,34)	13,5 (6,80)	13,1 (7,00)
Медиана	12,0	13,0	13,0
Диапазон	(0; 30)	(0; 29)	(0; 30)
Интервал IQ	(6,5; 16,0)	(9,0; 18,0)	(8,0; 18,0)
0–1 (отсутствие воздействия)	5 (5,2%)	8 (4,3%)	13 (4,6%)
2–5 (небольшое воздействие)	13 (13,5%)	15 (8,0%)	28 (9,9%)
6–10 (умеренное воздействие)	22 (22,9%)	45 (24,1%)	67 (23,7%)
11–20 (очень сильное воздействие)	42 (43,8%)	87 (46,5%)	129 (45,6%)
21–30 (чрезвычайно сильное воздействие)	14 (14,6%)	32 (17,1%)	46 (16,3%)

Обозначения: IQ — межквартильный интервал, DLQI — индекс качества жизни при заболеваниях кожи, PASI — индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести, VAS — визуальная аналоговая шкала

#### **Предшествующие и сопутствующие лекарственные средства / виды терапии**

Сводная информация о препаратах, ранее полученных субъектами (зарегистрировано на момент включения в исследование), представлена в таблице 5. Типы предшествующей терапии и препаратов, получаемых субъектами обеих исследовательских групп (зарегистрировано на момент включения в исследование), были схожими. Адалимумаб (33,3% [n = 32] и 30,2% [n = 57]) и диклофенак (29,2% [n = 28] и 22,2% [n = 42]) представляли собой наиболее часто применяемые лекарственные препараты, связанные с ПсА, в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно. Фолиевую кислоту наиболее часто получали перед приемом

лекарственного препарата, который не был связан с ПсА или псориазом (41,7% [n = 40] и 32,3% [n = 61], в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно).

**Таблица 5. Сводная информация о предыдущих лекарственных средствах и типах терапии, полученных  $\geq 2\%$  субъектов. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Выборка для анализа:			
Полная выборка для анализа 1	96	189	285
<b>Лекарственные препараты, связанные с псориатическим артритом, отличные от метотрексата</b>			
Ацеклофенак	6 (6,3%)	12 (6,3%)	18 (6,3%)
Адалимумаб	32 (33,3%)	57 (30,2%)	89 (31,2%)
Аркоксия	4 (4,2%)	10 (5,3%)	14 (4,9%)
Бетаметазон	15 (15,6%)	12 (6,3%)	27 (9,5%)
Целекоксиб	3 (3,1%)	7 (3,7%)	10 (3,5%)
Цертолизумаб пегол	1 (1,0%)	7 (3,7%)	8 (2,8%)
Дексаметазон	6 (6,3%)	5 (2,6%)	11 (3,9%)
Диклофенак	28 (29,2%)	42 (22,2%)	70 (24,6%)
Этанерцепт	16 (16,7%)	36 (19,0%)	52 (18,2%)
Эторикоксиб	10 (10,4%)	9 (4,8%)	19 (6,7%)
Фолиевая кислота	6 (6,3%)	28 (14,8%)	34 (11,9%)
Голимумаб	15 (15,6%)	22 (11,6%)	37 (13,0%)
Гидрокортизон	2 (2,1%)	0	2 (0,7%)
Гидроксихлорохин	1 (1,0%)	5 (2,6%)	6 (2,1%)
Ибупрофен	6 (6,3%)	13 (6,9%)	19 (6,7%)
Индометацин	4 (4,2%)	2 (1,1%)	6 (2,1%)
Инflixимаб	7 (7,3%)	17 (9,0%)	24 (8,4%)
Лефлуномид	21 (21,9%)	38 (20,1%)	59 (20,7%)
Мелоксикам	25 (26,0%)	35 (18,5%)	60 (21,1%)

**Таблица 5. Сводная информация о предыдущих лекарственных средствах и типах терапии, полученных  $\geq 2\%$  субъектов. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Метилпреднизолон	23 (24,0%)	34 (18,0%)	57 (20,0%)
Напроксен	8 (8,3%)	13 (6,9%)	21 (7,4%)
Нимесулид	9 (9,4%)	23 (12,2%)	32 (11,2%)
Другие препараты при заболеваниях опорно- двигательного аппарата	1 (1,0%)	0	1 (0,4%)
Парацетамол	2 (2,1%)	4 (2,1%)	6 (2,1%)
Преднизолон	12 (12,5%)	20 (10,6%)	32 (11,2%)
Преднизон	4 (4,2%)	7 (3,7%)	11 (3,9%)
Ремоксикам	2 (2,1%)	2 (1,1%)	4 (1,4%)
Скудекса	2 (2,1%)	0	2 (0,7%)
Сульфасалазин	18 (18,8%)	25 (13,2%)	43 (15,1%)
Трамадол	3 (3,1%)	1 (0,5%)	4 (1,4%)
Триамцинолон	2 (2,1%)	1 (0,5%)	3 (1,1%)
Триамцинолона гексацетонид	0	1 (0,5%)	1 (0,4%)
<b>Лекарственные препараты, связанные с псориазом, отличные от метотрексата</b>			
Все другие терапевтические препараты	5 (5,2%)	5 (2,6%)	10 (3,5%)
Бетаметазон	4 (4,2%)	1 (0,5%)	5 (1,8%)
Клобетазол	2 (2,1%)	0	2 (0,7%)

**Таблица 5. Сводная информация о предыдущих лекарственных средствах и типах терапии, полученных  $\geq 2\%$  субъектов. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Дайвобет [дипропионат бетаметазона; кальципотр иол]	2 (2,1%)	3 (1,6%)	5 (1,8%)
Момегален	2 (2,1%)	0	2 (0,7%)
Салициловая кислота	2 (2,1%)	3 (1,6%)	5 (1,8%)
<b>Лекарственные препараты, связанные с псориатическим артритом и псориазом, отличные от метотрексата</b>			
Адалимумаб	16 (16,7%)	33 (17,5%)	49 (17,2%)
Цертолизумаб пегол	4 (4,2%)	1 (0,5%)	5 (1,8%)
Циклоспорин	2 (2,1%)	3 (1,6%)	5 (1,8%)
Этанерцепт	4 (4,2%)	15 (7,9%)	19 (6,7%)
Голимумаб	5 (5,2%)	11 (5,8%)	16 (5,6%)
Инфликсимаб	6 (6,3%)	11 (5,8%)	17 (6,0%)
Метилпреднизолон	2 (2,1%)	3 (1,6%)	5 (1,8%)
Нимесулид	3 (3,1%)	4 (2,1%)	7 (2,5%)
<b>Не связанные с псориатическим артритом или псориазом</b>			
Ацетилсалициловая кислота	2 (2,1%)	4 (2,1%)	6 (2,1%)
Фолиевая кислота	1 (1,0%)	4 (2,1%)	5 (1,8%)
Аторвастатин	1 (1,0%)	5 (2,6%)	6 (2,1%)
Бисопролол	4 (4,2%)	12 (6,3%)	16 (5,6%)

**Таблица 5. Сводная информация о предыдущих лекарственных средствах и типах терапии, полученных  $\geq 2\%$  субъектов. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Кандесартан	2 (2,1%)	3 (1,6%)	5 (1,8%)
Циталопрам	2 (2,1%)	0	2 (0,7%)
Декристал	2 (2,1%)	3 (1,6%)	5 (1,8%)
Эналаприл	2 (2,1%)	2 (1,1%)	4 (1,4%)
Фолиевая кислота	40 (41,7%)	61 (32,3%)	101 (35,4%)
Индапамид	3 (3,1%)	2 (1,1%)	5 (1,8%)
Изониазид	10 (10,4%)	10 (5,3%)	20 (7,0%)
Лизиноприл	1 (1,0%)	4 (2,1%)	5 (1,8%)
Лозартан	2 (2,1%)	7 (3,7%)	9 (3,2%)
Метформин	4 (4,2%)	14 (7,4%)	18 (6,3%)
Омепразол	2 (2,1%)	8 (4,2%)	10 (3,5%)
Омепразол	10 (10,4%)	19 (10,1%)	29 (10,2%)
Пантопразол	3 (3,1%)	1 (0,5%)	4 (1,4%)
Пантопразол	2 (2,1%)	7 (3,7%)	9 (3,2%)
Парацетамол	2 (2,1%)	2 (1,1%)	4 (1,4%)
Периндоприл	4 (4,2%)	5 (2,6%)	9 (3,2%)
Полокард	2 (2,1%)	1 (0,5%)	3 (1,1%)
Розувастатин	0	6 (3,2%)	6 (2,1%)

Обозначения: ПсА — псориатический артрит

Сводная информация о предшествующем лечении небиологическими препаратами, БМАРП, иммунодепрессантами, стероидами, НПВС или апремиластом, полученными субъектами на момент включения в исследование, представлена в таблице 6.

Большинство субъектов групп приема плацебо и гуселькумаба ранее принимали небиологические БМАРП, иммунодепрессанты или апреиласт (94,8% [n = 91] и 93,7% [n = 177] соответственно). Все субъекты в обеих группах также сообщали о применении предшествующего лекарственного анти-ФНО- $\alpha$  препарата, причем большинство

получали 1 предшествующий лекарственный анти-ФНО- $\alpha$  препарат (88,5% [n = 85] и 88,4 [n = 167] в группах приема плацебо и гуселькумаб соответственно). Метотрексат был наиболее часто принимаемым БМАРП: его получали 91,7% (n = 88) и 90,5% (n = 171) субъектов групп приема плацебо и гуселькумаба соответственно. Только 5 небольшая часть субъектов (< 6%) в обеих группах сообщали о предшествующей терапии иммунодепрессантами или терапии апремиластом.

**Таблица 6. Сводная информация о предшествующем лечении  
небиологическими БМАРП, иммунодепрессантами, системными  
кортикостероидами, НПВС или апремиластом. Полная выборка  
для анализа**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Выборка для анализа:			
Полная выборка для анализа 1	96	189	285
Субъекты, получавшие любой предшествующий лекарственный препарат/терапию от ПсА	96 (100,0%)	189 (100,0%)	285 (100,0%)
Субъекты, ранее проходившие лечение небиологическими БМАРП, иммунодепрессантами или апремиластом.	91 (94,8%)	177 (93,7%)	268 (94,0%)
1 препарат	53 (55,2%)	112 (59,3%)	165 (57,9%)
2 препарата	26 (27,1%)	46 (24,3%)	72 (25,3%)
≥ 3 препаратов	12 (12,5%)	19 (10,1%)	31 (10,9%)
Субъекты, принимавшие БМАРП	91 (94,8%)	177 (93,7%)	268 (94,0%)
1 БМАРП	55 (57,3%)	117 (61,9%)	172 (60,4%)
2 БМАРП	27 (28,1%)	43 (22,8%)	70 (24,6%)
≥ 3 БМАРП	9 (9,4%)	17 (9,0%)	26 (9,1%)
Гидроксихлорохин	1 (1,0%)	6 (3,2%)	7 (2,5%)
Лефлуномид	21 (21,9%)	40 (21,2%)	61 (21,4%)

**Таблица 6. Сводная информация о предшествующем лечении небиологическими БМАРП, иммунодепрессантами, системными кортикостероидами, НПВС или апремиластом. Полная выборка для анализа**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба	
		1 р./8 нед.	Всего
Метотрексат	88 (91,7%)	171 (90,5%)	259 (90,9%)
Сульфасалазин	18 (18,8%)	29 (15,3%)	47 (16,5%)
Другие БМАРП	7 (7,3%)	11 (5,8%)	18 (6,3%)
Субъекты, которые принимали анти-ФНО агенты			
1 анти-ФНО терапия	96 (100,0%)	189 (100,0%)	285 (100,0%)
2 анти-ФНО терапии	85 (88,5%)	167 (88,4%)	252 (88,4%)
	11 (11,5%)	22 (11,6%)	33 (11,6%)
Субъекты, которые принимали какие-либо иммунодепрессанты			
Азатиоприн	5 (5,2%)	7 (3,7%)	12 (4,2%)
Циклоспорин	0	0	0
	5 (5,2%)	7 (3,7%)	12 (4,2%)
Субъекты, принимавшие апреиласт			
апреиласт	2 (2,1%)	4 (2,1%)	6 (2,1%)

Обозначения: БМАРП — болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ПсА — псориатический артрит, ФНО — фактор некроза опухоли

Сводная информация о часто принимаемых сопутствующих препаратах после включения в исследование, принимаемых субъектами до 24-й недели, представлена в таблице 7. Применение сопутствующих препаратов до 24-й недели исследования было сбалансированным в группе приема плацебо (77,1% [n = 74]) и группе приема гуселькумаба (70,4% [n = 133]). Иммунодепрессанты, такие как метотрексат, чаще всего принимали субъекты обеих групп (53,1% [n = 51] и 55,6% [n = 105] в группах

приема плацебо и гуселькумаба соответственно). Сопутствующее применение парацетамола (3,1% [n = 3] и 5,8% [n = 11]) и глюкокортикоидов (4,2% [n = 4] и 5,3% [n = 10]) было ограничено, однако это были другие наиболее часто принимаемые сопутствующие препараты в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно

5 (таблица 7).

**Таблица 7. Сводная информация о сопутствующих лекарственных препаратах и типах терапии после включения в исследование до 24-й недели в разбивке по классам АТС и препаратам. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Выборка для анализа: Полная выборка для анализа 1	96	189	285
Субъекты с 1 или более сопутствующими лекарственными средствами	74 (77,1%)	133 (70,4%)	207 (72,6%)
Класс АТС			
Стандартное название препарата			
Другие иммунодепрессанты	51 (53,1%)	105 (55,6%)	156 (54,7%)
Метотрексат	51 (53,1%)	105 (55,6%)	156 (54,7%)
Анилиды	3 (3,1%)	12 (6,3%)	15 (5,3%)
Парацетамол	3 (3,1%)	11 (5,8%)	14 (4,9%)
Глюкокортикоиды	4 (4,2%)	10 (5,3%)	14 (4,9%)
Вакцины против гриппа	3 (3,1%)	5 (2,6%)	8 (2,8%)

Все субъекты, рандомизированные в исследовании, ранее принимали метотрексат, причем чаще всего сообщалось о применении метотрексата в течение  $\geq 3$  лет (51,1% [n = 45] в группе приема плацебо и 45,0% [n = 77] в группе приема гуселькумаба). Максимальная доза метотрексата, принятая за последние 3 месяца, была одинаковой для субъектов обеих групп (среднее [SD] = 10,7 [8,12] и 10,5 [8,09] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно). Более половины субъектов в обеих группах решили продолжить применение метотрексата во время исследования (58,0% [n = 51] и 61,4% [n = 105] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно).

До 24-й недели совместные процедуры были зарегистрированы у 2 (2,1%) субъектов в группе приема плацебо и у 1 (0,5%) субъекта в группе приема гуселькумаба.

Один (1,0%) субъект группы приема плацебо и 4 (2,1%) субъекта группы приема гуселькумаба получали совместные инъекции до 24-й недели исследования.

Сводная информация об отклонениях от протокола до 24-й недели представлена в таблице 8. Серьезные отклонения от протокола до 24-й недели исследования были зарегистрированы у 34 (35,4%) субъектов в группе приема плацебо и у 45 (23,8%) субъектов в группе приема гуселькумаба. Основной причиной отклонений от протокола был «прием неправильного лечения или неправильной дозы» (16,7% [n = 16] и 11,1% [n = 21] в группе приема плацебо и гуселькумаба соответственно); однако большинство из них были связаны с препаратами в рамках исследования, вводимыми не в период визита. в общей сложности 8 (8,3%) субъектов в группе приема плацебо и 12 (6,3%) субъектов в группе приема гуселькумаба были ошибочно направлены в группу раннего исключения, несмотря на то, что они не соответствовали критериям для раннего исключения. «Другие» причины серьезных отклонений от протокола были зарегистрированы у 14 (14,6%) и 27 (14,3%) субъектов групп плацебо и гуселькумаба соответственно.

**Таблица 8. Количество субъектов с серьезными отклонениями от протокола до 24-й недели. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Выборка для анализа: Полная выборка для анализа 1	96	189	285
Субъекты с серьезными отклонениями от протокола	34 (35,4%)	45 (23,8%)	79 (27,7%)
Введено, но не соответствует критериям	5 (5,2%)	1 (0,5%)	6 (2,1%)
Получение неправильного лечения или неправильной дозы	16 (16,7%)	21 (11,1%)	37 (13,0%)
Получено сопутствующее лечение, запрещенное исследованием	5 (5,2%)	7 (3,7%)	12 (4,2%)

**Таблица 8. Количество субъектов с серьезными отклонениями от протокола до 24-й недели. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Разработано по критериям отстранения, но отстранения не было	0	0	0
Другие	14 (14,6%)	27 (14,3%)	41 (14,4%)

Показатели соблюдения режима лечения были высокими в обеих исследуемых группах: средние (SD) уровни составили 99,8% (2,04%) в группе приема плацебо и 99,6% (4,06%) в группе приема гуселькумаба до 24-й недели. в группе приема плацебо средний (SD) уровень соблюдения режима инъекций плацебо составил 99,7% (3,40%). Всего 45 субъектам в группе приема плацебо было назначено раннее исключение, и они получили инъекции гуселькумаба до 24-й недели. Среди этих субъектов уровень соблюдения режима инъекций гуселькумаба составил 100,0%. в группе приема гуселькумаба средние (SD) уровни соблюдения режима инъекций гуселькумаба составили 99,6% (4,06%). в общей сложности 39 субъектам в группе, принимавшей гуселькумаб, было назначено раннее исключение, и они получили инъекции плацебо на 16-й неделе с уровнем соблюдения 100,0%.

Сводная информация о субъектах, соответствующих критериям неэффективности лечения, до 24-й недели представлена в таблице 9. На 24-й неделе 54,2% (n = 52) и 27,0% (n = 51) субъектов групп плацебо и гуселькумаба соответственно соответствовали одному или более критериям неэффективности лечения. Наибольшая доля субъектов в обеих исследуемых группах была отнесена к категории неэффективности лечения из-за раннего исключения на 16-й неделе (46,9% [n = 45] и 20,6% [n = 39] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно). Сюда также вошли 20 субъектов (8 и 12 в группе приема плацебо и гуселькумаба соответственно), которые были ошибочно направлены в группу «раннего исключения» на 16-й неделе, но не соответствовали критерию «раннее исключение».

**Таблица 9. Количество субъектов, которые соответствовали критериям нарушения лечения до 24-й недели. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Выборка для анализа: Полная выборка для анализа 1	96	189	285
Субъекты, которые соответствовали одному или более критериям неэффективности лечения	52 (54,2%)	51 (27,0%)	103 (36,1%)
Субъекты, прекратившие инъекции исследуемого агента по какой-либо причине (причинам)	10 (10,4%)	15 (7,9%)	25 (8,8%)
Субъекты, прекратившие участие в исследовании по какой-либо причине (причинам)	2 (2,1%)	3 (1,6%)	5 (1,8%)
Субъекты, которые начинали принимать или увеличивали дозу небиологического БМАРП (MTX, SSZ, HCQ, IEF) или пероральных кортикостероидов по сравнению с начальным уровнем от ПсА	7 (7,3%)	3 (1,6%)	10 (3,5%)
MTX	1 (1,0%)	0	1 (0,4%)
SSZ, HCQ или LEF	1 (1,0%)	1 (0,5%)	2 (0,7%)
Пероральные кортикостероиды	3 (3,1%)	2 (1,1%)	5 (1,8%)
НПВС	2 (2,1%)	0	2 (0,7%)

**Таблица 9. Количество субъектов, которые соответствовали критериям нарушения лечения до 24-й недели. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба		Всего
	Плацебо	1 р./8 нед.	
Субъекты, которые начинали прием запрещенных по протоколу препаратов/терапий от ПсА	4 (4,2%)	3 (1,6%)	7 (2,5%)
Субъекты, которые рано исключены	45 (46,9%)	39 (20,6%)	84 (29,5%)

Обозначения: БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат

Сводная информация о воздействии лечения до 24-й недели представлена в таблице 10. До визита на 24-й неделе большинство (>92%) субъектов в обеих группах получили  $\geq 4$  введений исследуемого препарата. Среди них были 84 субъекта, которые соответствовали критериям раннего исключения на 16-й неделе; субъекты раннего исключения в группе приема плацебо (45 из 96 субъектов) получали дозы гуселькумаба на 16-й неделе и 20-й неделе, а субъекты группы приема гуселькумаба (39 из 189 субъектов) получали плацебо на 16-й неделе. Субъекты групп приема плацебо (раннее исключение) и гуселькумаба, которые принимали гуселькумаб до 24 недели, принимали в среднем (SD) 2,0 (0,15) и 3,9 (0,44) п/к доз гуселькумаба соответственно. 5  
10  
Общая средняя (SD) доза гуселькумаба составила 197,8 мг (14,91 мг) в группе раннего исключения приема плацебо и 389,4 мг (43,69 мг) в группе приема гуселькумаба. Средняя (SD) продолжительность наблюдения была одинаковой для обеих групп (23,8 недели [2,14 недели] и 23,9 недели [1,50 недели] для групп приема плацебо и гуселькумаба соответственно).

**Таблица 10. Сводная информация о воздействии лечения и последующем наблюдении в рамках исследования до введения на 24-й неделе. Выборка для анализа безопасности**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.
Выборка для анализа:		
Выборка для анализа безопасности	96	189
Число введений		
N	96	189
Среднее (СО)	4,3 (0,86)	4,1 (0,63)
Медиана	4,0	4,0
Диапазон	(1; 5)	(1; 5)
Интервал IQ	(4,0; 5,0)	(4,0; 4,0)
$\geq 1$	96 (100,0%)	189 (100,0%)
$\geq 2$	93 (96,9%)	188 (99,5%)
$\geq 3$	91 (94,8%)	183 (96,8%)
$\geq 4$	90 (93,8%)	175 (92,6%)
$\geq 5$	44 (45,8%)	40 (21,2%)
= 6	0	0
Число введений гуселькумаба		
N	45	189
Среднее (СО)	2,0 (0,15)	3,9 (0,44)
Медиана	2,0	4,0
Диапазон	(1; 2)	(1; 5)
Интервал IQ	(2,0; 2,0)	(4,0; 4,0)
$\geq 1$	45 (100,0%)	189 (100,0%)
$\geq 2$	44 (97,8%)	188 (99,5%)

**Таблица 10. Сводная информация о воздействии лечения и последующем наблюдении в рамках исследования до введения на 24-й неделе. Выборка для анализа безопасности**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.
$\geq 3$	0	183 (96,8%)
$\geq 4$	0	175 (92,6%)
$\geq 5$	0	1 (0,5%)
$= 6$	0	0
<b>Общая доза гуселькумаба</b>		
<b>(мг)</b>		
N	45	189
Среднее (СО)	197,8 (14,91)	389,4 (43,69)
Медиана	200,0	400,0
Диапазон	(100; 200)	(100; 500)
Интервал IQ	(200,0; 200,0)	(400,0; 400,0)
<b>Продолжительность</b>		
<b>наблюдения в рамках</b>		
<b>исследования (недели)<sup>a</sup></b>		
N	96	188
Среднее (СО)	23,8 (2,14)	23,9 (1,50)
Медиана	24,0	24,0
Диапазон	(4; 26)	(13; 27)
Интервал IQ	(23,9; 24,3)	(23,9; 24,3)

Обозначения: IQ = межквартильный интервал

<sup>a</sup> Продолжительность наблюдения в рамках исследованием (неделя) — дата последнего визита, или последнего контакта, или последней оценки, в зависимости от того, что является последним, до визита на 24-й неделе — исходная дата + 1) / 7.

## Статистические способы

### Эффективность:

В первичный анализ эффективности были включены все рандомизированные субъекты, получившие по меньшей мере 1 дозу (полную или частичную) исследуемого препарата. При анализе эффективности субъектов анализировали по группам рандомизированного лечения, к которым они были отнесены, независимо от лечения, которое они получали. Для конечных точек эффективности двойной реакции сравнения проводили с помощью теста критерия Кохрана — Мантеля — Гензеля (СМН), стратифицированного путем исходного применения небиологического БМАРП (да, нет) и предшествующего воздействия 1 или 2 анти-ФНО- $\alpha$  агентов. Величину разницы в лечении оценивали по разнице в частоте ответа между группами приема гуселькумаба и плацебо с 95% доверительным интервалом (ДИ) и р-значениями, рассчитанными на основе статистики Вальда.

Для непрерывных конечных показателей сравнения проводили с помощью смешанной модели для повторных измерений (MMRM). Модель включала в себя все доступные данные из двух групп лечения до 24-й недели. Разницу в лечении между группой приема гуселькумаба и группой приема плацебо оценивали по разнице средних значений по МНК. Были рассчитаны 95% ДИ для разниц среднего значения по МНК и р-значениям.

Если не указано иное, все сравнения групп лечения будут проводить при двустороннем уровне  $\alpha$  0,05.

Чтобы контролировать общую частоту ошибок типа 1, первичную конечную точку и вторичные конечные точки тестировали в фиксированной последовательности. Первую вторичную конечную точку (изменение балла HAQ-DI на 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем) оценивали только в том случае, если первичная конечная точка (доля субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 24-й неделе) была положительной ( $p < 0,05$ ). Аналогичным образом, второй (доля субъектов, достигших ответа ACR 50 на 24-й неделе), третий (изменение по сравнению с исходным уровнем показателя PCS SF-36 на 24-й неделе) и четвертый (доля субъектов, достигших ответа PASI 100 на 24-й неделе среди у пациентов с  $\geq 3\%$  BSA и  $\geq 2$  IGA на исходном уровне) вторичные конечные показатели тестировали только в том случае, если предыдущие вторичные конечные показатели были положительными ( $p < 0,05$ ). в случае, если один из первичных или вторичных конечных показателей оказывался отрицательным и формальное тестирование прекращалось, то для остальных конечных показателей

последовательно создавали 95% доверительные интервалы и номинальные нескорректированные р-значения.

Для исследовательских анализов приведены номинальные р-значения.

5 Большинство анализов эффективности основывались на составной оценке, которая оценивала воздействие лечения на основе переменных измерений, а также промежуточных событий, определенных в критериях неэффективности лечения (TF). Лечение субъекта считалось неэффективным с самой ранней даты, когда он/она соответствовали любому из следующих критериев неэффективности лечения и далее до 24-й недели:

- 10 • Прекращали получение инъекций исследуемого агента по любой причине.
- Прекращали участие в исследовании по любой причине.
- Инициировали прием или увеличивали дозу небиологического БМАРП (MTX, SSZ, HCQ, IEF) или пероральных кортикостероидов от ПсА по сравнению с исходным уровнем.
- 15 • Инициировали протокол запрещенных препаратов/терапий от ПсА.
- Соответствовали критериям раннего исключения.

В данной оценке указано, что соответствие критериям неэффективности лечения является неблагоприятным исходом. Таким образом, для конечных показателей типа субъекта, реагирующего на терапию, неэффективность лечения подразумевает 20 отсутствие ответа, а для непрерывных конечных показателей неэффективность лечения подразумевает отсутствие изменений по сравнению с исходным уровнем.

### **Безопасность**

В выборку для анализа безопасности вошли все субъекты, получившие по 25 меньшей мере 1 (полную или частичную) дозу исследуемого агента. При анализе безопасности субъектов анализировали в зависимости от лечения, которое они получали, независимо от группы лечения, в которую они были рандомизированы. Были обобщены нежелательные явления, возникшие во время лечения, значения лабораторных анализов и показатели жизненно важных функций во время исследования. Связанные с лечением нежелательные явления кодировали в соответствии с Медицинским словарем 30 нормативной деятельности (MedDRA), версия 23.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Из 285 субъектов, рандомизированных на 0-й неделе (96 в группе приема плацебо и 189 в группе приема гуселькумаба), 5 субъектов (2 [2,1%] в группе приема плацебо и 3 [1,6%] в группе приема гуселькумаба) прекратили исследование к 24-й неделе. в группе приема плацебо 1 субъект отозвал согласие и 1 субъект прекратил участие по «другим» причинам. в группе приема гуселькумаба 2 субъекта отозвали согласие, а 1 не был доступным для последующего наблюдения.

Демографические характеристики субъектов групп плацебо и гуселькумаба были сбалансированы по возрасту (среднее [SD] = 49,1 [12,14] года и 49,1 [12,31] года соответственно) и ИМТ (среднее [SD] = 30,7 [7,12] кг/м<sup>2</sup> и 29,0 [5,86]кг/м<sup>2</sup> соответственно). Субъекты обеих исследовательских групп чаще всего страдали ожирением и имели исходный ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (45,3% [n = 43] и 39,2% [n = 74] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно). в группе приема гуселькумаба была более высокая доля пожилых субъектов (в возрасте  $\geq 65$  лет), чем в группе приема плацебо (10,6%, n = 20 по сравнению с 7,3%, n = 7). Доля субъектов мужского пола была выше в группе приема плацебо (54,2%, n = 52), чем в группе приема гуселькумаба (45,5%, n = 86).

### **Характеристики ПсА на момент включения в исследование**

Наиболее часто сообщалось о подтипах полиартикулярного артрита без ревматоидных узелков (41,7%, [n = 40] и 39,4%, [n = 74]) и асимметричного периферического артрита (37,5% [n = 36] и 35,1% [n = 66]) в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно. Что касается компонентов ACR, среднее (SD) количество опухших и болезненных суставов составило 9,0 (5,69) и 18,2 (10,68) соответственно в группе приема плацебо и 10,2 (6,75) и 21,0 (13,21) соответственно в группе приема гуселькумаба. Средние (SD) баллы по HAQ-DI в группах приема плацебо и гуселькумаба составили 1,2227 (0,59747) и 1,3305 (0,60157) соответственно. Аналогичные средние (SD) уровни СРБ наблюдались в группах приема плацебо и гуселькумаба (1,154 [2,5358] и 1,225 [1,9583] соответственно).

По данным LEI 66,7% (n = 64) субъектов в группе приема плацебо и 67,4% (n = 126) в группе приема гуселькумаба страдали энтезитом. О дактилите сообщили 37,5% (n = 36) и 35,8% (n = 67) субъектов групп приема плацебо и гуселькумаба соответственно.

### **Характеристики псориаза на момент включения в исследование**

В общей сложности 61 (63,5%) субъект группы приема плацебо и 120 (63,4%) субъектов группы приема гуселькумаба сообщили о псориазическом заболевании кожи на момент включения в исследование. Степень псориаза в пересчете на BSA чаще всего составляла < 3% (34,4%, n = 33) и ≥ 3% и < 10% (27,1%, n = 26) в группе приема плацебо и ≥ 20% (31,7%, n = 60) и ≥ 3% и < 10% (29,1%, n = 55) в группе приема гуселькумаба. Средние (SD) баллы по шкале PASI составили 9,2 (9,41) и 11,7 (11,87) в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно. Доля субъектов с баллом по IGA ≥ 2 составила 69,8% и 78,8% в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно. Псориаз волосистой части головы (78,7% [n = 48] и 82,5% [n = 99] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно) и псориаз ногтей (78,7% [n = 48] и 79,2% [n = 95] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно) были наиболее часто встречающимися типами псориаза на момент включения в исследование. Поражение рук и/или ног было зарегистрировано у 21,3% (n = 13) и 23,3% (n = 28) субъектов групп плацебо и гуселькумаба соответственно. Баллы по DLQI на исходном уровне указывали на очень большое и чрезвычайно большое воздействие псориаза на качество жизни среди субъектов обеих групп (58,3% [n = 56] и 63,6% [n = 119] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно).

### **Неэффективность лечения**

На 24-й неделе 54,2% (n = 52) и 27,0% (n = 51) субъектов групп плацебо и гуселькумаба соответственно соответствовали одному или более критериям неэффективности лечения. Наибольшая доля субъектов в обеих исследуемых группах была отнесена к категории неэффективности лечения из-за раннего исключения на 16-й неделе (46,9% [n = 45] и 20,6% [n = 39] в группах приема плацебо и гуселькумаба соответственно). Сюда также вошли 20 субъектов (8 и 12 в группе приема плацебо и гуселькумаба соответственно), которые были ошибочно направлены в группу «раннего исключения» на 16-й неделе, но не соответствовали критерию «раннее исключение». Следовательно, доля субъектов, правильно направленных на раннее исключение, составила 38,5% (n = 37) и 14,3% (n = 27) для групп плацебо и гуселькумаба соответственно.

### **Степень воздействия**

До визита на 24-й неделе большинство (>92%) субъектов в обеих группах получили ≥4 введения исследуемого препарата. Субъекты группы приема плацебо (раннее исключение) и группы приема гуселькумаба, которые п/к принимали гуселькумаб до 24-й недели, принимали в среднем (SD) 2,0 (0,15) и 3,9 (0,44) доз

гуселькумаба соответственно. Это соответствует общей средней (SD) дозе 197,8 мг (14,91 мг) при 2 инъекциях гуселькумаба в группе приема плацебо (раннее исключение) и 389,4 мг (43,69 мг) при 4 инъекциях гуселькумаба в группе приема гуселькумаба.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНИВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

5           Первичный анализ эффективности проводили с помощью составной оценки при полной выборке для анализа.

#### **Первичный анализ. Ответ по ACR 20 на 24-й неделе**

10           Ответ по ACR 20 определяли как улучшение на  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным уровнем как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), а также улучшение на  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере в 3 из 5 дополнительных оценок, определенных ACR. На 24-й неделе значительно более высокая доля субъектов в группе, принимавшей гуселькумаб, достигла ответа ACR 20 по сравнению с группой, принимавшей плацебо (44,4% [n = 84] по сравнению с 19,8% [n = 19]) на основе  
15           составной оценки; процентная разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила 24,6 (14,1; 35,2;  $p < 0,001$ ). См. таблицы 11 и 12 ниже.

**Таблица 11. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 24-й неделе (первичный анализ) на основе составной оценки. Полная выборка для анализа 1**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.
Выборка для анализа: Полная выборка для анализа 1	96	189
Субъекты, пригодные для оценки ответа ACR 20 на 24- й неделе <sup>a</sup>	96	189
Субъекты с ответом ACR 20 <sup>b,h</sup>	19 (19,8%)	84 (44,4%)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	96	189
Субъекты с ответом ACR 20 <sup>b,c,h</sup>	19 (19,8%)	84 (44,4%)
% разницы (95% ДИ) <sup>d</sup>		24,6 (14,1, 35,2)
р-значение <sup>e</sup>		< 0,001

**Таблица 11. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 24-й неделе (первичный анализ) на основе составной оценки. Полная выборка для анализа 1**

Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.
---------	------------------------------------

Обозначения: ACR — Американская коллегия ревматологов, ДИ — доверительный интервал, СМН — критерий Кохрана — Мантеля — Гензеля, СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, HAQ-DI — Опросник оценки состояния здоровья - индекс инвалидизации, ФНО — фактор некроза опухоли

- <sup>a</sup> Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по ACR 20, либо соответствуют критерию неэффективности лечения.
- <sup>b</sup> Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям неэффективности лечения перед данным визитом.
- <sup>c</sup> Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
- <sup>d</sup> Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
- <sup>e</sup> р-значения основаны на тесте СМН, стратифицированном по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему применению анти-ФНО- $\alpha$  агентов (1 или 2).
- <sup>h</sup> Ответ по ACR 20 определяется как улучшение на  $\geq 20\%$  от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и  $\geq 20\%$  улучшение относительно исходного уровня по меньшей мере в 3 из следующих 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности болезни пациентом, общая оценка активности болезни врачом, HAQ-DI и СРБ.

Примечание. в рамках комплексной стратегии воздействие лечения оценивают не только на основе переменных измерений, а также на основе промежуточных событий, определенных по критериям неэффективности лечения. Субъект считается не ответившим на лечение, если он соответствует каким-либо критериям неэффективности лечения.

**Таблица 12. Доля субъектов, достигших ответов по ACR20 на 24-й неделе по выборке для анализов**

	Плацебо (%)	Гуселькумаб (%)	% разницы (95% ДИ)	р-значение
Первичный анализ	19,8	44,4	24,6 (14,1, 35,2)	< 0,001
Анализ по протоколу	23,8	48,8	25,0 (13,1, 36,9)	< 0,001
Анализ данных по наблюдению на 24-й неделе, независимо от соответствия критериям неэффективности лечения (дополнительный анализ 1)	43,4	54,4	10,9 (-1,3, 23,2)	0,081
Анализ скорректированных критериев прекращения неэффективности лечения (дополнительный анализ 1a)	20,8	46,0	25,2 (14,5, 35,9)	< 0,001
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем игнорирования критерия неэффективности лечения для раннего исключения (дополнительный анализ 2)	19,8	48,1	28,2 (17,7, 38,8)	< 0,001
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем замены затронутых данных с помощью MI (дополнительный анализ 2a)	19,8	44,4	25,8 (14,7, 36,9)	< 0,001

## Вторичные анализы

### Изменение HAQ-DI от исходного уровня до 24-й недели

5 HAQ-DI измеряет функциональное состояние субъектов и оценивается по шкале от 0 до 3, где более низкие баллы указывают на более высокую функциональность. На 24-й неделе в группе, принимавшей гуселькумаб, наблюдалось значительно большее среднее снижение по сравнению с исходным уровнем по сравнению с группой, принимавшей плацебо (среднее по МНК (95% ДИ) = 0,178 [-0,269, -0,086] по сравнению с -0,009 [-0,120, -0,102]). Средняя разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила -0,169 (-0,279, -0,059, p=0,003). См. таблицы 13 и 14.

**Таблица 13. Сводная информация об изменении относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24-й неделе на основе составной оценки с помощью модели MMRM. Полная выборка для анализа 1**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.
Выборка для анализа: Полная выборка для анализа 1	96	189
Изменение относительно исходного уровня по HAQ-DI <sup>a,d</sup>		
Субъекты, пригодные для оценки <sup>b</sup>		
N	96	189
Среднее (CO)	-0,052 (0,3553)	-0,249 (0,5218)
Медиана	0,000	-0,125
Диапазон	(-1,25; 1,38)	(-1,88; 1,75)
Интервал IQ	(0,000; 0,000)	(-0,500; 0,000)
Модельные оценки изменения среднего значения <sup>c</sup>		
Среднее значение по МНК (95% ДИ)	-0,009 (-0,120, 0,102)	-0,178 (-0,269, -0,086)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		-0,169 (-0,279, -0,059)
p-значение		0,003

**Таблица 13. Сводная информация об изменении относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24-й неделе на основе составной оценки с помощью модели MMRM. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба
Плацебо	1 р./8 нед.

Обозначения: HAQ-DI — Опросник оценки состояния здоровья – индекс

инвалидизации, CI — доверительный интервал, IQ — межквартильный интервал,

MMRM — смешанная модель для повторных измерений

- <sup>a</sup> Определяется как изменение от исходного уровня с помощью данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения до 24-й недели.
- <sup>b</sup> У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям неэффективности лечения до данного визита.
- <sup>c</sup> Средние по МНК и р-значения основаны на смешанной модели для повторных измерений (MMRM) при допущении случайного отсутствия данных (MAR) в отношении отсутствующих данных.
- <sup>d</sup> Индекс HAQ представляет собой среднее значение рассчитанных оценок по категориям (одевание, вставание, питание, ходьба, гигиена, сила хвата и повседневная активность). Более низкие оценки указывают на лучшее функционирование.

Примечание. в рамках комплексной стратегии воздействие лечения оценивают не только на основе переменных измерений, а также на основе промежуточных событий, определенных по критериям неэффективности лечения. Субъекту присваивается балл отсутствия улучшения для непрерывных переменных, если субъект соответствует каким-либо критериям неэффективности лечения.

**Таблица 14. Среднее изменение относительно исходного уровня по шкале HAQ-DI на 24-й неделе по выборке для анализа**

	Плацебо о (среднее по МНК)	Гуселькумаб (среднее по МНК)	Различие средних значений по МНК (95% ДИ)	р- значени е
Первичный анализ	-0,009	-0,178	-0,169 (-0,279, - 0,059)	0,003
Анализ по протоколу	-0,039	-0,203	-0,165 (-0,289, - 0,040)	0,010
Анализ данных по наблюдению на 24-й неделе, независимо от соответствия критериям неэффективности лечения (дополнительный анализ 1)	-0,142	-0,248	-0,106 (-0,229, - 0,017)	0,091
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем игнорирования критерия неэффективности лечения для раннего исключения (дополнительный анализ 2)	-0,026	-0,222	-0,196 (-0,307, - 0,084)	< 0,001
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем замены затронутых данных с помощью MI	-0,046	-0,206	-0,160 (-0,276, - 0,045)	0,007

(дополнительный  
анализ 2а)

---

#### **Ответ по ACR 50 на 24-й неделе**

5      Ответ по ACR 50 определяли как улучшение по критерию ответа ACR на  $\geq 50\%$  относительно исходного уровня. На 24-й неделе значительно большая доля субъектов в группе, принимавшей гуселькумаб (19,6%, n = 37), достигла ответа ACR 50 по сравнению с группой приема плацебо (5,2%, n = 5). Процентная разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила 14,3 (7,2; 21,4; p = 0,001). См. таблицы 15 и 16.

**Таблица 15. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 24-й неделе на основе составной оценки. Полная выборка для анализа 1**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.
Выборка для анализа: Полная выборка для анализа 1	96	189
Субъекты, пригодные для оценки ответа ACR 50 на 24-й неделе <sup>a</sup>	96	189
Субъекты с ответом ACR 50 <sup>b,h</sup>	5 (5,2%)	37 (19,6%)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	96	189
Субъекты с ответом ACR 50 <sup>b,c,h</sup>	5 (5,2%)	37 (19,6%)
% разницы (95% ДИ) <sup>d</sup>		14,3 (7,2, 21,4)
р-значение <sup>e</sup>		0,001

**Таблица 15. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 24-й неделе на основе составной оценки. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг гуселькумаба	Плацебо	1 р./8 нед.
--	------------------------	---------	-------------

Обозначения: ACR — Американская коллегия ревматологов, ДИ — доверительный интервал, СМН — критерий Кохрана — Мантеля — Гензеля, СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, HAQ-DI — Опросник оценки состояния здоровья - индекс инвалидизации, ФНО — фактор некроза опухоли

- <sup>a</sup> Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по ACR 50, либо соответствуют критерию неэффективности лечения.
- <sup>b</sup> Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям неэффективности лечения перед данным визитом.
- <sup>c</sup> Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
- <sup>d</sup> Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
- <sup>e</sup> р-значения основаны на тесте СМН, стратифицированном по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему применению анти-ФНО- $\alpha$  агентов (1 или 2).
- <sup>h</sup> Ответ по ACR 50 определяется как улучшение на  $\geq 50\%$  от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и  $\geq 50\%$  улучшение относительно исходного уровня по меньшей мере в 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности болезни пациентом, общая оценка активности болезни врачом, HAQ-DI и СРБ.

Примечание. в рамках комплексной стратегии воздействие лечения оценивают не только на основе переменных измерений, а также на основе промежуточных событий, определенных по критериям неэффективности лечения. Субъект считается не ответившим на лечение, если он соответствует каким-либо критериям неэффективности лечения.

**Таблица 16. Доля субъектов, достигших ответов по ACR 50 на 24-й неделе по набору для анализов**

	Плацебо (%)	Гуселькумаб (%)	% разницы (95% ДИ)	р- значени е
Первичный анализ	5,2	19,6	14,3 (7,2, 21,4)	0,001
Анализ по протоколу	6,3	21,5	15,3 (7,3, 23,3)	0,002
Анализ данных по наблюдению на 24-й неделе, независимо от соответствия критериям неэффективности лечения (дополнительный анализ 1)	9,5	23,6	14,0 (5,6, 22,4)	0,004
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем игнорирования критерия неэффективности лечения для раннего исключения (дополнительный анализ 2)	5,2	21,2	15,8 (8,6, 23,0)	< 0,001
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем замены затронутых данных с помощью MI (дополнительный анализ 2а)			14,0 (5,6, 22,3)	0,001

#### **Изменение PCS SF-36 по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе**

5 На 24-й неделе в группе, принимавшей гуселькумаб, наблюдалось значительно большее улучшение по сравнению с исходным уровнем по шкале PCS SF-36 по

сравнению с группой, принимавшей плацебо (среднее по МНК [95% ДИ] = 3,514 [2,314, 4,715] по сравнению с -0,387 [-1,841, 1,067] соответственно). Средняя разница по МНК между группами в пользу гуселькумаба составила 3,901 (95% ДИ=2,457, 5,346;  $p < 0,001$ ). См. таблицы 17 и 18.

**Таблица 17. Сводная информация об изменении относительно исходного показателя SF-36 PCS по физическому компоненту на 24-й неделе на основе составной оценки с помощью МП и модели MMRM. Полная выборка для анализа 1**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.
Выборка для анализа: Полная выборка для анализа 1	96	189
Изменение относительно исходного уровня PCS <sup>a,d</sup>		
Субъекты, пригодные для оценки <sup>b</sup>		
N	96	188
Среднее (СО)	0,813 (4,4025)	4,823 (6,6107)
Медиана	0,000	3,245
Диапазон	(-13,46; 13,83)	(-11,11; 31,33)
Интервал IQ	(0,000; 0,570)	(0,000; 8,260)
Модельные оценки изменения среднего значения <sup>c</sup>		
Среднее значение по МНК (95% ДИ)	-0,387 (-1,841, 1,067)	3,514 (2,314, 4,715)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		3,901 (2,457, 5,346)
p-значение		< 0,001

**Таблица 17. Сводная информация об изменении относительно исходного показателя SF-36 PCS по физическому компоненту на 24-й неделе на основе составной оценки с помощью МП и модели MMRM. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг
	гуселькумаба
Плацебо	1 р./8 нед.

Обозначения: ДИ — доверительный интервал, IQ — межквартильный интервал, PCS — сводные данные по физическому компоненту, SF-36 — краткий опросник-36 (пункты), MMRM — смешанная модель для повторных измерений.

- <sup>a</sup> Определяется как изменение от исходного уровня с помощью данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения до 24-й недели.
- <sup>b</sup> У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям неэффективности лечения до данного визита.
- <sup>c</sup> Средние по МНК и р-значения основаны на смешанной модели для повторных измерений (MMRM) при допущении MAR в отношении отсутствующих данных.
- <sup>d</sup> PCS рассчитывают на основе 8 шкал документа SF-36 связанного со здоровьем качества жизни, состоящего из 36 вопросов. Более высокие оценки указывают на лучшее состояние здоровья.

Примечание. в рамках комплексной стратегии воздействие лечения оценивают не только на основе переменных измерений, а также на основе промежуточных событий, определенных по критериям неэффективности лечения. Субъекту присваивается балл отсутствия улучшения для непрерывных переменных, если субъект соответствует каким-либо критериям неэффективности лечения.

**Таблица 18. Сводная информация о среднем изменении баллов по SF-36 по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе по выборке для анализа**

	Плацебо (среднее по МНК)	Гуселькумаб (среднее по МНК)	Различие средних значений по МНК (95% ДИ)	р-значение
Первичный анализ	-0,387	3,514	3,901 (2,457, 5,346)	< 0,001
Анализ по протоколу	-0,097	3,903	4,000 (2,395, 5,605)	< 0,001
Анализ данных по наблюдению на 24-й неделе, независимо от соответствия критериям неэффективности лечения (дополнительный анализ 1)	2,835	5,278	2,443 (0,752, 4,134)	0,005
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем игнорирования критерия неэффективности лечения для раннего исключения (дополнительный анализ 2)	-0,035	4,275	4,310 (2,834, 5,786)	< 0,001
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем замены затронутых данных с помощью MI (дополнительный анализ 2а)	-0,192	3,911	4,103 (2,580, 5,626)	< 0,001

**Ответ по PASI 100 на 24-й неделе среди субъектов с BSA  $\geq$  3% и баллом по IGA  $\geq$  2 на момент включения в исследование**

5 На 24-й неделе доля тех, кто достиг ответа PASI 100, была значительно выше в группе приема гуселькумаба, чем в группе приема плацебо (30,8% [n = 41]) по сравнению с 3,8% [n = 2] соответственно). Процентная разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила 27,4 (17,9; 36,8; p < 0,001). См. таблицы 19 и 20.

**Таблица 19. Количество субъектов, достигших ответа по PASI 100 на 24-й неделе на основе составной оценки среди субъектов, у которых было  $\geq 3\%$  псориазического поражения BSA и балл по IGA  $\geq 2$  (легкий) на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.
Выборка для анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов, которые имеют псориазическое поражение $\geq 3\%$ BSA и балл по IGA $\geq 2$ (легкая) на момент включения в исследование	53	133
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI 100 <sup>a</sup>	53	133
Субъекты с ответом по PASI 100 <sup>b,h</sup>	2 (3,8%)	41 (30,8%)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	53	133
Субъекты с ответом по PASI 100 <sup>b,c,h</sup>	2 (3,8%)	41 (30,8%)
% разницы (95% ДИ) <sup>d</sup>		27,4 (17,9, 36,8)
p-значение <sup>e</sup>		< 0,001

**Таблица 19. Количество субъектов, достигших ответа по PASI 100 на 24-й неделе на основе составной оценки среди субъектов, у которых было  $\geq 3\%$  псориазического поражения BSA и балл по IGA  $\geq 2$  (легкий) на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	100 мг
	гуселькумаба
Плацебо	1 р./8 нед.

Обозначения: BSA — площадь поверхности тела, ДИ — доверительный интервал, СМН — критерий Кохрана — Мантеля — Гензеля, СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, PASI — индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести, ФНО — фактор некроза опухоли

- <sup>a</sup> Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по PASI 100, либо соответствуют критерию неэффективности лечения.
- <sup>b</sup> Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям неэффективности лечения до 24-й недели.
- <sup>c</sup> Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
- <sup>d</sup> Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
- <sup>e</sup> р-значения основаны на тесте СМН, стратифицированном по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему применению анти-ФНО- $\alpha$  агентов (1 или 2).
- <sup>h</sup> Индекс PASI является суммой показателей состояния эритемы, индурации и шелушения на теле, а также площади поражения псориазическим поражением. Индекс PASI может находиться в диапазоне от 0 до 72, причем более высокое значение относится к более тяжелому заболеванию. Ответ по PASI 100 определяют как улучшение по индексу PASI на 100% относительно исходного уровня.

Примечание. в рамках комплексной стратегии воздействие лечения оценивают не только на основе переменных измерений, а также на основе промежуточных событий, определенных по критериям неэффективности лечения. Субъект считается не ответившим на лечение, если он соответствует каким-либо критериям неэффективности лечения.

**Таблица 20. Доля субъектов, достигших ответа по PASI 100 на 24-й неделе на основе составной оценки среди субъектов, у которых было  $\geq 3\%$  псориазического поражения BSA и балл по IGA  $\geq 2$  (легкий) на момент включения в исследование. Полная выборка для анализа 1**

	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.	р- значени е	
	Плацебо (%)	Гуселькумаб (%)	% разницы (95% ДИ)	
			р- значени е	
Первичный анализ	3,8	30,8	27,4 (17,9, 36,8)	< 0,001
Анализ по протоколу	4,8	34,7	NE	< 0,001
Анализ данных по наблюдению на 24-й неделе, независимо от соответствия критериям неэффективности лечения (дополнительный анализ 1)	15,1	39,8	25,1 (12,7, 37,5)	0,001
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем игнорирования критерия неэффективности лечения для раннего исключения (дополнительный анализ 2)	3,8	33,8	30,1 (20,5, 39,8)	< 0,001
Анализ, корректирующий ошибку раннего исключения путем замены затронутых	3,8	30,8	29,0 (18,1, 39,8)	< 0,001

данных с помощью МП  
(дополнительный  
анализ 2а)

### Исследовательские анализы

Изменение по сравнению с исходным уровнем балла SF-36 MCS на 24-й неделе рассчитывали на основе 8 шкал документа SF-36, где более высокие баллы указывали на лучшее состояние здоровья. На 24-й неделе среднее по МНК (95% ДИ) изменение баллов SF-36 было численно выше в группе приема гуселькумаба (2,095 [0,540, 3,650]), чем в группе приема плацебо (0,364 [-1,525, 2,252]). Средняя разница (95% ДИ) между группами составила 1,731 (-0,144, 3,606). Хотя аналогичные результаты были получены при анализе с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения, средняя разница (95% ДИ) (0,909 [-1,222, 3,040]) между группами была ниже по сравнению с результатами первичного анализа. Для анализа, корректирующего ошибку раннего исключения путем игнорирования критерия неэффективности лечения для раннего исключения, средняя разница (95% ДИ) (2,075 [0,178, 3,972]) между группами в пользу гуселькумаба была больше, чем результат, полученный при первичном анализе.

На исходном уровне в общей сложности 64 (66,7%) субъектов в группе приема плацебо и 126 (67,4%) субъектов в группе приема гуселькумаба страдали энтезитом с баллом по LEI > 0. Изменение энтезита по сравнению с исходным уровнем измеряют с помощью LEI на 24-й неделе. LEI рассчитывают на основе 6 участков энтезита, причем отрицательное изменение по сравнению с исходным уровнем указывает на улучшение. На 24-й неделе большее улучшение показателей энтезита по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе приема гуселькумаба по сравнению с группой приема плацебо (среднее по МНК [95% ДИ] = -1,377 [-1,738, -1,015] по сравнению с -0,680 [-1,125, -0,235] соответственно). Средняя разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила -0,697 (-1,145, -0,248). Аналогичные результаты были получены для анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения (дополнительный анализ 1); однако средняя разница (95% ДИ) (-0,269 [-0,728, 0,189]) между группами была ниже, чем результаты первичного анализа.

Измеряли изменения по сравнению с исходным уровнем энтезита на 24-й неделе среди субъектов с баллом по SPARCC > 0 на исходном уровне. Измерение энтезита по

SPARCC основывалось на надавливании на 16 представляющих интерес энтезов и оценке боли на этом участке, а отрицательный балл указывал на улучшение. На 24-й неделе большее улучшение показателей энтезита по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе приема гуселькумаба по сравнению с группой приема плацебо (среднее по МНК [95% ДИ] = -2,049 [-2,719, -1,380]) по сравнению с -1,150 [-1,978, -0,322] соответственно). Средняя разница (95% ДИ) -0,899 (-1,735, -0,063) наблюдалась между группами в пользу гуселькумаба. Аналогичные результаты были получены для анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения; однако средняя разница (95% ДИ) (-0,496 [-1,403, 0,412]) между группами была ниже, чем при первичном анализе.

В общей сложности 36 (37,5%) субъектов в группе приема плацебо и 67 (35,8%) субъектов в группе приема гуселькумаба страдали от дактилита на исходном уровне. Измеряли изменение по сравнению с исходным уровнем дактилита среди субъектов с дактилитом на исходном уровне. Дактилит оценивали по шкале от 0 до 60 с максимальным баллом 3 за каждую цифру и отрицательным изменением по сравнению с баллами на исходном уровне, указывающим на улучшение. На 24-й неделе субъекты группы приема гуселькумаба показали численно большее среднее снижение балла дактилита по сравнению с исходным уровнем по сравнению с группой приема плацебо (среднее по МНК [95% ДИ] = -2,488 [-3,704, -1,273] по сравнению с -1,282 [-2,695, 0,131] соответственно). Между группами наблюдалась средняя разница (95% ДИ) -1,206 (-2,621, 0,208). в анализе наблюдали контрастные результаты с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения, причем среднее улучшение (95% CI) (0,323 [-1,087, 1,733]) при дактилите в группе приема гуселькумаба было ниже, чем группа приема плацебо.

Измеряли изменение относительно исходного уровня в баллах по шкале FACIT-F на 24-й неделе. Баллы по шкале FACIT-F по показателю утомляемости находятся в диапазоне от 0 до 52, причем более высокие баллы указывают на меньшую утомляемость. На 24-й неделе большее среднее увеличение балла по шкале FACIT-F наблюдалось в группе приема гуселькумаба (4,607 [3,102, 6,113]) по сравнению с группой приема плацебо (1,050 [-0,780, 2,881]). Средняя разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила 3,557 (1,741, 5,373). Результаты анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения были аналогичны первичному анализу. Однако

средняя разница (95% ДИ) между группами (2,979 [0,859, 5,098]) в пользу гуселькумаба была меньше, чем для первичного анализа.

Измеряли изменение количества опухших и болезненных суставов по сравнению с исходным уровнем при визите до 24-й недели. Болезненные и опухшие суставы составляли в общей сложности 68 и 66 оцениваемых суставов соответственно. Изменение в каждый момент времени измеряли по сравнению с исходным уровнем 0 (отсутствие улучшения), причем положительное значение обозначало увеличение, а отрицательное значение обозначало уменьшение опухших или болезненных суставов. Улучшение болезненности и припухлости суставов после лечения гуселькумабом было очевидно с 8-й недели, причем между группами наблюдалась средняя (95% ДИ) разница  $-3,308$  ( $-5,487$ ,  $-1,129$ ) и  $-1,847$  ( $-3,074$ ,  $-0,620$ ) соответственно в пользу гуселькумаба. Расхождение между препаратами на 8-й неделе со временем увеличивалось, и средняя разница (95% ДИ)  $-3,965$  ( $-6,046$ ,  $-1,884$ ) и  $-2,433$  ( $-3,638$ ,  $-1,228$ ) в пользу гуселькумаба наблюдалась в числе болезненных и опухших составов соответственно на 24-й неделе.

Измеряли изменение относительно исходного уровня показателя DAS28 CRP на 24-й неделе. DAS28 объединяет количество болезненных суставов (28 суставов), количество опухших суставов (28 суставов), СРБ и общую оценку активности пациентом, а более высокий показатель указывает на более высокую степень тяжести ПсА. На 4-й неделе в группе, принимавшей гуселькумаб, наблюдалось большее снижение среднего балла по DAS28 по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Средняя разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила  $-0,272$  ( $-0,449$ ,  $-0,095$ ). Разница между группами сохранялась с течением времени, увеличиваясь с 4-й по 24-ю неделю; на 24-й неделе средняя разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила  $-0,655$  ( $-0,898$ ,  $-0,412$ ). Аналогичный результат был получен для анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения; средняя разница (95% ДИ) между группами на 4-й неделе составила  $-0,259$  ( $-0,439$ ,  $-0,079$ ). Разница между группами увеличивалась в последующие моменты времени, средняя разница (95% ДИ) между группами на 24-й неделе составила  $-0,474$  ( $-0,728$ ,  $-0,221$ ).

Измеряли изменение баллов по DAPSA по сравнению с исходным уровнем. Оценка DAPSA представляет собой совокупность числа болезненных и опухших суставов, уровня СРБ, оценки пациентом боли и общей оценки пациентом активности артрита, а более высокий балл по DAPSA указывает на большую тяжесть заболевания.

На 24-й неделе большее среднее (95% ДИ) снижение баллов по DAPSA по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе приема гуселькумаба (-14,541 [-17,639, -11,443]) по сравнению с группой приема плацебо (-5,754 [-9,517, -1,991]). Средняя разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила -8,787 (-12,538, -5,036). Результаты анализа данных на 24-й неделе наблюдения соответствовали результатам первичного анализа, однако величина разницы (95% ДИ) (-5,764 [-9,595, -1,933]) между группами была ниже.

Была измерена доля субъектов, добившихся улучшения балла по BASDAI на  $\geq 20\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$  и  $\geq 90\%$  по сравнению с исходным уровнем при визите до 24-й недели. BASDAI основан на 6 вопросах, касающихся 5 основных симптомов анкилозирующего спондилита, при субъективной оценке самим пациентом. Более высокие баллы указывают на большую тяжесть заболевания, а снижение баллов на 50% или 2 балла считаются клинически значимыми. Среди подгруппы субъектов, которые страдали спондилитом и поражением периферических суставов в качестве основного проявления артрита в группах приема плацебо (26 [27,1%]) и гуселькумаба (47 [25,0%]), аналогичные доли субъектов в группах приема плацебо и гуселькумаба достигли улучшения на  $\geq 20\%$  (34,6% [n = 9] и 31,9% [n = 15] соответственно) и улучшения на  $\geq 50\%$  (5 (19,2% [n = 5] и 19,1% [n = 9] соответственно) в баллах по BASDAI на 24-й неделе. Улучшение показателей на  $\geq 70\%$  и  $\geq 90\%$  наблюдалось только в группе приема гуселькумаба (2,8% [n = 6] и 2,1% [n = 1] соответственно).

Измеряли изменение mCPDAI по сравнению с исходным уровнем при визите до 24-й недели. Балл по mCPDAI рассчитывают на основе комбинации числа болезненных и опухших суставов, HAQ-DI, PASI, DLQI, дактилита и энтезита. Конечный индекс может находиться в диапазоне от 0 до 12, причем более высокое значение относится к более тяжелому заболеванию. На 16-й неделе и 24-й неделе большее среднее (95% ДИ) снижение балла по mCPDAI по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе приема гуселькумаба (-1,913 [-2,334, -1,493] и -1,853 [-2,318, -1,388] соответственно) по сравнению с группой приема плацебо (-0,560 [-1,061, -0,058] и -0,426 [-0,981, 0,130] соответственно). Средние разницы (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба на 16-й неделе и 24-й неделе составили -1,354 (-1,850, -0,858) и -1,428 (-1,974, -0,881) соответственно. Аналогичные результаты были получены при анализе с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения, однако величина разницы (95% ДИ) на 24-й

неделе ( $-0,864$  [ $-1,389, -0,339$ ]) между группами в пользу гуселькумаба была ниже по сравнению с первичным анализом.

Было измерено изменение баллов по GRACE по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе на основе составной оценки. Балл индекса GRACE рассчитывают на основе среднего арифметического функции желательности (AMDF). AMDF зависит от числа болезненных и опухших суставов, оценки HAQ-D, общей оценки пациентом активности заболевания (артрит и псориаз), оценки пациентом активности кожного заболевания, общей оценки пациентом активности заболевания (артрит), оценки PASI и индекса качества жизни при псориатическом артрите. Более высокий балл GRACE указывает на большую степень тяжести заболевания. На 16-й неделе и 24-й неделе большее среднее снижение (95% ДИ) по баллу GRACE по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группе приема гуселькумаба ( $-1,451$  [ $-1,749, -1,153$ ] и  $-1,538$  [ $-1,850, -1,225$ ] соответственно) по сравнению с группой приема плацебо ( $-0,363$  [ $-0,720, -0,005$ ] и  $-0,287$  [ $-0,663, 0,088$ ] соответственно). Это указывало на снижение активности заболевания в группе приема гуселькумаба по сравнению с исходным уровнем до 24-й недели. Средние разницы (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба на 16-й неделе и 24-й неделе составили  $-1,089$  ( $-1,446, -0,731$ ) и  $-1,251$  ( $-1,626, -0,876$ ) соответственно. Аналогичные результаты были получены при анализе с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения, однако величина разницы (95% CI) ( $-0,815$  [ $-1,181, -0,450$ ]) между группами на 24-й неделе в пользу гуселькумаба была ниже по сравнению с первичным анализом.

Были измерены результаты субъектов, достигших низкой активности заболевания ( $< 2,3$ ) по шкале GRACE до 24-й недели. На 16-й неделе и 24-й неделе низкая активность заболевания наблюдалась среди большей доли субъектов в группе приема гуселькумаба (15,3% [ $n = 29$ ] и 17,5% [ $n = 33$ ] соответственно) по сравнению с группой приема плацебо (5,2% [ $n = 5$ ] и 3,1% [ $n = 3$ ] соответственно). Процентные разницы (95% ДИ) между группами на 16-й неделе и 24-й неделе в пользу гуселькумаба составили 10,1 (3,4; 16,8) и 14,3 (7,9; 20,6) соответственно. На исходном уровне в общей сложности 64 (66,7%) субъектов в группе приема плацебо и 126 (67,4%) субъектов в группе приема гуселькумаба страдали энтезитом с баллом по LEI  $> 0$ .

На 24-й неделе разрешение энтезита определяли как отсутствие энтезита у субъектов, у которых на исходном уровне имелся по меньшей мере 1 (из общего числа 6) участок (-ки) энтезита. На 24-й неделе более высокая доля субъектов в группе

приема гуселькумаба (39,7% [n = 50]) сообщила о разрешении энтезита по сравнению с группой приема плацебо (18,8% [n = 12]). Процентная разница (95% ДИ) на 24-й неделе между группами в пользу гуселькумаба составила 21,6 (8,8, 34,4). Аналогичные результаты были получены для анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения; однако процентная разница (95% ДИ) (11,0 [-3,7, 25,7]) между группами в пользу гуселькумаба была ниже, чем полученная в результате первичного анализа.

Доля субъектов, достигших разрешения энтезита (LEI), при визите на 24-й неделе на основе составной оценки и для анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критерию неэффективности лечения анализа 1) среди субъектов с энтезитом (LEI) на исходном уровне представлены в Приложении TEFENL05 и Приложении TEFENL06 соответственно.

В общей сложности 36 (37,5%) субъектов в группе приема плацебо и 67 (35,8%) субъектов в группе приема гуселькумаба страдали от дактилита на исходном уровне. Была измерена доля субъектов, достигших разрешения дактилита на 24-й неделе. Дактилит оценивают по шкале от 0 до 60, с максимальным баллом 3 за каждую цифру (кисти и стопы). Разрешение дактилита определяли как 0 баллов для субъекта, который имел оценку выше нуля на исходном уровне. На 24-й неделе большая часть субъектов в группе, принимавшей гуселькумаб (44,8%, n = 30), достигла разрешения дактилита по сравнению с группой приема плацебо (25,0%, n = 9). Между группами наблюдалась процентная разница (95% ДИ) 19,9 (2,7; 37,1) в пользу гуселькумаба. Результаты анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения отличались от первичного анализа; численно большая доля субъектов в группе приема плацебо (63,9%, n = 23) достигла разрешения дактилита по сравнению с группой приема гуселькумаба (59,7%, n = 40). Процентная разница (95% ДИ) между группами составила -3,0 (-21,8; 15,8).

Была измерена доля субъектов, достигших MDA и VLDA на 24-й неделе. Минимальная активность заболевания (MDA) определяется как достижение 5 из следующих 7 критериев: количество болезненных суставов  $\leq 1$ , количество опухших суставов  $\leq 1$ , активность и индекс степени тяжести псориаза  $\leq 1$ , оценка боли пациентом  $\leq 15$ , общая оценка пациентом активности заболевания  $\leq 20$ , балл HAQ-DI  $\leq 0,5$ , болезненные точки энтезов  $\leq 1$ . Очень низкая активность заболевания (VLDA) достигалась, если выполнялись все 7 из следующих критериев. На 24-й неделе большая доля субъектов в группе приема гуселькумаба (14,8%, n = 28) достигла ответа на MDA

по сравнению с группой приема плацебо (3,1%, n = 3). Процентная разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила 11,7 (5,6, 17,7). Результат анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения согласуется с первичным анализом; процентная  
 5 разница (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба составила 11,6 (4,7, 18,5). На 24-й неделе 7 (3,7%) субъектов в группе приема гуселькумаба достигли ответа на VLDA, в то время как в группе приема плацебо никто не достиг ответа. Результаты анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения были идентичны первичному  
 10 анализу.

На 16-й неделе и 24-й неделе большая доля субъектов в группе приема гуселькумаба (10,6% [n = 20] и 14,8% [n = 28] соответственно) достигла ответа на MDA по сравнению с группой приема плацебо (3,1%, n = 3 в оба момента времени). Процентные разницы (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба на 16-й неделе  
 15 и 24-й неделе составили 7,5 (1,9, 13,0) и 11,7 (5,6, 17,7) соответственно. Результат анализа с помощью всех наблюдаемых данных на 24-й неделе независимо от соответствия критериям неэффективности лечения согласуется с первичным анализом; процентные разницы (95% ДИ) между группами в пользу гуселькумаба на 16-й неделе и 24-й неделе составили 7,5 (1,5, 13,5) и 11,6 (4,7, 18,5) соответственно. На 16-й неделе  
 20 3 (1,6%) субъекта в группе приема гуселькумаба и 1 субъект (1,0%) достигли ответа на VLDA. К 24-й неделе 7 (3,7%) субъектов в группе приема гуселькумаба достигли ответа на VLDA; ни один из субъектов группы приема плацебо не достиг ответа на VLDA к 24-й неделе.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНИВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ**

25 Наборы данных для анализа безопасности на протяжении 24-й недели:

- По плацебо: Сюда вошли 96 субъектов, которые были рандомизированы в группу приема плацебо на 0-й неделе. Из них 51 получал только плацебо до 24-й недели, а 45 получали плацебо, пока не перешли на гуселькумаб на 16-й неделе. Для этого набора описана только оценка безопасности при приеме плацебо.
- 30 • Переход с плацебо на гуселькумаб до 24-й недели: Сюда вошли 45 субъектов, которые были рандомизированы в группу приема плацебо, но которые соответствовали критериям раннего исключения и перешли на гуселькумаб на 16-й неделе. Для этого набора были описаны только события, связанные с безопасностью при приеме гуселькумаба.

- Субъекты, рандомизированные в группу приема гуселькумаба: Сюда вошли 189 субъектов, которые были рандомизированы в группу приема гуселькумаба на 0-й неделе и получали только гуселькумаб до 24-й недели. Субъекты этой группы, которым была назначена инъекция плацебо при раннем исключении на 16-й неделе для поддержания слепоты анализа, также считались частью этой группы.
- Объединенная группа, получавшая гуселькумаб: Сюда вошли 234 субъекта, получившие по меньшей мере 1 дозу гуселькумаба до 24-й недели, а также субъекты, рандомизированные для получения гуселькумаба на 0-й неделе (189 субъектов), а также субъекты из группы приема плацебо, которые перешли на гуселькумаб до 24-й недели после раннего исключения (45 субъектов).

### **Сводные данные по НЯ до 24-й недели**

До 24-й недели 46 (47,9%) субъектов, принимавших плацебо, и 86 (36,8%) субъектов объединенной группы, принимавшей гуселькумаб, сообщили по меньшей мере об одном НЯВЛ, из которых 3 (3,1%) и 8 (3,4%) соответственно сообщили по меньшей мере об одном серьезном нежелательном явлении (СНЯ), а 2 (2,1%) и 5 (2,1%) соответственно прекратили участие в исследовании из-за НЯ. Среди субъектов, перешедших на гуселькумаб после раннего исключения, 6 (13,3%) сообщили по меньшей мере об одном НЯВЛ, 1 (2,2%) сообщил по меньшей мере об одном СНЯ, и ни один из субъектов исследования не прекратил участие в исследовании из-за НЯ. Подавляющее большинство (> 95%) субъектов в каждой группе сообщили о НЯ только легкой или умеренной интенсивности. Летальные случаи до 24-й недели не были зарегистрированы.

### **Связанные НЯВЛ до 24-й недели**

В группе приема плацебо инфекции и инвазии (n = 8, 8,3%) были наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями, возникшими при лечении, которые считались связанными с исследуемым препаратом. в объединенной группе приема гуселькумаба о НЯВЛ, которые считались обоснованно связанными с исследуемым препаратом, сообщили 27 (11,5%) субъектов, 2 из которых перешли на гуселькумаб после раннего исключения. Наиболее часто сообщаемыми НЯВЛ с обоснованной причинной связью с гуселькумабом были инфекции и инвазии (n = 10, 4,3%), общие нарушения и состояния на участке введения (n = 6, 2,6%) и отклонения в лабораторных исследованиях (n = 6, 2,6%).

### **Серьезные нежелательные явления до 24-й недели**

До 24-й недели у 3 (3,1%) субъектов, принимавших плацебо, и у 8 (3,4%) субъектов объединенной группы, принимавшей гуселькумаб, из которых 1 перешел на гуселькумаб после раннего исключения, возникло по меньшей мере одно серьезное нежелательное явление.

#### 5 **Другие значимые нежелательные явления**

До 24-й недели 2 (2,1%) субъекта, принимавшие плацебо, и 5 (2,1%) в объединенной группе, принимавшей гуселькумаб, прекратили участие в исследовании после одного или более НЯВЛ.

#### **Вывод (-ы) на 24-й неделе**

10 Лечение гуселькумабом в дозе 100 мг на 0-й неделе и 4-й неделе, а затем каждые 8 недель в этом исследовании продемонстрировало превосходство гуселькумаба над плацебо в отношении первичного конечного показателя ответа по ACR 20 на 24-й неделе. Превосходство гуселькумаба над плацебо было установлено по всем 4  
15 ключевым вторичным конечным показателям на 24-й неделе на основе заданной иерархической процедуры тестирования: HAQ-DI, ответ по ACR 50, SF-36 PCS и PASI 100.

В целом гуселькумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении признаков и симптомов псориаза суставов и кожи, улучшения физических функций и улучшения физического компонента качества жизни, связанного со здоровьем.

20 В данном исследовании режим дозирования гуселькумаба был безопасным и хорошо переносился до 24-й недели. Профиль безопасности гуселькумаба до 24-й недели в этой популяции пациентов с псориатическим артритом, невосприимчивых к терапии анти-ФНО агентами, в целом соответствует профилю, продемонстрированному при показаниях к псориазу или бионаивному псориатическому артриту.

#### 25 **Результаты эффективности на 48-й неделе**

До 48-й недели 11,6% и 13,5% субъектов прекратили прием исследуемого препарата в группах приема гуселькумаба (GUS) и плацебо (PBO) соответственно. Наиболее частыми причинами прекращения приема исследуемого препарата были нежелательные явления (31,8% по сравнению с 23,1 соответственно), отсутствие/утрата  
30 эффективности (22,7% по сравнению с 23,1 соответственно) и прекращение участия субъекта (22,7% по сравнению с 23,1 соответственно). Среди субъектов, которые продолжали участвовать в исследовании препарата после 24-й недели (174 и 87 соответственно, включенных в FAS2), 4,0% и 4,6% субъектов прекратили участие в исследовании препарата после 24-й недели и до 48-й недели в группах приема GUS

и PBO соответственно. До 48-й недели у 45,0% и 45,8% субъектов было зарегистрировано одно или более серьезных отклонений от протокола в группах приема GUS и PBO соответственно, из которых 24,7% и 20,5% соответственно были связаны с COVID-19. в общей сложности 11 субъектов были исключены из анализа каждого протокола на 56-й неделе, поскольку серьезное отклонение от протокола повлияло на анализ эффективности на 48-й неделе, основанный на медицинском анализе данных.

### **Ответы по ACR**

Ниже приведены доли субъектов, достигших ответа по ACR20/50/70 с течением времени с 4-й недели по 48-ю неделю. Как показано в таблицах 21 и 22 ниже, среди рандомизированных для GUS субъектов общая наблюдаемая доля субъектов, достигших ответа по ACR20, составила 54,9% на 24-й неделе и далее до 72,3% на 48-й неделе. Из субъектов, которые были направлены на раннее исключение на 16-й неделе, 36,8% достигли ответа по ACR20 на 24-й неделе и 58,3% на 48-й неделе. Из тех, у кого не было раннего исключения на 16-й неделе, ответ по ACR20 наблюдался у 59,6% на 24-й неделе и у 76,2% субъектов на 48-й неделе. Среди рандомизированных субъектов по GUS, которые достигли ACR20 на 24-й неделе и продолжили участие в исследовании до 48-й недели, 91,2% сохранили ACR20 на 48-й неделе, независимо от выбора пути раннего исключения.

20

Таблица 21. Число субъектов, достигших ответа по ACR 20 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	150	39	189

Неделя 4

Таблица 21. Число субъектов, достигших ответа по ACR 20 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	150	39	189
Субъекты с ответом ACR 20	32 (21,3%)	4 (10,3%)	36 (19,0%)
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	149	39	188
Субъекты с ответом ACR 20	59 (39,6%)	9 (23,1%)	68 (36,2%)
Неделя 12			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	146	39	185
Субъекты с ответом ACR 20	75 (51,4%)	7 (17,9%)	82 (44,3%)
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	146	39	185
Субъекты с ответом ACR 20	83 (56,8%)	5 (12,8%)	88 (47,6%)
Неделя 20			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	144	39	183
Субъекты с ответом ACR 20	82 (56,9%)	9 (23,1%)	91 (49,7%)

Таблица 21. Число субъектов, достигших ответа по ACR 20 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
<b>Неделя 24</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	146	38	184
Субъекты с ответом ACR 20	87 (59,6%)	14 (36,8%)	101 (54,9%)
<b>Неделя 28</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	137	36	173
Субъекты с ответом ACR 20	95 (69,3%)	17 (47,2%)	112 (64,7%)
<b>Неделя 36</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	130	35	165
Субъекты с ответом ACR 20	99 (76,2%)	18 (51,4%)	117 (70,9%)
<b>Неделя 44</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	131	33	164
Субъекты с ответом ACR 20	98 (74,8%)	22 (66,7%)	120 (73,2%)
<b>Неделя 48</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	130	36	166
Субъекты с ответом ACR 20	99 (76,2%)	21 (58,3%)	120 (72,3%)

Таблица 21. Число субъектов, достигших ответа по ACR 20 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
--	--	-------

Обозначения: ACR — Американская коллегия ревматологов, СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, HAQ-DI — опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> Ответ по ACR 20 определяется как улучшение на  $\geq 20\%$  от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и  $\geq 20\%$  улучшение относительно исходного уровня по меньшей мере в 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности болезни пациентом, общая оценка активности болезни врачом, HAQ-DI и СРБ.

Таблица 22. Доля субъектов, которые сохраняли ответ ACR 20 на 48-й неделе, среди субъектов, достигших ответа ACR 20 на 24-й неделе, в отношении субъектов, рандомизированных по получению гуселькумаба. Полная выборка для анализа 2 (CNT01959PSA3003)

Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего	
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 2	84	14	98

Неделя 24

Таблица 22. Доля субъектов, которые сохраняли ответ ACR 20 на 48-й неделе, среди субъектов, достигших ответа ACR 20 на 24-й неделе, в отношении субъектов, рандомизированных по получению гуселькумаба. Полная выборка для анализа 2 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	84	14	98
Субъекты с ответом ACR 20	84 (100,0%)	14 (100,0%)	98 (100,0%)
Неделя 28			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	84	14	98
Субъекты с ответом ACR 20	77 (91,7%)	14 (100,0%)	91 (92,9%)
Неделя 36			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	83	14	97
Субъекты с ответом ACR 20	77 (92,8%)	13 (92,9%)	90 (92,8%)
Неделя 44			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	82	13	95
Субъекты с ответом ACR 20	72 (87,8%)	13 (100,0%)	85 (89,5%)
Неделя 48			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 <sup>a</sup>	77	14	91
Субъекты с ответом ACR 20	70 (90,9%)	13 (92,9%)	83 (91,2%)

Таблица 22. Доля субъектов, которые сохраняли ответ ACR 20 на 48-й неделе, среди субъектов, достигших ответа ACR 20 на 24-й неделе, в отношении субъектов, рандомизированных по получению гуселькумаба. Полная выборка для анализа 2 (CNTO1959PSA3003)

Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
--	--	-------

Обозначения: ACR — Американская коллегия ревматологов, СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, HAQ-DI — опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> Ответ по ACR 20 определяется как улучшение на  $\geq 20\%$  от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и  $\geq 20\%$  улучшение относительно исходного уровня по меньшей мере в 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности болезни пациентом, общая оценка активности болезни врачом, HAQ-DI и СРБ.

Полная выборка для анализа 2 включает в себя всех рандомизированных субъектов, которые еще проходили исследуемое лечение на 24-й неделе.

Как показано в таблицах 23 и 24 ниже, у рандомизированных для GUS субъектов, которые были направлены, и тех, кто не был направлен на раннее исключение на 16-й неделе, на 24-й неделе наблюдался ответ по ACR50 в 13,2% и 26,7% случаев соответственно. На 48-й неделе этот показатель увеличился до 41,7% и 50,4% соответственно. в целом, 48,5% достигли ответа по ACR50 на 48-й неделе. Среди рандомизированных субъектов по GUS, которые достигли ACR50 на 24-й неделе и продолжили участие в исследовании до 48-й недели, 94,6% сохранили ACR50 на 48-й неделе, независимо от выбора пути раннего исключения.

Таблица 23. Число субъектов, достигших ответа по ACR 50 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба; Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	150	39	189
Неделя 4			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	150	39	189
Субъекты с ответом ACR 50	1 (0,7%)	0	1 (0,5%)
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	149	39	188
Субъекты с ответом ACR 50	16 (10,7%)	0	16 (8,5%)
Неделя 12			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	146	39	185
Субъекты с ответом ACR 50	28 (19,2%)	1 (2,6%)	29 (15,7%)
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	146	39	185
Субъекты с ответом ACR 50	30 (20,5%)	0	30 (16,2%)
Неделя 20			

Таблица 23. Число субъектов, достигших ответа по ACR 50 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба; Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	144	39	183
Субъекты с ответом ACR 50	38 (26,4%)	3 (7,7%)	41 (22,4%)
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	146	38	184
Субъекты с ответом ACR 50	39 (26,7%)	5 (13,2%)	44 (23,9%)
Неделя 28			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	137	36	173
Субъекты с ответом ACR 50	39 (28,5%)	7 (19,4%)	46 (26,6%)
Неделя 36			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	132	35	167
Субъекты с ответом ACR 50	54 (40,9%)	2 (5,7%)	56 (33,5%)
Неделя 44			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	130	34	164
Субъекты с ответом ACR 50	63 (48,5%)	13 (38,2%)	76 (46,3%)

Таблица 23. Число субъектов, достигших ответа по ACR 50 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба; Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Неделя 48			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	131	36	167
Субъекты с ответом ACR 50	66 (50,4%)	15 (41,7%)	81 (48,5%)

Обозначения: ACR — Американская коллегия ревматологов, СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, HAQ-DI — опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> Ответ по ACR 50 определяется как улучшение на  $\geq 50\%$  от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и  $\geq 50\%$  улучшение относительно исходного уровня по меньшей мере в 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности болезни пациентом, общая оценка активности болезни врачом, HAQ-DI и СРБ.

Таблица 24. Доля субъектов, которые сохраняли ответ ACR 50 на 48-й неделе, среди субъектов, достигших ответа ACR 50 на 24-й неделе, в отношении субъектов, рандомизированных по получению гуселькумаба; Полная выборка для анализа 2 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 2	37	5	42
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	37	5	42
Субъекты с ответом ACR 50	37 (100,0%)	5 (100,0%)	42 (100,0%)
Неделя 28			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	37	5	42
Субъекты с ответом ACR 50	24 (64,9%)	4 (80,0%)	28 (66,7%)
Неделя 36			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	37	5	42
Субъекты с ответом ACR 50	31 (83,8%)	2 (40,0%)	33 (78,6%)
Неделя 44			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	35	5	40
Субъекты с ответом ACR 50	31 (88,6%)	3 (60,0%)	34 (85,0%)
Неделя 48			

Таблица 24. Доля субъектов, которые сохраняли ответ ACR 50 на 48-й неделе, среди субъектов, достигших ответа ACR 50 на 24-й неделе, в отношении субъектов, рандомизированных по получению гуселькумаба; Полная выборка для анализа 2 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 <sup>a</sup>	32	5	37
Субъекты с ответом ACR 50	30 (93,8%)	5 (100,0%)	35 (94,6%)

Обозначения: ACR — Американская коллегия ревматологов, СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, HAQ-DI — опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> Ответ по ACR 50 определяется как улучшение на  $\geq 50\%$  от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и  $\geq 50\%$  улучшение относительно исходного уровня по меньшей мере в 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности болезни пациентом, общая оценка активности болезни врачом, HAQ-DI и СРБ.

Полная выборка для анализа 2 включает в себя всех рандомизированных субъектов, которые еще проходили исследуемое лечение на 24-й неделе.

Как показано в таблицах 25 и 26 ниже, среди рандомизированных для GUS субъектов, для субъектов, направленных на раннее исключение на 16-й неделе, и для пациентов без раннего исключения, на 24-й неделе наблюдался ответ по ACR70 2,6% и 10,3% соответственно. На 48-й неделе уровень ответа по ACR70 увеличился до 22,2% и 30,1% соответственно. в целом, 28,4% достигли ответа по ACR70 на 48-й неделе. Среди рандомизированных субъектов для GUS, которые достигли ACR70 на 24-й неделе и продолжили участие в исследовании до 48-й недели, 81,3% достигли ACR70 на 48-й неделе.

Таблица 25. Число субъектов, достигших ответа по ACR 70 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба; Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	150	39	189
Неделя 4			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	150	39	189
Субъекты с ответом ACR 70	0	0	0
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	149	39	188
Субъекты с ответом ACR 70	1 (0,7%)	0	1 (0,5%)
Неделя 12			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	146	39	185
Субъекты с ответом ACR 70	7 (4,8%)	1 (2,6%)	8 (4,3%)
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	146	39	185
Субъекты с ответом ACR 70	12 (8,2%)	0	12 (6,5%)
Неделя 20			

Таблица 25. Число субъектов, достигших ответа по ACR 70 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба; Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	144	39	183
Субъекты с ответом ACR 70	13 (9,0%)	1 (2,6%)	14 (7,7%)
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	146	38	184
Субъекты с ответом ACR 70	15 (10,3%)	1 (2,6%)	16 (8,7%)
Неделя 28			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	137	36	173
Субъекты с ответом ACR 70	14 (10,2%)	4 (11,1%)	18 (10,4%)
Неделя 36			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	134	35	169
Субъекты с ответом ACR 70	26 (19,4%)	1 (2,9%)	27 (16,0%)
Неделя 44			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	132	34	166
Субъекты с ответом ACR 70	30 (22,7%)	5 (14,7%)	35 (21,1%)

Таблица 25. Число субъектов, достигших ответа по ACR 70 по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели, на основе данных наблюдения для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба; Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Неделя 48			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	133	36	169
Субъекты с ответом ACR 70	40 (30,1%)	8 (22,2%)	48 (28,4%)

Обозначения: ACR — Американская коллегия ревматологов, СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, HAQ-DI — опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> Ответ по ACR 70 определяется как улучшение на  $\geq 70\%$  от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и  $\geq 70\%$  улучшение относительно исходного уровня по меньшей мере в 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности болезни пациентом, общая оценка активности болезни врачом, HAQ-DI и СРБ.

Таблица 26. Доля субъектов, которые сохраняли ответ ACR 70 на 48-й неделе, среди субъектов, достигших ответа ACR 70 на 24-й неделе, в отношении субъектов, рандомизированных по получению гуселькумаба; Полная выборка для анализа 2 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 2	15	1	16
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	15	1	16
Субъекты с ответом ACR 70	15 (100,0%)	1 (100,0%)	16 (100,0%)
Неделя 28			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	15	1	16
Субъекты с ответом ACR 70	10 (66,7%)	0	10 (62,5%)
Неделя 36			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	15	1	16
Субъекты с ответом ACR 70	11 (73,3%)	0	11 (68,8%)
Неделя 44			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	14	1	15
Субъекты с ответом ACR 70	12 (85,7%)	0	12 (80,0%)
Неделя 48			

Таблица 26. Доля субъектов, которые сохраняли ответ ACR 70 на 48-й неделе, среди субъектов, достигших ответа ACR 70 на 24-й неделе, в отношении субъектов, рандомизированных по получению гуселькумаба; Полная выборка для анализа 2 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 <sup>a</sup>	15	1	16
Субъекты с ответом ACR 70	13 (86,7%)	0	13 (81,3%)

Обозначения: ACR — Американская коллегия ревматологов, СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, HAQ-DI — опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> Ответ по ACR 70 определяется как улучшение на  $\geq 70\%$  от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и  $\geq 70\%$  улучшение относительно исходного уровня по меньшей мере в 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности болезни пациентом, общая оценка активности болезни врачом, HAQ-DI и СРБ.

Полная выборка для анализа 2 включает в себя всех рандомизированных субъектов, которые еще проходили исследуемое лечение на 24-й неделе.

### **HAQ-DI**

Как показано в таблице 27 ниже, начиная со среднего значения HAQ-DI, равного 1,33 на исходном уровне, у рандомизированных для GUS субъектов улучшение в среднем составило 0,29 балла на 24-й неделе и 0,47 балла на 48-й неделе. Субъекты, которые были направлены на раннее исключение на 16-й неделе, по сравнению с теми, у кого не было раннего исключения, имели немного более высокий исходный уровень: 1,42 по сравнению с 1,31. Хотя у субъектов, рандомизированных для GUS, которые были направлены на раннее исключение, улучшение на 24-й неделе составляло менее – 0,18 по сравнению с –0,32 по сравнению с субъектами GUS без раннего исключения,

улучшение между этими группами на 48-й неделе было одинаковым:  $-0,43$  по сравнению с  $-0,48$  соответственно.

Таблица 27. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменении по сравнению с исходным уровнем балла HAQ-DI при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	150	39	189
Неделя 0			
N	150	39	189
Среднее (СО)	1,31 (0,629)	1,42 (0,485)	1,33 (0,603)
Медиана	1,38	1,38	1,38
Диапазон	(0,0; 2,8)	(0,6; 2,8)	(0,0; 2,8)
Интервал IQ	(0,88; 1,88)	(1,00; 1,75)	(0,88; 1,88)
Неделя 4			
N	150	39	189
Среднее (СО)	1,18 (0,621)	1,32 (0,510)	1,21 (0,601)
Медиана	1,13	1,25	1,13
Диапазон	(0,0; 2,9)	(0,4; 2,8)	(0,0; 2,9)
Интервал IQ	(0,75; 1,75)	(1,00; 1,63)	(0,88; 1,75)
Изменение относительно исходного уровня			
N	150	38	188
Среднее (СО)	$-0,13$ (0,461)	$-0,10$ (0,357)	$-0,12$ (0,441)
Медиана	$-0,13$	$-0,06$	$-0,13$

Таблица 27. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменении по сравнению с исходным уровнем балла HAQ-DI при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Диапазон	(-1,4; 1,9)	(-0,8; 1,1)	(-1,4; 1,9)
Интервал IQ	(-0,38; 0,13)	(-0,38; 0,13)	(-0,38; 0,13)
<b>Неделя 8</b>			
N	149	39	188
Среднее (CO)	1,11 (0,602)	1,20 (0,517)	1,13 (0,585)
Медиана	1,13	1,13	1,13
Диапазон	(0,0; 2,5)	(0,3; 2,5)	(0,0; 2,5)
Интервал IQ	(0,63; 1,50)	(0,88; 1,50)	(0,75; 1,50)
<b>Изменение относительно исходного уровня</b>			
N	149	38	187
Среднее (CO)	-0,20 (0,522)	-0,22 (0,458)	-0,20 (0,509)
Медиана	-0,25	-0,13	-0,25
Диапазон	(-1,8; 1,6)	(-1,4; 0,6)	(-1,8; 1,6)
Интервал IQ	(-0,50; 0,13)	(-0,63; 0,13)	(-0,50; 0,13)
<b>Неделя 12</b>			
N	146	39	185
Среднее (CO)	1,02 (0,621)	1,33 (0,574)	1,09 (0,622)
Медиана	1,00	1,25	1,13
Диапазон	(0,0; 2,6)	(0,0; 2,8)	(0,0; 2,8)
Интервал IQ	(0,50; 1,50)	(1,00; 1,63)	(0,63; 1,50)

Таблица 27. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменении по сравнению с исходным уровнем балла HAQ-DI при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	38	184
Среднее (CO)	-0,30 (0,578)	-0,09 (0,424)	-0,25 (0,555)
Медиана	-0,25	-0,06	-0,25
Диапазон	(-2,0; 1,5)	(-1,0; 1,0)	(-2,0; 1,5)
Интервал IQ	(-0,63; 0,00)	(-0,38; 0,13)	(-0,50; 0,13)
Неделя 16			
N	146	39	185
Среднее (CO)	0,99 (0,626)	1,38 (0,592)	1,07 (0,637)
Медиана	1,00	1,38	1,00
Диапазон	(0,0; 2,6)	(0,0; 2,4)	(0,0; 2,6)
Интервал IQ	(0,63; 1,38)	(1,00; 1,75)	(0,63; 1,50)
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	38	184
Среднее (CO)	-0,33 (0,574)	-0,04 (0,447)	-0,27 (0,561)
Медиана	-0,31	0,00	-0,25
Диапазон	(-1,9; 1,9)	(-1,1; 1,0)	(-1,9; 1,9)
Интервал IQ	(-0,63; 0,00)	(-0,38; 0,25)	(-0,50; 0,00)

Таблица 27. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменении по сравнению с исходным уровнем балла HAQ-DI при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Неделя 20			
N	144	39	183
Среднее (СО)	1,02 (0,639)	1,27 (0,577)	1,07 (0,633)
Медиана	1,00	1,25	1,13
Диапазон	(0,0; 2,5)	(0,0; 2,3)	(0,0; 2,5)
Интервал IQ	(0,50; 1,50)	(0,75; 1,75)	(0,63; 1,63)
Изменение относительно исходного уровня			
N	144	38	182
Среднее (СО)	-0,31 (0,557)	-0,15 (0,468)	-0,28 (0,542)
Медиана	-0,25	-0,13	-0,25
Диапазон	(-2,0; 1,9)	(-1,4; 0,8)	(-2,0; 1,9)
Интервал IQ	(-0,63; 0,00)	(-0,38; 0,13)	(-0,63; 0,00)
Неделя 24			
N	146	38	184
Среднее (СО)	0,99 (0,648)	1,26 (0,536)	1,05 (0,635)
Медиана	1,00	1,25	1,00
Диапазон	(0,0; 2,6)	(0,3; 2,3)	(0,0; 2,6)
Интервал IQ	(0,50; 1,50)	(0,88; 1,63)	(0,50; 1,50)

Таблица 27. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменении по сравнению с исходным уровнем балла HAQ-DI при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	37	183
Среднее (CO)	-0,32 (0,580)	-0,18 (0,426)	-0,29 (0,554)
Медиана	-0,25	-0,13	-0,25
Диапазон	(-1,9; 1,8)	(-1,1; 0,9)	(-1,9; 1,8)
Интервал IQ	(-0,63; 0,00)	(-0,50; 0,13)	(-0,63; 0,00)
Неделя 28			
N	137	36	173
Среднее (CO)	0,98 (0,638)	1,15 (0,612)	1,01 (0,634)
Медиана	1,00	1,13	1,00
Диапазон	(0,0; 2,8)	(0,0; 2,4)	(0,0; 2,8)
Интервал IQ	(0,50; 1,38)	(0,69; 1,69)	(0,50; 1,38)
Изменение относительно исходного уровня			
N	137	35	172
Среднее (CO)	-0,36 (0,585)	-0,31 (0,465)	-0,35 (0,561)
Медиана	-0,25	-0,13	-0,25
Диапазон	(-2,3; 1,3)	(-1,3; 0,5)	(-2,3; 1,3)
Интервал IQ	(-0,63; 0,00)	(-0,63; 0,00)	(-0,63; 0,00)

Таблица 27. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменении по сравнению с исходным уровнем балла HAQ-DI при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Неделя 36			
N	134	35	169
Среднее (СО)	0,86 (0,610)	1,19 (0,602)	0,93 (0,621)
Медиана	0,88	1,25	0,88
Диапазон	(0,0; 2,5)	(0,1; 2,4)	(0,0; 2,5)
Интервал IQ	(0,38; 1,25)	(0,75; 1,75)	(0,38; 1,38)
Изменение относительно исходного уровня			
N	134	34	168
Среднее (СО)	-0,45 (0,577)	-0,27 (0,488)	-0,41 (0,563)
Медиана	-0,38	-0,19	-0,38
Диапазон	(-2,3; 1,0)	(-1,3; 0,6)	(-2,3; 1,0)
Интервал IQ	(-0,75; -0,13)	(-0,63; 0,13)	(-0,75; 0,00)
Неделя 44			
N	132	35	167
Среднее (СО)	0,84 (0,614)	1,07 (0,637)	0,89 (0,624)
Медиана	0,81	1,13	0,88
Диапазон	(0,0; 2,3)	(0,0; 2,3)	(0,0; 2,3)
Интервал IQ	(0,38; 1,25)	(0,50; 1,63)	(0,38; 1,25)

Таблица 27. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменении по сравнению с исходным уровнем балла HAQ-DI при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Изменение относительно исходного уровня			
N	132	34	166
Среднее (CO)	-0,48 (0,624)	-0,40 (0,521)	-0,46 (0,604)
Медиана	-0,38	-0,31	-0,38
Диапазон	(-2,3; 1,1)	(-1,4; 0,5)	(-2,3; 1,1)
Интервал IQ	(-0,88; -0,13)	(-0,88; 0,00)	(-0,88; 0,00)
Неделя 48			
N	136	36	172
Среднее (CO)	0,86 (0,639)	1,04 (0,712)	0,89 (0,657)
Медиана	0,88	1,06	0,88
Диапазон	(0,0; 2,5)	(0,0; 2,4)	(0,0; 2,5)
Интервал IQ	(0,25; 1,38)	(0,44; 1,44)	(0,25; 1,38)
Изменение относительно исходного уровня			
N	136	35	171
Среднее (CO)	-0,48 (0,604)	-0,43 (0,584)	-0,47 (0,598)
Медиана	-0,38	-0,25	-0,38
Диапазон	(-2,3; 1,0)	(-1,5; 0,5)	(-2,3; 1,0)
Интервал IQ	(-0,88; -0,13)	(-1,00; 0,00)	(-0,88; 0,00)

Таблица 27. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменении по сравнению с исходным уровнем балла HAQ-DI при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
--	--	--	-------

Обозначения: HAQ-DI — опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности, IQ — межквартильный интервал.

<sup>a</sup> Индекс HAQ представляет собой среднее значение рассчитанных оценок по категориям (одевание, вставание, питание, ходьба, гигиена, сила хвата и повседневная активность). Более низкие оценки указывают на лучшее функционирование.

### **SF36-PCS**

5 Как показано в таблице 28 ниже, начиная со среднего балла SF36-PCS, равного 33,0 на исходном уровне, у рандомизированных для GUS субъектов улучшение в среднем составило 5,83 балла на 24-й неделе и 8,44 балла на 48-й неделе. Субъекты, которые были направлены на раннее исключение, по сравнению с теми, у кого не было раннего исключения, имели немного более низкий исходный уровень: 31,8 по сравнению с 33,3. Средние улучшения на 24-й неделе составили 5,11 и 6,02, а на 48-й неделе — 7,83 и 8,60 соответственно.

Таблица 28. Сводная информация по наблюдаемому значению и изменению относительно исходного уровня SF-36 PCS при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
--	--	--	-------

Популяция анализа: Полная

выборка для анализа 1

150

39

189

Таблица 28. Сводная информация по наблюдаемому значению и изменению относительно исходного уровня SF-36 PCS при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Неделя 0			
N	150	39	189
Среднее (CO)	33,3 (6,89)	31,8 (7,32)	33,0 (6,99)
Медиана	33,5	31,4	33,1
Диапазон	(16; 51)	(11; 45)	(11; 51)
Интервал IQ	(28,3; 37,5)	(26,8; 36,9)	(28,2; 37,4)
Неделя 8			
N	149	39	188
Среднее (CO)	37,07 (8,399)	33,56 (7,676)	36,34 (8,357)
Медиана	37,48	35,70	36,96
Диапазон	(13,0; 58,5)	(15,7; 45,6)	(13,0; 58,5)
Интервал IQ	(30,87; 42,67)	(27,88; 38,96)	(30,40; 41,83)
Изменение относительно исходного уровня			
N	149	38	187
Среднее (CO)	3,68 (6,867)	1,91 (6,738)	3,32 (6,860)
Медиана	3,59	2,11	3,39
Диапазон	(-17,2; 21,4)	(-20,3; 21,7)	(-20,3; 21,7)
Интервал IQ	(-0,64; 7,84)	(-0,83; 5,04)	(-0,83; 7,29)

Неделя 16

Таблица 28. Сводная информация по наблюдаемому значению и изменению относительно исходного уровня SF-36 PCS при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
N	146	39	185
Среднее (СО)	38,88 (8,556)	33,66 (9,015)	37,78 (8,889)
Медиана	39,35	32,78	38,19
Диапазон	(16,7; 59,9)	(15,6; 54,7)	(15,6; 59,9)
Интервал IQ	(31,73; 45,77)	(27,67; 39,87)	(31,22; 44,00)
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	38	184
Среднее (СО)	5,49 (7,299)	2,05 (7,706)	4,78 (7,494)
Медиана	5,34	1,80	4,71
Диапазон	(-17,3; 32,8)	(-13,0; 20,3)	(-17,3; 32,8)
Интервал IQ	(1,36; 9,05)	(-3,26; 6,70)	(0,46; 9,02)
Неделя 24			
N	146	38	184
Среднее (СО)	39,48 (8,870)	36,53 (7,591)	38,87 (8,685)
Медиана	40,17	35,66	39,56
Диапазон	(14,8; 59,5)	(24,3; 58,3)	(14,8; 59,5)
Интервал IQ	(32,99; 46,12)	(29,79; 42,46)	(32,37; 44,93)
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	37	183

Таблица 28. Сводная информация по наблюдаемому значению и изменению относительно исходного уровня SF-36 PCS при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Среднее (СО)	6,02 (7,224)	5,11 (7,023)	5,83 (7,174)
Медиана	5,72	3,47	5,25
Диапазон	(-13,2; 31,3)	(-5,0; 23,8)	(-13,2; 31,3)
Интервал IQ	(1,60; 10,31)	(0,35; 9,01)	(1,20; 9,90)
Неделя 36			
N	133	35	168
Среднее (СО)	41,56 (8,729)	36,57 (9,249)	40,52 (9,042)
Медиана	42,18	38,19	40,65
Диапазон	(21,2; 60,9)	(16,7; 57,5)	(16,7; 60,9)
Интервал IQ	(35,17; 47,49)	(31,22; 41,73)	(33,96; 46,02)
Изменение относительно исходного уровня			
N	133	34	167
Среднее (СО)	8,12 (7,377)	5,71 (8,125)	7,63 (7,573)
Медиана	7,17	4,91	6,94
Диапазон	(-14,7; 29,8)	(-7,4; 24,2)	(-14,7; 29,8)
Интервал IQ	(2,60; 11,86)	(-0,71; 11,35)	(2,33; 11,86)
Неделя 48			
N	136	36	172
Среднее (СО)	41,69 (8,371)	39,09 (9,303)	41,15 (8,612)
Медиана	41,92	38,38	41,30

Таблица 28. Сводная информация по наблюдаемому значению и изменению относительно исходного уровня SF-36 PCS при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Диапазон	(21,2; 60,4)	(22,5; 60,7)	(21,2; 60,7)
Интервал IQ	(35,33; 47,36)	(32,75; 44,76)	(34,42; 47,06)
Изменение относительно исходного уровня			
N	136	35	171
Среднее (СО)	8,60 (7,230)	7,83 (7,497)	8,44 (7,270)
Медиана	6,98	7,61	7,07
Диапазон	(-9,0; 27,1)	(-6,2; 22,7)	(-9,0; 27,1)
Интервал IQ	(4,11; 13,67)	(1,76; 13,70)	(3,64; 13,70)

Обозначения: IQ — межквартильный интервал, PCS — сводные данные по физическим компонентам, SF-36 — краткий опросник-36 (пункты).

<sup>a</sup> PCS рассчитывают на основе 8 шкал документа SF-36 Связанного со здоровьем качества жизни, состоящего из 36 вопросов. Более высокие оценки указывают на лучшее состояние здоровья.

### Ответы по PASI

5 Ответ PASI100, PASI90 и PASI75 оценивали среди субъектов, которые имели псориатическое поражение площади поверхности тела (BSA), составляющее  $\geq 3\%$ , и балл общей оценки исследователем (IGA)  $\geq 2$  (легкая степень) на исходном уровне (при включении) (соответственно 55% и 70% от общей популяции PBO и GUS).

10 Как показано в таблице 29 ниже, среди рандомизированных для GUS субъектов общая наблюдаемая доля субъектов, достигших ответа PASI100, составила 41,1% на 24-й неделе и увеличилась до 66,1% на 48-й неделе. Среди субъектов GUS, которые были направлены на раннее исключение на 16-й неделе, 53,6% достигли ответа PASI100 на

48-й неделе, тогда как из тех, у кого не было раннего исключения, 69,9% достигли ответа PASI100 на 48-й неделе. Общий ответ на 48-й неделе составил 84,3% для PASI90 и 93,4% для PASI75.

Таблица 29. Число субъектов, достигших ответа PASI 100, ответа PASI  $\geq$  90, ответа PASI  $\geq$  75 при визите до 48-й недели среди субъектов, у которых было псориатическое поражение  $\geq$  3% площади поверхности тела (BSA) и оценка общей оценки исследователя (IGA)  $\geq$  2 (легкая степень) на исходном уровне для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб	Гуселькумаб	Всего
	100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов, которые имеют псориатическое поражение $\geq$ 3% площади поверхности тела (BSA) и балл по IGA $\geq$ 2 (легкая) на момент включения в исследование	103	30	133
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI100 <sup>a</sup>	100	30	130
Субъекты с ответом по PASI100	40 (40,0%)	5 (16,7%)	45 (34,6%)
Неделя 24			

Таблица 29. Число субъектов, достигших ответа PASI 100, ответа PASI  $\geq$  90, ответа PASI  $\geq$  75 при визите до 48-й недели среди субъектов, у которых было псориатическое поражение  $\geq$  3% площади поверхности тела (BSA) и оценка общей оценки исследователя (IGA)  $\geq$  2 (легкая степень) на исходном уровне для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб	Гуселькумаб	Всего
	100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI100 <sup>a</sup>	100	29	129
Субъекты с ответом по PASI100	42 (42,0%)	11 (37,9%)	53 (41,1%)
Неделя 48			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI100 <sup>a</sup>	93	28	121
Субъекты с ответом по PASI100	65 (69,9%)	15 (53,6%)	80 (66,1%)
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI90 <sup>a</sup>	100	30	130
Субъекты с ответом PASI90	54 (54,0%)	9 (30,0%)	63 (48,5%)
Неделя 24			

Таблица 29. Число субъектов, достигших ответа PASI 100, ответа PASI  $\geq$  90, ответа PASI  $\geq$  75 при визите до 48-й недели среди субъектов, у которых было псориатическое поражение  $\geq$  3% площади поверхности тела (BSA) и оценка общей оценки исследователя (IGA)  $\geq$  2 (легкая степень) на исходном уровне для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI90 <sup>a</sup>	100	29	129
Субъекты с ответом PASI90	70 (70,0%)	14 (48,3%)	84 (65,1%)
Неделя 48			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI90 <sup>a</sup>	93	28	121
Субъекты с ответом PASI90	80 (86,0%)	22 (78,6%)	102 (84,3%)
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI75 <sup>a</sup>	100	30	130
Субъекты с ответом по PASI75	76 (76,0%)	12 (40,0%)	88 (67,7%)

Таблица 29. Число субъектов, достигших ответа PASI 100, ответа PASI  $\geq$  90, ответа PASI  $\geq$  75 при визите до 48-й недели среди субъектов, у которых было псориатическое поражение  $\geq$  3% площади поверхности тела (BSA) и оценка общей оценки исследователя (IGA)  $\geq$  2 (легкая степень) на исходном уровне для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI75 <sup>a</sup>	100	29	129
Субъекты с ответом по PASI75	81 (81,0%)	17 (58,6%)	98 (76,0%)
Неделя 48			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI75 <sup>a</sup>	93	28	121
Субъекты с ответом по PASI75	89 (95,7%)	24 (85,7%)	113 (93,4%)

Таблица 29. Число субъектов, достигших ответа PASI 100, ответа PASI  $\geq$  90, ответа PASI  $\geq$  75 при визите до 48-й недели среди субъектов, у которых было псориатическое поражение  $\geq$  3% площади поверхности тела (BSA) и оценка общей оценки исследователя (IGA)  $\geq$  2 (легкая степень) на исходном уровне для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

Гуселькумаб	Гуселькумаб	
100 мг 1	100 мг 1	
р. / 8 нед.	р. / 8 нед.,	
без раннего	раннее	
исключения	исключение	
на 16-й	на 16-й	
неделе	неделе	Всего

Обозначения: BSA — площадь поверхности тела, СРБ — С-реактивный белок, IGA — общая оценка исследователя, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, PASI — индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> Индекс PASI является суммой показателей состояния эритемы, индурации и шелушения на теле, а также площади поражения псориатическим поражением.

Индекс PASI может находиться в диапазоне от 0 до 72, причем более высокое значение относится к более тяжелому заболеванию. Ответ по PASI 100 определяют как улучшение по индексу PASI на 100% относительно исходного уровня.

#### **Число болезненных суставов**

Как показано в таблице 30 ниже, у рандомизированных для GUS субъектов среднее количество болезненных суставов на исходном уровне составляло 21,0 со средним улучшением  $-10,1$  на 24-й неделе и  $-12,9$  на 48-й недели. Субъекты, которые были направлены на раннее исключение на 16-й неделе, по сравнению с теми, у кого не было раннего исключения, имели в среднем более болезненные суставы на исходном уровне: 22,9 по сравнению с 20,5. Средние улучшения на 24-й неделе составили  $-6,3$  и  $-11,1$ , а на 48-й неделе  $-12,0$  и  $-13,2$  для пациентов с ранним исключением или без него соответственно.

Таблица 30. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	150	39	189
Неделя 0			
N	150	39	189
Среднее (СО)	20,5 (12,82)	22,9 (14,73)	21,0 (13,23)
Медиана	17,0	20,0	18,0
Диапазон	(3; 66)	(4; 68)	(3; 68)
Интервал IQ	(12,0; 26,0)	(13,0; 28,0)	(12,0; 26,0)
Неделя 4			
N	150	38	188
Среднее (СО)	15,5 (11,84)	20,1 (15,25)	16,4 (12,69)
Медиана	12,0	15,0	13,0
Диапазон	(1; 57)	(3; 68)	(1; 68)
Интервал IQ	(7,0; 21,0)	(9,0; 25,0)	(7,0; 22,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	150	38	188
Среднее (СО)	-5,0 (7,77)	-2,7 (4,24)	-4,5 (7,24)
Медиана	-3,0	-2,0	-3,0
Диапазон	(-44; 11)	(-16; 3)	(-44; 11)
Интервал IQ	(-9,0; 0,0)	(-5,0; 0,0)	(-8,0; 0,0)

Таблица 30. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
<b>Неделя 8</b>			
N	149	39	188
Среднее (CO)	12,6 (11,33)	19,9 (13,81)	14,1 (12,21)
Медиана	9,0	15,0	10,0
Диапазон	(0; 57)	(3; 59)	(0; 59)
Интервал IQ	(4,0; 16,0)	(10,0; 24,0)	(5,0; 19,5)
<b>Изменение относительно исходного уровня</b>			
N	149	39	188
Среднее (CO)	-7,6 (8,88)	-3,0 (11,51)	-6,7 (9,63)
Медиана	-6,0	0,0	-5,0
Диапазон	(-46; 20)	(-44; 28)	(-46; 28)
Интервал IQ	(-11,0; -2,0)	(-9,0; 1,0)	(-11,0; -0,5)
<b>Неделя 12</b>			
N	146	39	185
Среднее (CO)	11,1 (11,52)	22,8 (15,89)	13,5 (13,42)
Медиана	8,0	19,0	10,0
Диапазон	(0; 62)	(3; 66)	(0; 66)
Интервал IQ	(3,0; 15,0)	(11,0; 28,0)	(4,0; 18,0)

Таблица 30. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	39	185
Среднее (CO)	-9,2 (9,33)	-0,1 (11,28)	-7,3 (10,43)
Медиана	-7,5	0,0	-6,0
Диапазон	(-48; 17)	(-42; 30)	(-48; 30)
Интервал IQ	(-14,0; -3,0)	(-6,0; 5,0)	(-12,0; -2,0)
Неделя 16			
N	146	39	185
Среднее (CO)	10,5 (11,03)	25,7 (16,23)	13,7 (13,73)
Медиана	7,5	21,0	9,0
Диапазон	(0; 63)	(4; 68)	(0; 68)
Интервал IQ	(3,0; 14,4)	(14,0; 36,0)	(4,0; 19,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	39	185
Среднее (CO)	-9,7 (9,41)	2,7 (13,66)	-7,1 (11,59)
Медиана	-9,0	2,0	-7,0
Диапазон	(-53; 12)	(-31; 31)	(-53; 31)
Интервал IQ	(-14,0; -3,0)	(-1,0; 11,0)	(-13,0; -1,0)

Неделя 20

Таблица 30. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNTO1959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
N	144	39	183
Среднее (СО)	10,0 (11,51)	18,9 (16,48)	11,9 (13,20)
Медиана	7,0	15,0	8,0
Диапазон	(0; 66)	(0; 68)	(0; 68)
Интервал IQ	(3,0; 12,5)	(7,0; 27,0)	(3,0; 16,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	144	39	183
Среднее (СО)	-10,3 (9,54)	-4,0 (13,97)	-9,0 (10,91)
Медиана	-9,0	-2,9	-7,0
Диапазон	(-45; 14)	(-43; 38)	(-45; 38)
Интервал IQ	(-16,0; -4,0)	(-10,0; 1,0)	(-15,0; -3,0)
Неделя 24			
N	146	38	184
Среднее (СО)	9,1 (10,50)	17,0 (14,41)	10,7 (11,82)
Медиана	6,0	12,0	7,0
Диапазон	(0; 67)	(2; 57)	(0; 67)
Интервал IQ	(2,0; 11,0)	(7,0; 21,0)	(3,0; 15,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	38	184

Таблица 30. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Среднее (СО)	-11,1 (10,02)	-6,3 (13,64)	-10,1 (11,00)
Медиана	-9,0	-6,5	-9,0
Диапазон	(-49; 12)	(-43; 41)	(-49; 41)
Интервал IQ	(-16,0; -4,0)	(-12,0; 1,0)	(-16,0; -3,4)
Неделя 28			
N	137	35	172
Среднее (СО)	8,4 (10,02)	13,5 (13,25)	9,4 (10,92)
Медиана	4,0	10,0	6,0
Диапазон	(0; 54)	(0; 64)	(0; 64)
Интервал IQ	(2,0; 11,0)	(5,0; 17,0)	(2,0; 13,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	137	35	172
Среднее (СО)	-11,7 (9,78)	-10,5 (12,37)	-11,5 (10,33)
Медиана	-10,0	-10,0	-10,0
Диапазон	(-49; 18)	(-43; 28)	(-49; 28)
Интервал IQ	(-17,0; -5,0)	(-18,0; -4,0)	(-17,0; -5,0)
Неделя 36			
N	130	34	164
Среднее (СО)	7,3 (10,71)	14,1 (14,46)	8,7 (11,86)
Медиана	4,0	10,0	5,0

Таблица 30. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Диапазон	(0; 68)	(0; 64)	(0; 68)
Интервал IQ	(1,0; 9,0)	(5,2; 17,0)	(2,0; 10,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	130	34	164
Среднее (CO)	-12,3 (10,02)	-10,4 (11,09)	-11,9 (10,25)
Медиана	-11,0	-9,0	-11,0
Диапазон	(-51; 40)	(-43; 19)	(-51; 40)
Интервал IQ	(-17,0; -6,0)	(-16,0; -6,0)	(-16,5; -6,0)
Неделя 44			
N	130	33	163
Среднее (CO)	6,5 (9,60)	11,5 (13,83)	7,5 (10,74)
Медиана	3,0	8,0	3,0
Диапазон	(0; 66)	(0; 63)	(0; 66)
Интервал IQ	(1,0; 9,0)	(3,0; 13,0)	(1,0; 10,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	130	33	163
Среднее (CO)	-13,3 (9,62)	-13,3 (11,60)	-13,3 (10,01)
Медиана	-13,0	-13,0	-13,0
Диапазон	(-49; 22)	(-44; 3)	(-49; 22)

Таблица 30. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Интервал IQ	(-18,0; -8,0)	(-18,0; -6,0)	(-18,0; -7,0)
Неделя 48			
N	131	36	167
Среднее (СО)	7,2 (10,96)	12,2 (15,17)	8,3 (12,11)
Медиана	3,0	6,0	4,0
Диапазон	(0; 58)	(0; 68)	(0; 68)
Интервал IQ	(1,0; 8,0)	(3,5; 14,5)	(1,0; 10,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	131	36	167
Среднее (СО)	-13,2 (10,42)	-12,0 (13,33)	-12,9 (11,08)
Медиана	-13,0	-13,0	-13,0
Диапазон	(-49; 39)	(-45; 20)	(-49; 39)
Интервал IQ	(-18,0; -7,0)	(-19,0; -3,0)	(-18,0; -7,0)

Обозначения: IQ — межквартильный интервал.

<sup>a</sup> Число болезненных суставов представляет собой общее количество болезненных суставов среди 68 суставов, оцененных на наличие болезненности.

#### **Число опухших суставов**

Как показано в таблице 31 ниже, у рандомизированных для GUS субъектов среднее количество опухших суставов на исходном уровне составляло 10,2 со средним улучшением -6,7 на 24-й неделе и -8,5 на 48-й недели. Субъекты, которые были направлены на раннее исключение на 16-й неделе, по сравнению с теми, у кого не было раннего исключения, имели в среднем более опухшие суставы на исходном уровне: 12,4 по

сравнению с 9,7. Средние улучшения на 24-й неделе составили –6,0 и –6,9, а на 48-й неделе –9,8 и –8,2 соответственно.

Таблица 31. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству опухших суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNTO1959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	150	39	189
Неделя 0			
N	150	39	189
Среднее (CO)	9,7 (6,23)	12,4 (8,25)	10,2 (6,76)
Медиана	8,0	10,0	8,0
Диапазон	(3; 39)	(3; 38)	(3; 39)
Интервал IQ	(6,0; 11,0)	(6,0; 17,0)	(6,0; 13,0)
Неделя 4			
N	150	38	188
Среднее (CO)	6,7 (6,44)	8,2 (6,93)	7,0 (6,55)
Медиана	5,0	6,5	5,0
Диапазон	(0; 40)	(0; 35)	(0; 40)
Интервал IQ	(2,0; 9,0)	(3,0; 12,0)	(3,0; 9,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	150	38	188
Среднее (CO)	–3,0 (3,90)	–3,8 (4,86)	–3,2 (4,11)
Медиана	–3,0	–2,0	–2,5

Таблица 31. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству опухших суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Диапазон	(-19; 9)	(-20; 3)	(-20; 9)
Интервал IQ	(-5,0; 0,0)	(-6,0; -1,0)	(-5,0; -1,0)
<b>Неделя 8</b>			
N	149	39	188
Среднее (CO)	4,5 (5,87)	8,6 (8,17)	5,4 (6,61)
Медиана	2,0	6,0	3,0
Диапазон	(0; 33)	(0; 36)	(0; 36)
Интервал IQ	(1,0; 6,0)	(2,0; 14,0)	(1,0; 6,5)
<b>Изменение относительно исходного уровня</b>			
N	149	39	188
Среднее (CO)	-5,1 (4,40)	-3,7 (8,15)	-4,8 (5,40)
Медиана	-5,0	-2,0	-4,0
Диапазон	(-20; 11)	(-36; 12)	(-36; 12)
Интервал IQ	(-7,0; -3,0)	(-5,0; 0,0)	(-7,0; -2,0)
<b>Неделя 12</b>			
N	146	39	185
Среднее (CO)	3,5 (4,67)	8,9 (7,86)	4,6 (5,91)
Медиана	2,0	6,0	3,0
Диапазон	(0; 26)	(0; 42)	(0; 42)
Интервал IQ	(0,0; 5,0)	(4,0; 14,0)	(0,0; 6,0)

Таблица 31. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству опухших суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	39	185
Среднее (CO)	-6,1 (4,46)	-3,4 (8,60)	-5,5 (5,67)
Медиана	-5,0	-1,0	-5,0
Диапазон	(-22; 2)	(-32; 18)	(-32; 18)
Интервал IQ	(-8,0; -3,0)	(-4,0; 1,0)	(-7,0; -2,0)
Неделя 16			
N	146	39	185
Среднее (CO)	3,3 (4,44)	10,5 (7,10)	4,8 (5,88)
Медиана	2,0	9,1	3,0
Диапазон	(0; 21)	(0; 29)	(0; 29)
Интервал IQ	(0,0; 4,0)	(4,0; 17,0)	(0,0; 7,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	146	39	185
Среднее (CO)	-6,3 (4,92)	-1,9 (10,17)	-5,4 (6,61)
Медиана	-5,0	1,0	-5,0
Диапазон	(-29; 5)	(-35; 16)	(-35; 16)
Интервал IQ	(-8,3; -3,0)	(-2,0; 4,0)	(-8,0; -2,0)

Таблица 31. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству опухших суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
<b>Неделя 20</b>			
N	144	39	183
Среднее (СО)	3,3 (5,78)	7,3 (6,18)	4,2 (6,07)
Медиана	1,0	7,0	2,0
Диапазон	(0; 48)	(0; 23)	(0; 48)
Интервал IQ	(0,0; 4,0)	(1,0; 10,0)	(0,0; 6,0)
<b>Изменение относительно исходного уровня</b>			
N	144	39	183
Среднее (СО)	-6,3 (5,69)	-5,1 (9,97)	-6,1 (6,81)
Медиана	-6,0	-3,0	-5,0
Диапазон	(-26; 24)	(-38; 14)	(-38; 24)
Интервал IQ	(-9,0; -4,0)	(-8,0; 1,0)	(-9,0; -3,0)
<b>Неделя 24</b>			
N	146	38	184
Среднее (СО)	2,6 (3,89)	6,5 (6,16)	3,4 (4,70)
Медиана	1,0	5,0	2,0
Диапазон	(0; 20)	(0; 25)	(0; 25)
Интервал IQ	(0,0; 4,0)	(2,0; 9,0)	(0,0; 5,0)
<b>Изменение относительно исходного уровня</b>			

Таблица 31. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству опухших суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
N	146	38	184
Среднее (CO)	-6,9 (5,47)	-6,0 (8,84)	-6,7 (6,30)
Медиана	-6,0	-4,0	-6,0
Диапазон	(-33; 5)	(-36; 9)	(-36; 9)
Интервал IQ	(-9,0; -4,0)	(-11,0; 0,0)	(-9,0; -3,0)
Неделя 28			
N	137	35	172
Среднее (CO)	2,5 (3,96)	4,7 (5,63)	3,0 (4,42)
Медиана	1,0	3,0	1,0
Диапазон	(0; 22)	(0; 20)	(0; 22)
Интервал IQ	(0,0; 3,0)	(0,0; 8,0)	(0,0; 4,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	137	35	172
Среднее (CO)	-7,1 (5,01)	-7,9 (9,10)	-7,3 (6,05)
Медиана	-6,0	-7,0	-6,0
Диапазон	(-25; 6)	(-37; 9)	(-37; 9)
Интервал IQ	(-9,0; -4,0)	(-12,0; -4,0)	(-9,5; -4,0)
Неделя 36			
N	130	34	164
Среднее (CO)	1,9 (3,50)	4,3 (5,05)	2,4 (3,98)

Таблица 31. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству опухших суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNTO1959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Медиана	0,0	2,0	0,0
Диапазон	(0; 20)	(0; 20)	(0; 20)
Интервал IQ	(0,0; 2,0)	(0,0; 7,0)	(0,0; 3,5)
Изменение относительно исходного уровня			
N	130	34	164
Среднее (CO)	-7,8 (5,59)	-8,5 (8,08)	-8,0 (6,17)
Медиана	-7,0	-7,5	-7,0
Диапазон	(-33; 3)	(-37; 5)	(-37; 5)
Интервал IQ	(-10,0; -5,0)	(-12,0; -4,0)	(-10,0; -5,0)
Неделя 44			
N	130	33	163
Среднее (CO)	1,7 (3,26)	2,8 (3,97)	1,9 (3,43)
Медиана	0,0	1,0	0,0
Диапазон	(0; 18)	(0; 16)	(0; 18)
Интервал IQ	(0,0; 2,0)	(0,0; 4,0)	(0,0; 2,0)
Изменение относительно исходного уровня			
N	130	33	163
Среднее (CO)	-7,9 (5,86)	-10,0 (8,82)	-8,3 (6,59)
Медиана	-7,0	-7,0	-7,0

Таблица 31. Сводная информация о наблюдаемых значениях и изменениях по сравнению с исходным уровнем по количеству опухших суставов при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Диапазон	(-35; 4)	(-38; 4)	(-38; 4)
Интервал IQ	(-10,0; -5,0)	(-13,0; -5,0)	(-11,0; -5,0)
<b>Неделя 48</b>			
N	131	36	167
Среднее (СО)	1,7 (3,07)	3,1 (4,05)	2,0 (3,34)
Медиана	0,0	1,5	0,0
Диапазон	(0; 13)	(0; 15)	(0; 15)
Интервал IQ	(0,0; 2,0)	(0,0; 4,5)	(0,0; 3,0)
<b>Изменение относительно исходного уровня</b>			
N	131	36	167
Среднее (СО)	-8,2 (5,70)	-9,8 (9,06)	-8,5 (6,57)
Медиана	-7,0	-7,5	-7,0
Диапазон	(-35; 3)	(-38; 8)	(-38; 8)
Интервал IQ	(-10,0; -5,0)	(-13,5; -5,0)	(-11,0; -5,0)

Обозначения: IQ — межквартильный интервал.

<sup>a</sup> Число опухших суставов представляет собой общее количество опухших суставов среди 66 суставов, оцененных на наличие опухания.

### Статус MDA

Как показано в таблице 32 ниже, среди рандомизированных для GUS субъектов общая наблюдаемая доля субъектов, достигших MDA, составила 17,4% на 24-й неделе и 32,5% на 48-й недели. Среди субъектов, которые были направлены на раннее

исключение на 16-й неделе, 5,3% достигли MDA на 24-й неделе и 22,2% на 48-й неделе, а среди пациентов без раннего исключения это значение составило 20,5% на 24-й неделе и 35,3% на 48-й неделе.

Таблица 32. Число субъектов, достигших MDA при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	150	39	189
Неделя 4			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	147	39	186
Субъекты с ответом MDA	2 (1,4%)	0	2 (1,1%)
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	145	39	184
Субъекты с ответом MDA	3 (2,1%)	0	3 (1,6%)
Неделя 12			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	129	38	167
Субъекты с ответом MDA	5 (3,9%)	0	5 (3,0%)
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	146	39	185
Субъекты с ответом MDA	21 (14,4%)	1 (2,6%)	22 (11,9%)

Таблица 32. Число субъектов, достигших MDA при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
<b>Неделя 20</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	124	37	161
Субъекты с ответом MDA	5 (4,0%)	1 (2,7%)	6 (3,7%)
<b>Неделя 24</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	146	38	184
Субъекты с ответом MDA	30 (20,5%)	2 (5,3%)	32 (17,4%)
<b>Неделя 28</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	126	35	161
Субъекты с ответом MDA	20 (15,9%)	3 (8,6%)	23 (14,3%)
<b>Неделя 36</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	117	33	150
Субъекты с ответом MDA	25 (21,4%)	1 (3,0%)	26 (17,3%)
<b>Неделя 44</b>			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	122	32	154
Субъекты с ответом MDA	34 (27,9%)	5 (15,6%)	39 (25,3%)

Таблица 32. Число субъектов, достигших MDA при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькумаб 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Неделя 48			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA <sup>a</sup>	133	36	169
Субъекты с ответом MDA	47 (35,3%)	8 (22,2%)	55 (32,5%)

Обозначения: СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, MDA — минимальная активность заболевания, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> MDA достигается при соблюдении по меньшей мере 5 из 7 критериев (количество болезненных суставов  $\leq 1$ , количество опухших суставов  $\leq 1$ , активность и индекс степени тяжести псориаза  $\leq 1$ , оценка боли пациентом  $\leq 15$ , общая оценка пациентом активности заболевания  $\leq 20$ , балл HAQ-DI  $\leq 0,5$ , болезненные точки энтезов  $\leq 1$ ).

### ***Разрешение энтезита***

Разрешение энтезита оценивали у субъектов с энтезитом на исходном уровне (LEI > 0), что составило 67% как в популяции GUS, так и PBO. Как показано в таблице 33 ниже, среди рандомизированных для GUS субъектов общая наблюдаемая доля субъектов, достигших разрешения энтезита, составила 52,0% на 24-й неделе и 67,50% на 48-й неделе. Среди субъектов, которые были направлены на раннее исключение на 16-й неделе, 61,5% достигли разрешения энтезита на 48-й недели, а среди пациентов без раннего исключения этот показатель составил 69,3%.

Таблица 33. Число субъектов, достигших разрешения энтезита (LEI) при визите до 48-й недели среди субъектов с энтезитом (LEI) на исходном уровне для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с индексом энтезита (LEI) > 0 на исходном уровне	99	27	126
Неделя 4			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI) <sup>a</sup>	99	26	125
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)	21 (21,2%)	6 (23,1%)	27 (21,6%)
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI) <sup>a</sup>	98	27	125
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)	39 (39,8%)	5 (18,5%)	44 (35,2%)
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI) <sup>a</sup>	95	27	122
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)	52 (54,7%)	9 (33,3%)	61 (50,0%)
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI) <sup>a</sup>	96	27	123

Таблица 33. Число субъектов, достигших разрешения энтезита (LEI) при визите до 48-й недели среди субъектов с энтезитом (LEI) на исходном уровне для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)	52 (54,2%)	12 (44,4%)	64 (52,0%)
Неделя 28			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI) <sup>a</sup>	91	25	116
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)	51 (56,0%)	13 (52,0%)	64 (55,2%)
Неделя 36			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI) <sup>a</sup>	84	24	108
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)	57 (67,9%)	9 (37,5%)	66 (61,1%)
Неделя 44			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI) <sup>a</sup>	85	24	109
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)	59 (69,4%)	14 (58,3%)	73 (67,0%)
Неделя 48			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI) <sup>a</sup>	88	26	114
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)	61 (69,3%)	16 (61,5%)	77 (67,5%)

Таблица 33. Число субъектов, достигших разрешения энтезита (LEI) при визите до 48-й недели среди субъектов с энтезитом (LEI) на исходном уровне для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
--	---	---	-------

Обозначения: СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, LEI — Лидский индекс энтезопатий, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> Балл по индексу энтезопатий представляет собой общий балл 6 оцениваемых участков (левый и правый: латеральный эпикондилит плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости, прикрепление ахиллова сухожилия) в диапазоне от 0 до 6. Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение. Разрешение энтезита устанавливается, когда у субъекта по меньшей мере с одним болезненным энтезом на момент включения в исследование отсутствуют болезненные энтезы среди 6 участков, включенных в LEI.

#### **Улучшение FACIT по показателю утомляемости**

Как показано в таблице 34, среди рандомизированных для GUS субъектов общая наблюдаемая доля субъектов с улучшением на  $\geq 4$  баллов по сравнению с исходным уровнем по шкале FACIT по показателю утомляемости составила 58,5% на 24-й неделе и 69,0% на 48-й неделе. Среди субъектов, получавших GUS, которые были направлены на раннее исключение на 16-й неделе, 60,0% достигли улучшения FACIT по показателю утомляемости на  $\geq 4$  баллов на 48-й неделе, по сравнению с 71,3% для тех, у кого не было раннего исключения.

Таблица 34. Число субъектов, достигших улучшения FACIT по показателю утомляемости на  $\geq 4$  баллов по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	150	39	189
Неделя 8			
Субъекты, поддающиеся оценке FACIT	149	38	187
Субъекты с улучшением оценки FACIT по показателю утомляемости на $\geq 4$	71 (47,7%)	18 (47,4%)	89 (47,6%)
Неделя 16			
Субъекты, поддающиеся оценке FACIT	145	38	183
Субъекты с улучшением оценки FACIT по показателю утомляемости на $\geq 4$	83 (57,2%)	21 (55,3%)	104 (56,8%)
Неделя 24			
Субъекты, поддающиеся оценке FACIT	146	37	183
Субъекты с улучшением оценки FACIT по показателю утомляемости на $\geq 4$	83 (56,8%)	24 (64,9%)	107 (58,5%)
Неделя 36			
Субъекты, поддающиеся оценке FACIT	134	34	168
Субъекты с улучшением оценки FACIT по показателю утомляемости на $\geq 4$	91 (67,9%)	21 (61,8%)	112 (66,7%)

Таблица 34. Число субъектов, достигших улучшения FASIT по показателю утомляемости на  $\geq 4$  баллов по сравнению с исходным уровнем при визите до 48-й недели для субъектов, рандомизированных для приема гуселькумаба. Полная выборка для анализа 1 (CNT01959PSA3003)

	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед. без раннего исключения на 16-й неделе	Гуселькума б 100 мг 1 р. / 8 нед., раннее исключение на 16-й неделе	Всего
Неделя 48			
Субъекты, поддающиеся оценке FASIT	136	35	171
Субъекты с улучшением оценки FASIT по показателю утомляемости на $\geq 4$	97 (71,3%)	21 (60,0%)	118 (69,0%)

Обозначения: СРБ — С-реактивный белок, БМАРП — болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, FASIT — шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний, ФНО — фактор некроза опухоли

<sup>a</sup> Оценка FASIT по показателю утомляемости рассчитывается на основе анкеты FASIT по показателю утомляемости, состоящей из 13 вопросов, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале (0–4). Баллы по шкале FASIT по показателю утомляемости могут находиться в диапазоне от 0 до 52, причем более высокие баллы указывают на меньшую усталость.

#### **Безопасность до 56-й недели**

Безопасность на 56-й неделе оценивали среди всех рандомизированных и получавших лечение субъектов, которые получили по меньшей мере 1 дозу гуселькумаба (частично или полностью) в соответствии с фактическим лечением, полученным во время исследования, независимо от лечения, назначенного во время рандомизации. Это также называют группой для анализа безопасности. Основные связанные с безопасностью явления приведены ниже в таблице 35.

До 56-й недели в целом 49,8% субъектов сообщили по меньшей мере об одном нежелательном явлении. Для пациентов, перешедших на GUS на 16-й неделе или 24-й неделе, этот показатель составил 46,7% и 44,4% соответственно. Среди пациентов,

рандомизированных для GUS, больше пациентов сообщили о нежелательных явлениях в течение первых 24 недель (42,3%), чем во время наблюдения после 24-й недели (30,5%). Среди пациентов, рандомизированных для GUS, у 3,7% наблюдались серьезные нежелательные явления (СНЯ) до 24-й недели и у 2,9% во время наблюдения после 24-й недели. Среди пациентов, рандомизированных для РВО, которые перешли на GUS на 16-й неделе, а также из тех, кто перешел на 24 неделе, 4,4% сообщили о СНЯ. в целом, 2,5% субъектов сообщили о нежелательных явлениях, приведших к прекращению приема гуселькумаба, преимущественно в первые 24 недели исследования (2,1% по сравнению с 1,7%).

До 56-й недели у 21,9% субъектов, получавших GUS, исследователями была выявлена по меньшей мере одна инфекция. У пациентов, рандомизированных для GUS, инфекции регистрировались чаще в течение первых 24 недель (21,2%), чем в течение периода наблюдения после 24-й недели до 56-й недели (9,2%). Среди субъектов, рандомизированных для РВО, 15,6% сообщили об инфекциях после перехода на 16-й неделе, 13,3% после перехода на 24-й неделе. Два субъекта (0,7%) сообщили об одной или более серьезных инфекциях, один субъект, рандомизированный для GUS и один для РВО, оба сообщили о пневмонии.

До 56-й недели в целом у 1,8% (n = 5) субъектов, получавших GUS, наблюдалась по меньшей мере одна реакция на участке инъекции.

До 56-й недели злокачественные новообразования были зарегистрированы у 1 (0,5%) субъекта. Это злокачественное новообразование, о котором сообщили в группе приема GUS на 19-й неделе исследования, представляло собой рак простаты. С учетом истории хронического простатита субъекта и относительно короткого интервала между началом исследуемого лечения и диагностикой рака, причинно-следственная связь была оценена как не связанная с исследуемым лечением.

До 56-й недели не было зарегистрировано ни одного случая смерти, оппортунистических инфекций, туберкулеза, суицидальных мыслей или поведения, а также реакций анафилактической или сывороточной болезни.

До 56-й недели наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими при лечении, наблюдавшимися по системно-органному классу (SOC), были инфекции и инвазии (20,8%), из которых наиболее распространенными НЯ были назофарингит (5,7%) и инфекции верхних дыхательных путей (3,6%).

До 56-й недели повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови было зарегистрировано как НЯ у 11 субъектов (3,9%), из которых один достиг

состояния СНЯ. Повышенные уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови были зарегистрированы как НЯ у 6 субъектов (2,2%). У одного субъекта (0,4%) повышение уровня печеночных ферментов было зарегистрировано как СНЯ. Более подробная информация об этих СНЯ будет представлена в отчете о клиническом исследовании.

До 56-й недели снижение количества нейтрофилов и лейкоцитов (отмеченное как нежелательное явление) наблюдалось у 1,1% и 1,1% соответственно. Ни одно из этих событий не достигло порогового значения СНЯ.

Таблица 35. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям на 56-й неделе; Выборка для анализа безопасности 2 (CNT01959PSA3003)

	По гуселькумабу				
	Переход с плацебо на гуселькумаб на 16-й неделе	Переход с плацебо на гуселькумаб на 24-й неделе	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 0-й недели по 24-ю неделю	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 24-й недели по 56-ю неделю	Объединенная группа, получавшая гуселькумаб
Популяция анализа:					
Выборка для анализа безопасности	2	45	45	189	174
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями	21 (46,7%)	20 (44,4%)	80 (42,3%)	53 (30,5%)	139 (49,8%)

Таблица 35. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям на 56-й неделе; Выборка для анализа безопасности 2 (CNT01959PSA3003)

	По гуселькумабу				Объединенная группа, получавшая гуселькумаб
	Переход с плацебо на гуселькумаб на 16-й неделе	Переход с плацебо на гуселькумаб на 24-й неделе	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 0-й недели по 24-ю неделю	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 24-й недели по 56-ю неделю	
Субъекты с 1 или более серьезными нежелательными явлениями	2 (4,4%)	2 (4,4%)	7 (3,7%)	5 (2,9%)	15 (5,4%)
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями, приведшими к прекращению применения исследуемого агента	0	0	4 (2,1%)	3 (1,7%)	7 (2,5%)

Таблица 35. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям на 56-й неделе; Выборка для анализа безопасности 2 (CNT01959PSA3003)

	По гуселькумабу				
	Переход с плацебо на гуселькумаб на 16-й неделе	Переход с плацебо на гуселькумаб на 24-й неделе	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 0-й недели по 24-ю неделю	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 24-й недели по 56-ю неделю	Объединенная группа, получавшая гуселькумаб
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями сильной интенсивности	0	0	5 (2,6%)	2 (1,1%)	7 (2,5%)
Субъекты с 1 или более инфекциями:	7 (15,6%)	6 (13,3%)	40 (21,2%)	16 (9,2%)	61 (21,9%)
Субъекты с 1 или более серьезными инфекциями	0	1 (2,2%)	1 (0,5%)	0	2 (0,7%)
Субъекты с 1 или более оппортунистическим и инфекциями	0	0	0	0	0

Таблица 35. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям на 56-й неделе; Выборка для анализа безопасности 2 (CNT01959PSA3003)

	По гуселькумабу				Объединенная группа, получавшая гуселькумаб
	Переход с плацебо на гуселькумаб на 16-й неделе	Переход с плацебо на гуселькумаб на 24-й неделе	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 0-й недели по 24-ю неделю	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 24-й недели по 56-ю неделю	
Субъекты с 1 или более реакциями в месте инъекции	0	1 (2,2%)	4 (2,1%)	0	5 (1,8%)
Субъекты с 1 или более событиями суицидальных мыслей или поведения	0	0	0	0	0
Субъекты с 1 или более злокачественными новообразованиями	0	0	1 (0,5%)	0	1 (0,4%)

Таблица 35. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям на 56-й неделе; Выборка для анализа безопасности 2 (CNT01959PSA3003)

	По гуселькумабу				Объединенная группа, получавшая гуселькумаб
	Переход с плацебо на гуселькумаб на 16-й неделе	Переход с плацебо на гуселькумаб на 24-й неделе	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 0-й недели по 24-ю неделю	Рандомизированы в группу приема гуселькумаба с 24-й недели по 56-ю неделю	
Субъекты с 1 или более явлениями туберкулеза	0	0	0	0	0
Субъекты с 1 или более явлениями анафилактических реакций или сывороточно й болезни	0	0	0	0	0
Субъекты с 1 или более явлениями, ведущими к смерти	0	0	0	0	0

Как показано в таблице 36 ниже, результаты дополнительных вторичных конечных показателей, оцененных на 24-й неделе, также продемонстрировали численное преимущество гуселькумаба над плацебо в отношении достижения ACR70, MDA и VLDA, а также в отношении достижения PASI75 и PASI90 у пациентов с  $\geq 3\%$  BSA с псориазом и IGA  $\geq 2$  на исходном уровне. Эти анализы проводили с помощью

подстановки пациентов, не отвечающих на лечение. Среди субъектов с энтезитом или дактилитом на исходном уровне у более высокой доли пациентов, принимавших гуселькумаб, чем у пациентов, принимавших плацебо, наблюдалось разрешение энтезита или дактилита соответственно на 24-й неделе. Доли пациентов, достигших улучшения на  $\geq 4$  баллов по шкале FASIT-F, что отражает клинически значимое улучшение, были выше в группе приема гуселькумаба, чем в группе приема плацебо. Средние изменения по МНК по сравнению с исходным уровнем в баллах MCS SF-36 также были численно выше в группе приема гуселькумаба.

После 24-й недели уровень ответа и среднее улучшение вторичных конечных показателей сохранялись или численно улучшались до 48-й недели у пациентов, которые были рандомизированы для приема гуселькумаба на исходном уровне. Среди пациентов, перешедших с плацебо на гуселькумаб на 24-й неделе, частота ответа и средние изменения вторичных конечных показателей увеличились на 48-й неделе.

Сохранение ответа оценивали у рандомизированных пациентов, получавших гуселькумаб, у которых наблюдался ответ ACR20, ACR50 или ACR70 на 24-й неделе; из этих пациентов 83,3% (70/84), 81,1% (30/37) и 86,7% (13/15) соответственно сохранили ответ на 48-й неделе.

Таблица 36. Дополнительные оценки вторичных показателей эффективности на 24-й неделе и 48-й неделе анализировали с помощью подстановки пациентов, не отвечающих на лечение.<sup>a</sup>

	Неделя 24		Неделя 48	
	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.	Плацебо	100 мг гуселькумаба	
			1 р./8 нед.	Плацебо → Гуселькумаба 100 мг 1 р./8 нед.
<b>Субъекты, получавшие лечение согласно рандомизированной группе, N</b>	189	96	189	51
<b>Ответ ACR70</b>	15 (7,9%)	1 (1,0%)	45 (23,8%)	9 (17,6%)
% различия (95% ДИ) <sup>b</sup>	6,8 (2,6, 11,1)			
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>c</sup>	0,018			
<b>Разрешение энтезита (индекс LEI = 0)<sup>d</sup></b>	50/126 (39,7%)	12/64 (18,8%)	70/126 (55,6%)	14/35 (40,0%)
% различия (95% ДИ) <sup>b</sup>	21,6 (8,8, 34,4)			
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>c</sup>	0,003			
<b>Разрешение дактилита (DSS = 0)<sup>e</sup></b>	30/67 (44,8%)	9/36 (25,0%)	45/67 (67,2%)	11/13 (84,6%)
% различия (95% ДИ) <sup>b</sup>	19,9 (2,7, 37,1)			
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>c</sup>	0,040			

Таблица 36. Дополнительные оценки вторичных показателей эффективности на 24-й неделе и 48-й неделе анализировали с помощью подстановки пациентов, не отвечающих на лечение.<sup>a</sup>

	Неделя 24		Неделя 48	
			100 мг	
	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.	Плацебо	гуселькумаба 1 р./8 нед.	Плацебо → Гуселькумаба 100 мг 1 р./8 нед.
<b>Ответ IGA (улучшение IGA 0/1 на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем)<sup>f</sup></b>	64/133 (48,1%)	5/53 (9,4%)	87/133 (65,4%)	14/23 (60,9%)
% различия (95% ДИ) <sup>b</sup>	38,8 (27,3, 50,4)			
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>c</sup>	< 0,001			
<b>Ответ PASI75<sup>f</sup></b>	79/133 (59,4%)	5/53 (9,4%)	99/133 (74,4%)	19/23 (82,6%)
% различия (95% ДИ) <sup>b</sup>	49,6 (38,3, 60,9)			
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>c</sup>	< 0,001			
<b>Ответ PASI90<sup>f</sup></b>	68/133 (51,1%)	4/53 (7,5%)	89/133 (66,9%)	14/23 (60,9%)
% различия (95% ДИ) <sup>b</sup>	43,7 (32,7, 54,7)			
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>c</sup>	< 0,001			
<b>Индекс MCS SF-36</b>				

Таблица 36. Дополнительные оценки вторичных показателей эффективности на 24-й неделе и 48-й неделе анализировали с помощью подстановки пациентов, не отвечающих на лечение.<sup>a</sup>

	Неделя 24		Неделя 48	
			100 мг	
	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.	Плацебо	гуселькумаба 1 р./8 нед.	Плацебо → Гуселькумаба 100 мг 1 р./8 нед.
Среднее по МНК изменение относительно исходного уровня <sup>g</sup>	2,10 (0,54, 3,65)	0,36 (-1,52, 2,25)	-	-
Различия среднего по МНК (95% ДИ) <sup>b</sup>	1,73 (-0,14, 3,61)		-	-
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>g</sup>	0,070			
Среднее изменение (СО) показателя ВАСМІ относительно исходного уровня <sup>h</sup>			3,05 (9,95)	3,82 (8,91)
<b>Ответ по шкале FАCІT-F (улучшение на ≥ 4 баллов по сравнению с исходным уровнем)</b>	81 (42,9%)	20 (20,8%)	55,6%	51,0%
% различия (95% ДИ) <sup>b</sup>	21,9 (11,2, 32,7)			
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>c</sup>	< 0,001			
<b>MDA</b>	28 (14,8%)	3 (3,1%)	51 (27,0%)	14 (27,5%)
% различия (95% ДИ) <sup>b</sup>	11,7 (5,6, 17,7)			

Таблица 36. Дополнительные оценки вторичных показателей эффективности на 24-й неделе и 48-й неделе анализировали с помощью подстановки пациентов, не отвечающих на лечение.<sup>a</sup>

	Неделя 24		Неделя 48	
			100 мг	
	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.	Плацебо	гуселькумаба 1 р./8 нед.	Плацебо → Гуселькумаба 100 мг 1 р./8 нед.
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>c</sup>	0,003			
<b>VLDA</b>	7 (3,7%)	0	21 (11,1%)	2 (3,9%)
% различия (95% ДИ) <sup>b</sup>	3,7 (1,0, 6,4)			
Нескорректированное р-значение по сравнению с плацебо <sup>c</sup>	0,057			

Таблица 36. Дополнительные оценки вторичных показателей эффективности на 24-й неделе и 48-й неделе анализировали с помощью подстановки пациентов, не отвечающих на лечение.<sup>a</sup>

Неделя 24		Неделя 48	
100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.	Плацебо	100 мг гуселькумаба 1 р./8 нед.	Плацебо → Гуселькумаба 100 мг 1 р./8 нед.

Приведенные данные представляют собой n (%) или n/N (%), если не указано иное

<sup>a</sup> На 24-й неделе пациенты, которые прекратили прием исследуемого агента / участие в исследовании по какой-либо причине, инициировали прием или увеличивали дозу разрешенных csDMARD / пероральных кортикостероидов от ПсА по сравнению с исходным уровнем, инициировали применение запрещенных к протоколу лекарственных препаратов / терапий от ПсА или соответствовали критериям раннего исключения (включая те, которым неправильно назначено раннее исключение), или не должны быть скорректированы по сравнению с исходным уровнем в последующие моменты времени. Через 24 недели пациенты, которые соответствовали критериям раннего исключения (за исключением тех, кто был ошибочно отнесен к группе раннего исключения), а также пациенты, которые прекратили прием исследуемого агента / участие в исследовании по любой причине, считались не ответившими на лечение или не имеющими улучшения по сравнению с исходным уровнем в последующие моменты времени; недостающие данные были подставлены как отсутствие ответов или множественная подстановка (предполагалось, что они отсутствовали случайно).

<sup>b</sup> ДИ на основе статистики Вальда

<sup>c</sup> Нескорректированные (номинальные) p-значения на основе теста по критерию Кохрана — Мантеля — Гензеля, стратифицированного с помощью исходного применения csDMARD (да/нет) и предшествующего воздействия ФНО- $\alpha$ 1 (1/2)

<sup>d</sup> У пациентов с баллом LEI  $\geq 1$  на исходном уровне

<sup>e</sup> У пациентов с баллом DSS  $\geq 1$  на исходном уровне

<sup>f</sup> У пациентов с поражением псориазом BSA  $\geq 3\%$  и IGA  $\geq 2$  на исходном уровне

<sup>g</sup> Средние по МНК и нескорректированные (номинальные) p-значения, основанные на смешанной модели для повторных измерений при допущении случайного отсутствия в отношении отсутствующих данных. Средние по МНК определяли только до 24-й недели.

<sup>h</sup> После 24-й недели средние изменения по сравнению с исходным уровнем определяли с помощью изменения 0 для пациентов, которые прекратили участие или соответствовали критериям раннего исключения до 24-й недели (за исключением

**Обсуждение и вывод (-ы) на 48-й/56-й неделе**

В целом, исследование COSMOS, в котором оценивали эффективность и безопасность гуселькумаба (GUS) в дозе 100 мг на 0-й, 4-й неделях, затем каждые 8 недель до 44-й недели, продемонстрировало в плане эффективности: (i) превосходство GUS над PBO в отношении первичного конечного показателя ответа ACR20 на 24-й неделе; (ii) превосходство GUS над PBO в отношении всех 4 ключевых вторичных конечных показателей на 24-й неделе (на основе заданной иерархической процедуры тестирования): HAQ-DI, ответ ACR50, SF36-PCS и PASI100; (iii) преимущество GUS перед PBO в отношении исследовательских конечных показателей, таких как разрешение энтезита и дактилита, SF-36, FACIT по показателю утомляемости и т. д.; (iv) высокий уровень сохранения ответа по совместным результатам (ACR20: 91,2%; ACR50: 94,6%; ACR70:81,3%) до 48-й недели терапии GUS и (v) наблюдался высокий уровень удержания пациентов в исследовании (более 85% до 48-й недели).

В целом, GUS продемонстрировал высокую эффективность в отношении признаков и симптомов псориаза суставов и кожи, улучшение физической функции и физического компонента качества жизни, связанного со здоровьем, до 48 недель терапии. в данном исследовании режим дозирования GUS был безопасным и хорошо переносился до 56-й недели. Профиль безопасности гуселькумаба до 56-й недели в этой популяции пациентов с псориазом суставов, рефрактерных к терапии анти-ФНО агентами, в целом соответствует профилям безопасности, продемонстрированным при лечении псориаза или бионаивного псориазического артрита. Тенденция к увеличению пользы с течением времени наблюдалась в отношении всех результатов, оцененных после 24-й недели. Поскольку эти тенденции основаны на «наблюдаемых» данных, для подтверждения результатов к этим наблюдениям будут применены соответствующие методы не ответивших на лечение и множественной подстановки. Об этих и других исследовательских анализах будет сообщено в отчете о клиническом исследовании, включая эффект перевода пациентов с PBO на GUS.

**Общее обоснование исследования**

Исследование гуселькумаба в данном клиническом исследовании фазы 3b по ПсА было поддержано надежными результатами эффективности и благоприятным профилем безопасности, полученными в исследованиях фазы 3 по псориазу, включая подгруппу пациентов с ПсА, а также в исследовании фазы 2a и двух исследованиях фазы 3 с гуселькумабом по ПсА.

Исследования фазы 3 гуселькумаба при псориазе включают в себя 2 больших исследования плацебо и активного сравнения (CNTO1959PSO3001 [VOYAGE-1] и CNTO1959PSO3002 [VOYAGE-2]), которые включали субъектов с активным ПсА на момент включения в исследование (18,6% и 18,0% соответственно). Исследования последовательно продемонстрировали, что гуселькумаб высокоэффективен и что лечение приводит к быстрому, существенному и клинически значимому улучшению течения псориаза в этой популяции. По сравнению с общей популяцией гуселькумаб был одинаково эффективен во всех подпопуляциях, определяемых в зависимости от пола, исходного возраста, исходного веса, расы, географического региона, наличия или отсутствия ПсА на момент включения в исследование и анамнеза лечения псориаза. в обоих исследованиях гуселькумаб статистически превосходил плацебо или адалимумаб ( $p < 0,001$ ) по копервичным и всем основным вторичным конечным показателям.

Исследование фазы 2а гуселькумаба при ПсА, CNTO1959PSA2001, продемонстрировало значительное улучшение симптомов, включая симптомы суставов, физическую функцию, псориаз, энтезит, дактилит и качество жизни у субъектов с активным ПсА и псориазом на  $\geq 3\%$  площади поверхности тела (BSA). в этом исследовании были достигнуты первичные и все вторичные конечные показатели, причем эффективность сохранялась примерно в течение 1 года применения среди субъектов группы приема гуселькумаба. Эти данные были подтверждены в 2 исследованиях регистрационной фазы 3 (CNTO1959PSA3001 [DISCOVER-1] и CNTO1959PSA3002 [DISCOVER-2]), что подтверждает эффективность гуселькумаба в качестве эффективного терапевтического препарата при ПсА.

В исследования фазы 3 (программа DISCOVER) в основном включали пациентов, ранее не принимавших биологические препараты. Цель данного исследования (CNTO1959PSA3003 [COSMOS]) заключалась в том, чтобы дополнительно определить клиническую эффективность (уменьшение признаков и симптомов заболевания суставов и псориаза кожи) и оценить безопасность гуселькумаба при лечении пациентов с активным ПсА, которые ранее имели недостаточный ответ (т. е. рефрактерность) или непереносимость терапии анти-ФНО- $\alpha$  агентами.

Настоящее изобретение дополнительно включает в себя фармацевтическую композицию антитела к ИЛ-23 для лечения псориатического артрита у субъектов, имеющих недостаточный ответ на терапию анти-ФНО агентами, а также упаковку,

причем антитело содержит: (i) переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем 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; а переменная область легкой цепи содержит: 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 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9 и легкую цепь аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10.

Изобретение может быть описано ниже со ссылкой на следующие пронумерованные варианты осуществления:

1. Применение антитела к ИЛ-23 для лечения псориатического артрита у субъекта, нуждающегося в этом, когда у субъекта наблюдался недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами, причем от около 50 мг до около 150 мг антитела вводят подкожно субъекту один раз в 4 недели (1 р./4 нед.), и при этом антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, CDRH2 SEQ ID NO: 2 и CDRH3 SEQ ID NO: 3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, CDRL2 SEQ ID NO: 5 и CDRL3 SEQ ID NO: 6, и при этом субъект достигает по меньшей мере 20% улучшения индекса на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) после лечения.

2. Применение по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.

3. Применение по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 10.
4. Применение по варианту осуществления 1, в котором антитело вводят в дозе около 100 мг на введение.
5. Применение по варианту осуществления 1, в котором ACR20 достигается после периода лечения продолжительностью около 24 недель.
6. Применение по варианту осуществления 5, в котором ACR20 достигается после периода лечения продолжительностью около 48 недель.
7. Применение по варианту осуществления 1, в котором терапия анти-ФНО агентами представляет собой антитело к ФНО- $\alpha$  или антагонист, не являющийся антителом к ФНО- $\alpha$ .
8. Применение по варианту осуществления 7, в котором антитело к ФНО- $\alpha$  представляет собой адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол, инфликсимаб и/или его биоаналоги, а антагонист, не являющийся антителом к ФНО- $\alpha$ , представляет собой этанерцепт и/или его биоаналоги.
9. Применение по варианту осуществления 1, в котором после лечения субъект дополнительно достигает улучшения активности заболевания, определяемого по меньшей мере одним критерием, выбранным из группы, состоящей из улучшения на 50% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50), улучшения на 70% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR70), опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI), общей оценки исследователем (IGA), индекса активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ), разрешения энтезита, разрешения дактилита, Лидского индекса энтезопатий (LEI), балльной оценки дактилита, краткого опросника по оценке состояния здоровья (SF-36) по физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS), достижения минимальной активности заболевания (MDA), достижения очень низкой активности заболевания (VLDA), Батского показателя активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI), совокупного индекса Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRACE), индекса активности псориатического артрита (PASDAS), модифицированного комплексного индекса активности псориаза (mCPDAI), индекса площади и тяжести

псориазических поражений (PASI), индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI), шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT), информационной системы-29 для измерения оценок результатов, полученных от пациентов (PROMIS-29).

- 5 10. Применение по варианту осуществления 1, в котором субъект дополнительно достигает по меньшей мере 50% улучшения по индексу на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50) после лечения.
- 10 11. Применение по варианту осуществления 1, в котором субъект дополнительно достигает улучшения по опроснику оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель или около 48 недель.
- 15 12. Применение по варианту осуществления 1, в котором субъект дополнительно достигает улучшения по индексу активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель или около 48 недель.
- 20 13. Применение по варианту осуществления 1, в котором субъект дополнительно достигает общей оценки исследователем (IGA), равной 0 (без проявлений), 1 (минимальный), или снижения по IGA на 2 или более баллов после периода лечения продолжительностью меньшей мере около 24 недель или по меньшей мере около 48 недель, причем субъект имеет 3% или более площади поверхности тела (BSA) с псориазическим поражением и балл по IGA, равный 2 или более, на исходном уровне перед лечением.
- 25 14. Применение по варианту осуществления 1, в котором субъект имел недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА, причем субъекту необязательно также проводят стандартную терапию во время лечения.
- 30 15. Применение антитела к ИЛ-23 для лечения псориазического артрита у субъекта, нуждающегося в этом, у которого наблюдался недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами, причем от около 50 мг до около 150 мг антитела к ИЛ-23 вводят субъекту подкожно один раз 0-ю неделю, один раз на 4-ю неделю и один раз каждые 8 недель (1 р./8 нед) после этого, при этом антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1,

- CDRH2 SEQ ID NO: 2 и CDRH3 SEQ ID NO: 3; и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющую комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, CDRL2 SEQ ID NO: 5 и CDRL3 SEQ ID NO: 6, и при этом субъект имеет по меньшей мере одну псориатическую бляшку диаметром  $\geq 2$  см или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденный анамнез бляшечного псориаза до лечения, а субъект достигает по меньшей мере 20% улучшения индекса на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20).
16. Применение по варианту осуществления 15, в котором антитело содержит переменную область тяжелой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.
17. Применение по варианту осуществления 16, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 10.
18. Применение по варианту осуществления 15, в котором антитело вводят в дозе около 100 мг на введение.
19. Применение по вариантам осуществления 1–15, в котором ACR20 достигается после периода лечения продолжительностью около 24 недель или около 48 недель.
20. Применение по варианту осуществления 15, в котором терапия анти-ФНО агентами представляет собой антитело к ФНО- $\alpha$  или антагонист, не являющийся антителом к ФНО- $\alpha$ .
21. Применение по варианту осуществления 20, в котором антитело к ФНО- $\alpha$  представляет собой терапию адалимумабом, голимумабом, цертолизумаб пеголом, инфликсимабом и/или его биоаналогами, а антагонист, не являющийся антителом к ФНО- $\alpha$ , представляет собой этанерцепт и/или его биоаналоги.
22. Применение по варианту осуществления 15, в котором после лечения субъект дополнительно достигает улучшения активности заболевания, определяемого по меньшей мере одним критерием, выбранным из группы, состоящей из улучшения на 50% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50), улучшения на 70% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR70), опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения

жизнедеятельности (HAQ-DI), общей оценки исследователем (IGA), индекса активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ), разрешения энтезита, разрешения дактилита, Лидского индекса энтезопатий (LEI), балльной оценки дактилита, краткого опросника по оценке состояния здоровья (SF-36) по физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS), достижения минимальной активности заболевания (MDA), достижения очень низкой активности заболевания (VLDA), Батского показателя активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI), совокупного индекса Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRACE), индекса активности псориатического артрита (PASDAS), модифицированного комплексного индекса активности псориаза (mCPDAI), индекса площади и тяжести псориатических поражений (PASI), индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI), шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) и информационной системы-29 для измерения оценок результатов, полученных от пациентов (PROMIS-29).

23. Применение по варианту осуществления 15, в котором субъект дополнительно достигает по меньшей мере 50% улучшения по индексу на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50) после лечения.

24. Применение по варианту осуществления 15, в котором субъект дополнительно достигает улучшения по опроснику оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель или около 48 недель.

25. Применение по варианту осуществления 15, в котором субъект дополнительно достиг улучшения по индексу активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель или около 48 недель.

26. Применение по варианту осуществления 15, в котором субъект дополнительно достигает общей оценки исследователем (IGA), равной 0 (без проявлений), 1 (минимальный), или снижения по IGA на 2 или более баллов после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель, причем субъект имеет 3% или более площади поверхности тела (BSA) с псориатическим поражением и балл по IGA, равный 2 или более, на момент включения в исследование перед лечением.

27. Применение по варианту осуществления 1, в котором субъект имел недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА.

28. Применение по варианту осуществления 27, в котором субъекту также проводят стандартную терапию во время лечения.

5 29. Фармацевтическая композиция антитела к ИЛ-23 для применения при лечении псориатического артрита у нуждающегося в этом субъекта, у которого наблюдался недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами, содержащая:

10 а. антитело, содержащее: (i) переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем 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; а

15 переменная область легкой цепи содержит: 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 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9 и легкую цепь аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10; и

20

25 б. упаковку, содержащую один или более элементов этикетки лекарственного препарата, включая данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у взрослых мужчин и женщин с активным псориатическим артритом от умеренной до тяжелой степени с недостаточным ответом на терапию анти-ФНО агентами.

30 30. Способ продажи лекарственного препарата, содержащего гуселькумаб, включающий: производство гуселькумаба; распространение информации о том, что терапия, включающая гуселькумаб, безопасна и эффективна для лечения субъекта с активным псориатическим артритом, у которого наблюдался недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами, причем за

выполнением стадий а) и б) следует приобретение лекарственного препарата медицинским работником; и, таким образом, последующая продажа лекарственного препарата.

## Перечень последовательностей:

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
1	HCDR1	NYWIG
2	HCDR2	IDPSNSYTR YSPSFQG
3	HCDR3	WYYKPFDV
4	LCDR1	TGSSSNIGSG YDVH
5	LCDR2	GNSKRPS
6	LCDR3	ASWTDGLSLV V
7	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY YKPFDVWGQG TLVTVSS
8	VL	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV L
9	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGIIDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY□□YKPFDVWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDL

		DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
10	Легкая цепь	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT VAWKADSSPV KAGVETTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV THEGSTVEKT VAPTECS

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения псориатического артрита у нуждающегося в этом субъекта, когда у субъекта наблюдался недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами, включающий подкожное введение указанному субъекту от около 50 мг до около 150 мг антитела к ИЛ-23 один раз в 4 недели (1 р./4 нед.), причем указанное антитело содержит 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, CDRH2 SEQ ID NO: 2 и CDRH3 SEQ ID NO: 3; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, CDRL2 SEQ ID NO: 5 и CDRL3 SEQ ID NO: 6, и при этом субъект достигает по меньшей мере 20% улучшения индекса на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) после лечения.
2. Способ по п. 1, в котором антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.
3. Способ по п. 1, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 10.
4. Способ по любому из пп. 1–3, в котором антитело вводят в дозе около 100 мг на введение.
5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором ACR20 достигается после периода лечения продолжительностью около 24 недель.
6. Способ по п. 5, в котором ACR20 достигается или сохраняется после периода лечения продолжительностью около 48 недель.
7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором терапия анти-ФНО агентами представляет собой антитело к ФНО- $\alpha$  или антагонист, не являющийся антителом к ФНО- $\alpha$ .
8. Способ по п. 7, в котором антитело к ФНО- $\alpha$  представляет собой адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол, инфликсимаб и/или его биоаналоги, а антагонист,

не являющийся антителом к ФНО- $\alpha$ , представляет собой этанерцепт и/или его биоаналоги.

9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором после лечения субъект дополнительно достигает улучшения активности заболевания, определяемого по меньшей мере одним критерием, выбранным из группы, состоящей из улучшения на 50% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50), улучшения на 70% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR70), опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI), общей оценки исследователем (IGA), индекса активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ), разрешения энтезита, разрешения дактилита, Лидского индекса энтезопатий (LEI), балльной оценки дактилита, краткого опросника по оценке состояния здоровья (SF-36) по физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS), достижения минимальной активности заболевания (MDA), достижения очень низкой активности заболевания (VLDA), Батского показателя активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI), совокупного индекса Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRACE), индекса активности псориатического артрита (PASDAS), модифицированного комплексного индекса активности псориаза (mCPDAI), индекса площади и тяжести псориатических поражений (PASI), индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI), шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT), информационной системы-29 для измерения оценок результатов, полученных от пациентов (PROMIS-29).

10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором субъект дополнительно достигает по меньшей мере 50% улучшения по индексу на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50) после лечения.

11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором субъект дополнительно достигает улучшения по опроснику оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель или около 48 недель.

12. Способ по любому из пп. 1–11, в котором субъект дополнительно достигает улучшения по индексу активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-

реактивного белка (СРБ) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель или около 48 недель.

13. Способ по любому из пп. 1–12, в котором субъект дополнительно достигает общей оценки исследователем (IGA), равной 0 (без проявлений), 1 (минимальный), или снижения по IGA на 2 или более баллов после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель или по меньшей мере около 48 недель, причем субъект имеет 3% или более площади поверхности тела (BSA) с псориатическим поражением и балл по IGA, равный 2 или более, на момент включения в исследование перед лечением.

14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором субъект имел недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА, причем субъекту необязательно также проводят стандартную терапию во время лечения.

15. Способ лечения псориатического артрита у нуждающегося в этом субъекта, у которого наблюдался недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами, включающий подкожное введение субъекту от около 50 мг до около 150 мг антитела к ИЛ-23 один раз на 0-ю неделю, один раз на 4-ю неделю и один раз каждые 8 недель (1 р./8 нед.) после этого, причем антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 1, CDRH2 SEQ ID NO: 2 и CDRH3 SEQ ID NO: 3; и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 4, CDRL2 SEQ ID NO: 5 и CDRL3 SEQ ID NO: 6, и при этом субъект имеет по меньшей мере одну псориатическую бляшку диаметром  $\geq 2$  см или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденный анамнез бляшечного псориаза до лечения, а субъект достигает по меньшей мере 20% улучшения индекса на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20).

16. Способ по п. 15, в котором антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.

17. Способ по п. 16, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 10.

18. Способ по любому из пп. 15–17, в котором антитело вводят в дозе около 100 мг на введение.

19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором ACR20 достигается после периода лечения продолжительностью около 24 недель или около 48 недель.

5 20. Способ по любому из пп. 15–19, в котором терапия анти-ФНО агентами представляет собой антитело к ФНО- $\alpha$  или антагонист, не являющийся антителом к ФНО- $\alpha$ .

10 21. Способ по п. 20, в котором антитело к ФНО- $\alpha$  представляет собой терапию адалимумабом, голимумабом, цертолизумаб пеголом, инфликсимабом и/или его биоаналогами, а антагонист, не являющийся антителом к ФНО- $\alpha$ , представляет собой этанерцепт и/или его биоаналоги.

15 22. Способ по любому из пп. 15–21, в котором после лечения субъект дополнительно достигает улучшения активности заболевания, определяемого по меньшей мере одним критерием, выбранным из группы, состоящей из улучшения на 50% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50), улучшения на 70% индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR70), опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI), общей оценки исследователем (IGA), индекса активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ), разрешения энтезита, разрешения дактилита, Лидского индекса энтезопатий (LEI), балльной оценки дактилита, краткого опросника по оценке состояния здоровья (SF-36) по физическому и психологическому компонентам (MCS и PCS), достижения минимальной активности заболевания (MDA), достижения очень низкой активности заболевания (VLDA), Батского показателя активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI), совокупного индекса Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRACE), индекса активности псориатического артрита (PASDAS), модифицированного комплексного индекса активности псориаза (mCPDAI), индекса площади и тяжести псориатических поражений (PASI), индекса качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI), шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) и информационной системы-29 для измерения оценок результатов, полученных от пациентов (PROMIS-29).

20

25

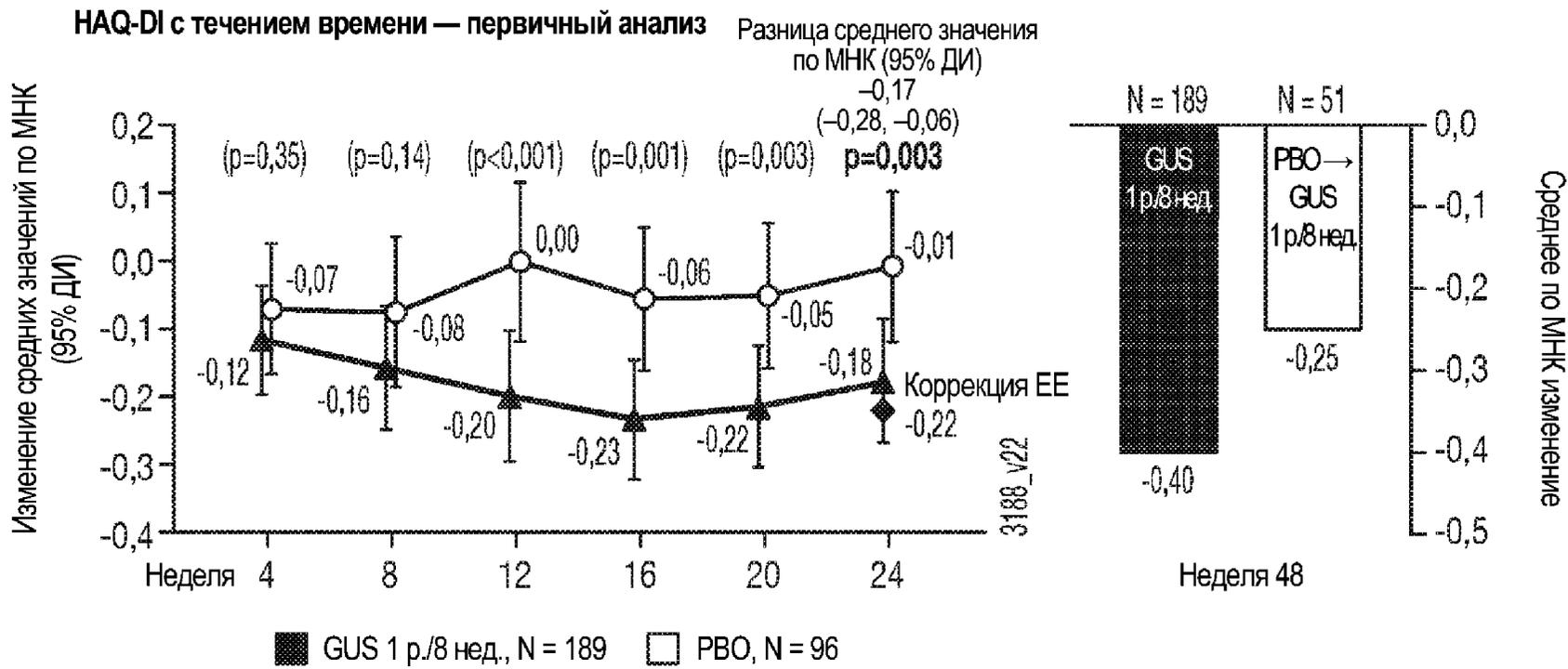
30

23. Способ по любому из пп. 15–22, в котором субъект дополнительно достигает по меньшей мере 50% улучшения по индексу на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50) после лечения.
- 5 24. Способ по любому из пп. 15–23, в котором субъект дополнительно достигает улучшения по опроснику оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель или около 48 недель.
- 10 25. Способ по любому из пп. 15–24, в котором субъект дополнительно достигал улучшения по индексу активности заболевания 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель или по меньшей мере около 48 недель.
- 15 26. Способ по любому из пп. 15–25, в котором субъект дополнительно достигает общей оценки исследователем (IGA), равной 0 (без проявлений), 1 (минимальный), или снижения по IGA на 2 или более баллов после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель, причем субъект имеет 3% или более площади поверхности тела (BSA) с псориатическим поражением и балл по IGA, равный 2 или более, на исходном уровне перед лечением.
- 20 27. Способ по любому из пп. 1–26, в котором субъект имел недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА.
28. Способ по п. 27, в котором субъекту также проводят стандартную терапию во время лечения.
- 25 29. Фармацевтическая композиция антитела к ИЛ-23 для применения при лечении псориатического артрита у нуждающегося в этом субъекта, у которого наблюдался недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами, содержащая:
- 30 а. антитело, содержащее: (i) переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем 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; а переменная область легкой цепи содержит: 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 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 и переменную область легкой цепи аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9 и легкую цепь аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10; и

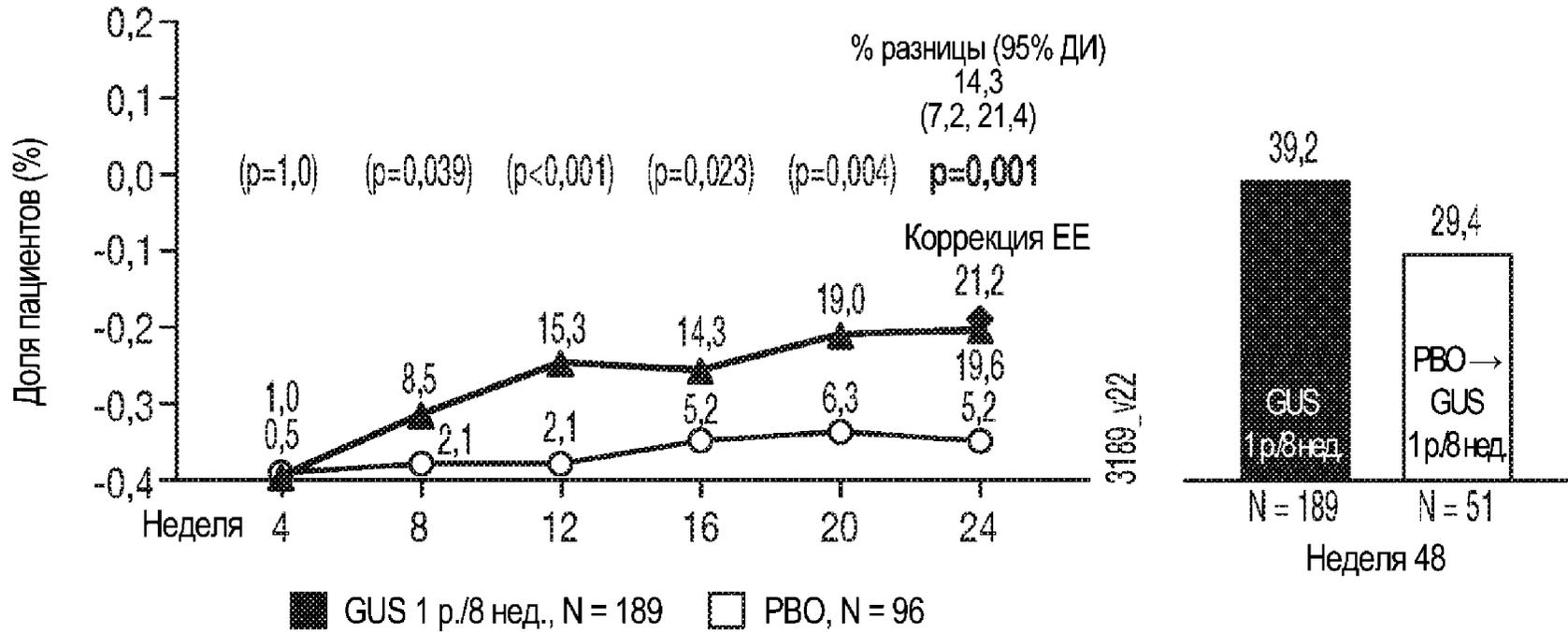
- b. упаковку, содержащую один или более элементов этикетки лекарственного препарата, включая данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования у взрослых мужчин и женщин с активным псориатическим артритом от умеренной до тяжелой степени с недостаточным ответом на терапию анти-ФНО агентами.

30. Способ продажи лекарственного препарата, содержащего гуселькумаб, включающий: производство гуселькумаба; распространение информации о том, что терапия, включающая гуселькумаб, безопасна и эффективна для лечения субъекта с активным псориатическим артритом, у которого наблюдался недостаточный ответ на лечение терапией анти-ФНО агентами, причем за выполнением стадий а) и б) следует приобретение лекарственного препарата медицинским работником; и, таким образом, последующая продажа лекарственного препарата.



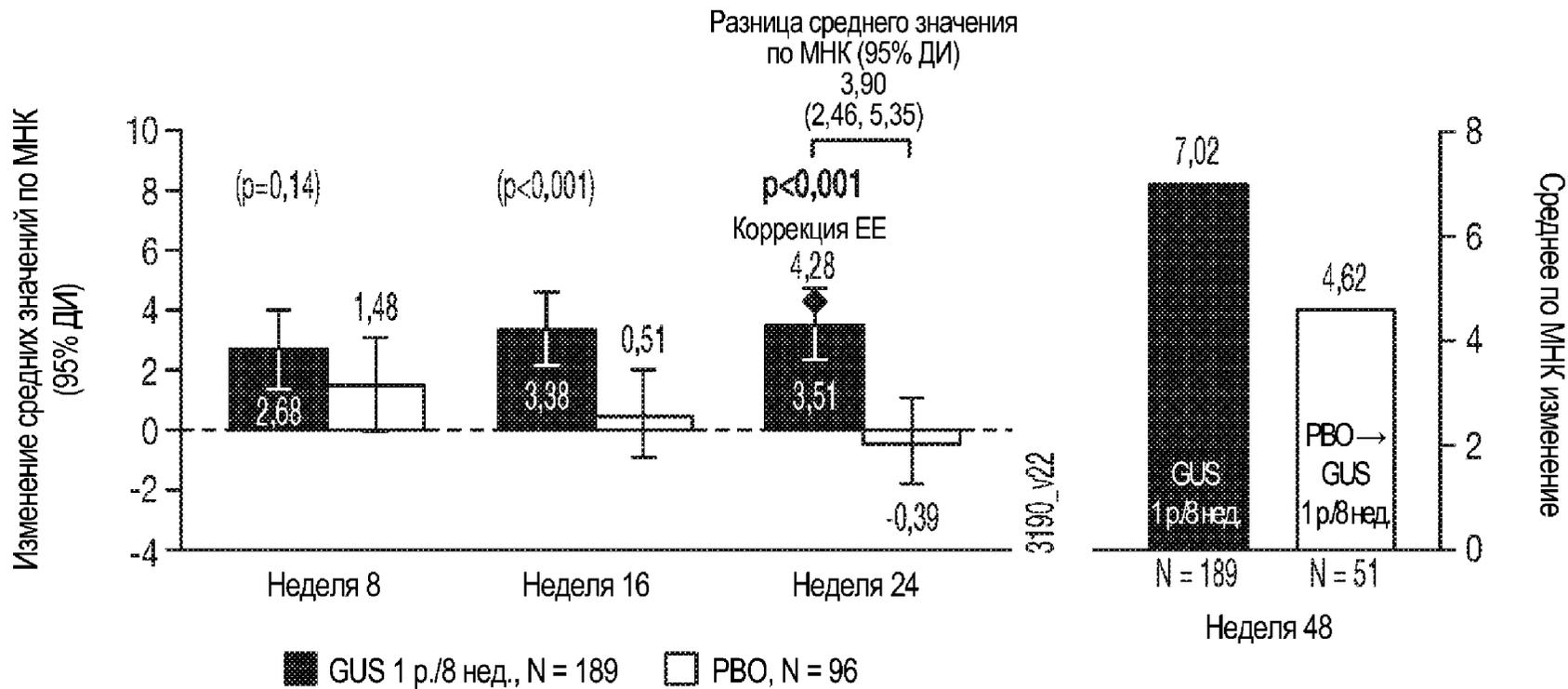
**ФИГ. 1А**

**ACR 50 с течением времени — первичный анализ**



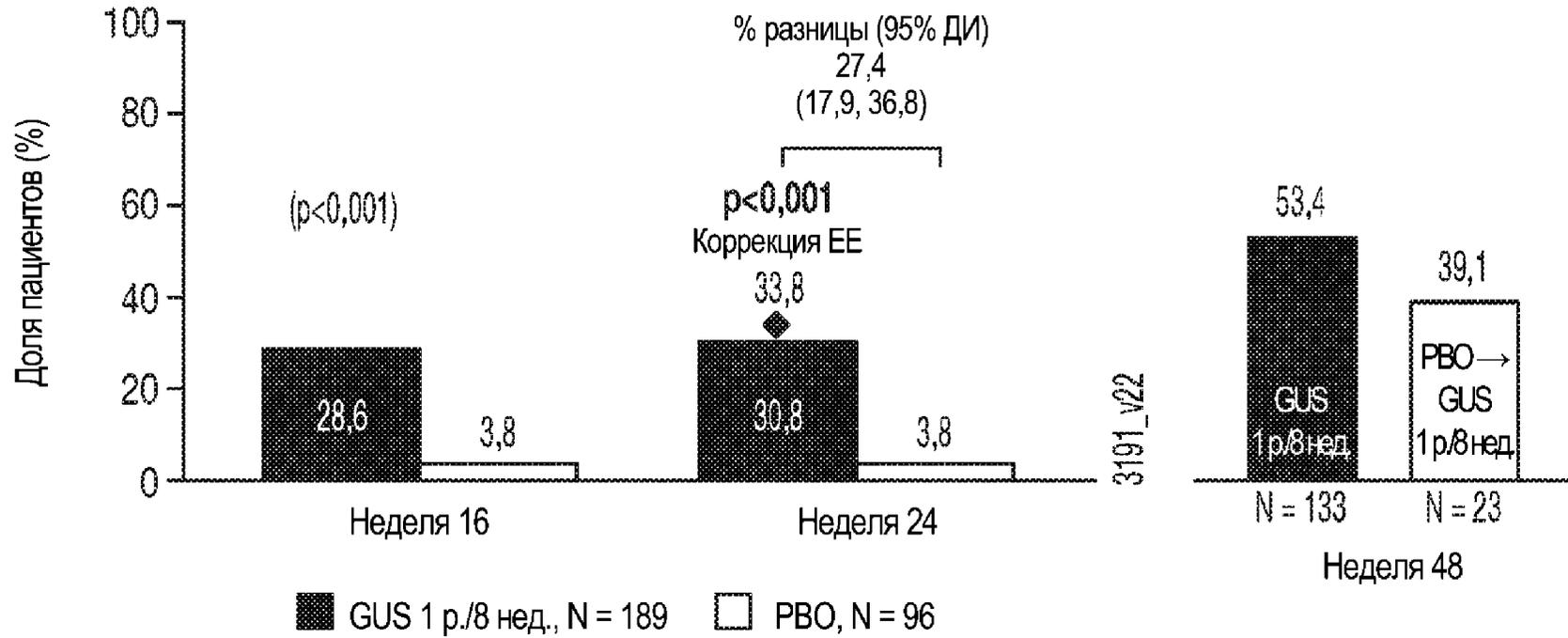
**ФИГ. 1Б**

**SF-36 PCS с течением времени — первичный анализ**



**ФИГ. 1В**

**PASI 100 с течением времени — первичный анализ**



**ФИГ. 1Г**