(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392520 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.14

(22) Дата подачи заявки
2022.03.10

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

(54) БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА СПЕЦИФИЧЕСКИМ К ИЛ-23 АНТИТЕЛОМ

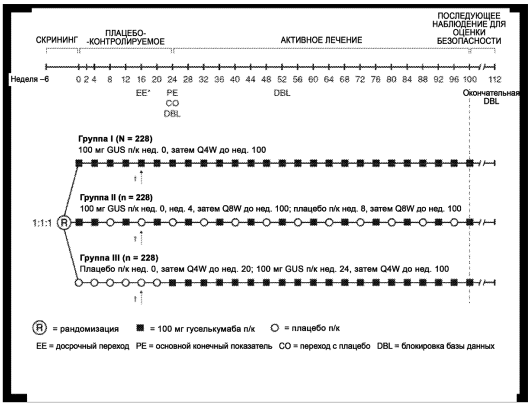
(31) **63/160,272**
(32) **2021.03.12**
(33) **US**
(86) **PCT/IB2022/052161**
(87) **WO 2022/190033 2022.09.15**

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

(72) Изобретатель:
Ся Элизабет, Колльмайер Алекса, Сюй Се (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 пациента путем введения специфического к ИЛ-23 антитела, например гуселькумаба, в клинически доказанном безопасном и эффективном количестве, причем указанный пациент достигает значительного улучшения по показателям ACR20/50/70, IGA, HAQ-DI, СРБ, SF-36 PCS/MCS, MDA, VLDA, энтезита, дактилита и LEI/дактилита при оценке через 16, 24, 52 и/или 100 недель после начальной стадии лечения.



202392520 A1

202392520 A1

БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА СПЕЦИФИЧЕСКИМ К ИЛ-23 АНТИТЕЛОМ

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 специфического антитела к ИЛ-23, например, гуселькумаба, который является безопасным и эффективным для пациентов, имеющих псориатический артрит.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде посредством EFS-Web как перечень последовательностей в формате ASCII с именем файла JBI6508WOPCT1SEQLIST.txt с датой создания 01 марта 2022 г. и размером 9 Кбайт. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Интерлейкин (ИЛ)-12 представляет собой секретируемый гетеродимерный цитокин, состоящий из 2 связанных дисульфидной связью гликозилированных белковых субъединиц, обозначенных как p35 и p40 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-12Rβ1) связывается с субъединицей p40 ИЛ-12, обеспечивая первичное взаимодействие между ИЛ-12 и его рецептором. Однако именно связывание ИЛ-12p35 со второй цепью рецептора, ИЛ-12Rβ2, 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 (IFNγ). 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-12Rβ1 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 имунноопосредованными 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 мышах 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 (PsA), депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и болезнь Крона. 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. 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.

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 [TNF]α, устекинумаб, превимаб) и другие препараты (например, апремистат), существуют значительные неудовлетворенные потребности в новых видах 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+ 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-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.

Изучение патогенеза псориаза привело к появлению эффективных биологических способов лечения, нацеленных на фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), как на интерлейкин (ИЛ)–12, так и на ИЛ–23, а также, в последнее время, на ИЛ–17, а также на один ИЛ–23 (включая клинические исследования фазы 1 и 2 с использованием гуселькумаба). 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 внутриклеточную и нисходящую передачу сигналов ИЛ–23, необходимую 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. Кроме того, гуселькумаб оценивают при нескольких других иммуноопосредованных расстройствах, включая генерализованный пустулезный псориаз, псориатическую эритродермию, ладонно-подошвенный пустулез, гнойный гидраденит, псориатический артрит (ПсА) и болезнь Крона.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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 специфических к ИЛ-23 антител.

В одном общем аспекте данное изобретение относится к способу лечения псориатического артрита (ПсА) у нуждающегося в этом субъекта, 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 (Q4W) или один раз в 8 недель (Q8W). 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 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) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) с SEQ ID NO: 4, CDRL2 с SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с SEQ ID NO: 6.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело к ИЛ-23 содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи с 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 болезни 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 конкретном варианте осуществления субъект достигает значительного улучшения ответа по ACR20 на гуселькумаб по сравнению с плацебо к 24-й неделе лечения (например, 62,9 % против 32,9 %).

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, при этом антитело к ИЛ–23 вводят в начальной дозе, дозе через 4 недели после этого и с интервалом между дозами один раз каждые 4 недели (Q4W) или один раз каждые 8 недель (Q8W) после этого, и при этом у субъекта есть по меньшей мере одна псориатическая бляшка диаметром ≥ 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 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) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) с SEQ ID NO: 4, CDRL2 с SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с SEQ ID NO: 6.

В определенных вариантах осуществления антитело к ИЛ-23 содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8, или антитело к ИЛ-23 содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи с 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 определенных вариантах осуществления у субъекта недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА. Необязательно, субъекту также проводят стандартную терапию во время лечения согласно вариантам осуществления изобретения.

В определенных вариантах осуществления лечение в соответствии со способом настоящей заявки является клинически подтвержденным безопасным и эффективным в течение периода лечения по меньшей мере 24 недели, 52 недели или 112 недель.

В определенных вариантах осуществления лечение в соответствии со способом настоящей заявки ингибирует или уменьшает радиографическое прогрессирование псориатического артрита в течение периода лечения по меньшей мере 24 недели, 52 недели или 112 недель.

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Приведенное выше краткое описание, а также приведенное ниже подробное описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения будут более понятны при изучении вместе с приложенными графическими материалами. Однако необходимо понимать, что применение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

Патент или файл заявки содержит по меньшей мере один цветной графический материал. Копии данного патента или публикации заявки на патент с цветными графическими материалами можно получить после подачи соответствующей заявки и внесения оплаты.

ФИГ. 1. Показан схематический обзор клинического исследования согласно варианту осуществления заявки.

ФИГ. 2. Показаны медиана и межквартильный диапазон концентрации гуселькумаба в сыворотке (мкг/мл) на 24 неделе в течение исследования CNTO1959PSA3002.

ФИГ. 3. Показаны медиана и межквартильный диапазон концентрации гуселькумаба в сыворотке (мкг/мл) на 24 неделе по статусу антител в течение исследования CNTO1959PSA3002.

ФИГ. 4. Показан линейный график количества субъектов, достигших ответа по ACR 20 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки в течение исследования CNTO1959PSA3002.

ФИГ. 5. Показан линейный график количества субъектов, достигших ответа по ACR 50 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки в течение исследования CNTO1959PSA3002.

ФИГ. 6. Показан линейный график количества субъектов, достигших ответа по ACR 70 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки в течение исследования CNTO1959PSA3002.

ФИГ. 7. Показана доля субъектов, которые достигли ответа по ACR 20 (составная оценка) на 24-й неделе по минимальным концентрациям гуселькумаба (комбинированные) в сыворотке (квартили) на 20-й неделе в течение исследования CNTO1959PSA3002.

ФИГ. 8. Показана доля субъектов, которые достигли ответа по ACR 50 (составная оценка) на 24 неделе по минимальным концентрациям гуселькумаба (комбинированные) в сыворотке (квартили) на 20-й неделе в течение исследования CNTO1959PSA3002.

ФИГ. 9. Показана доля субъектов, которые достигли ответа по IGA (составная оценка) на 24-й неделе по минимальным концентрациям гуселькумаба (комбинированные) в сыворотке (квартили) на 20 неделе; Выборка для ФК анализа среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкий) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3002).

ФИГ. 10. Показан схематический обзор еще одного клинического исследования согласно варианту осуществления изобретения.

ФИГ. 11. Показаны медиана и межквартильный диапазон концентрации гуселькумаба в сыворотке (мкг/мл) на 24 неделе в течение исследования CNTO1959PSA3001.

ФИГ. 12. Показаны медиана и межквартильный диапазон концентрации гуселькумаба в сыворотке (мкг/мл) на 24 неделе по статусу антител в течение исследования CNTO1959PSA3001.

ФИГ. 13. Показан линейный график количества субъектов, достигших ответа по ACR 20 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки в течение исследования CNTO1959PSA3001.

ФИГ. 14. Показан линейный график количества субъектов, достигших ответа по ACR 50 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки в течение исследования CNTO1959PSA3001.

ФИГ. 15. Показан линейный график количества субъектов, достигших ответа по ACR 70 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки в течение исследования CNTO1959PSA3001.

ФИГ. 16. Показана доля субъектов, которые достигли ответа по ACR 20 (составная оценка) на 24-й неделе по минимальным концентрациям гуселькумаба (комбинированные) в сыворотке (квартили) на 20-й неделе в течение исследования CNTO1959PSA3001.

ФИГ. 17. Показана доля субъектов, которые достигли ответа по ACR 50 (составная оценка) на 24 неделе по минимальным концентрациям гуселькумаба (комбинированные) в сыворотке (квартили) на 20-й неделе в течение исследования CNTO1959PSA3001.

ФИГ. 18. Показана доля субъектов, которые достигли ответа по IGA (составная оценка) на 24-й неделе по минимальным концентрациям гуселькумаба (комбинированные) в сыворотке (квартили) на 20 неделе; Выборка для ФК анализа среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкий) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001).

ФИГ. 19. Показаны средние Т-баллы по PROMIS-29 на момент включения в исследование (пунктирные линии) и на 24 неделе (сплошные линии).

ФИГ. 20. Показано клинически значимое улучшение (≥5 баллов) в Т-баллах по PROMIS-29 на 24 неделе.

Фиг. 21A–B. Показаны изменения на 24 неделе относительно исходного уровня в шкале FACIT по показателю утомляемости в исследованиях Discover 1 (A) и Discover 2 (B) у пациентов с псориатическим артритом.

Фиг. 22A–B. Показаны (A) NRI и (B) наблюдаемые ответы по ACR20 на 52 неделе. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, переходили на Гуселькумаб один раз каждые 4 недели на 25 неделе.

Фиг. 23A–B. Показаны (A) NRI и (B) наблюдаемые ответы по ACR50 на 52 неделе. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, переходили на Гуселькумаб один раз каждые 4 недели на 25 неделе.

Фиг. 24A–B. Показаны (A) NRI и (B) наблюдаемые ответы по ACR70 на 52 неделе. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, переходили на Гуселькумаб один раз каждые 4 недели на 25 неделе.

Фиг. 25A–B. Показаны наблюдаемые частоты ответа по ACR20 с 24 недели по 52 неделю, полученные для пациентов, которые (A) ранее получали TNFi, и (B) пациентов, которые ранее не получали TNFi.

Фиг. 26A–B. Показаны наблюдаемые частоты ответа по ACR50 с 24 недели по 52 неделю, полученные для пациентов, которые (A) ранее получали TNFi, и (B) пациентов, которые ранее не получали TNFi.

Фиг. 27A–B. Показаны наблюдаемые частоты ответа по ACR70 с 24 недели по 52 неделю, полученные для пациентов, которые (A) ранее получали TNFi, и (B) пациентов, которые ранее не получали TNFi.

ФИГ. 28. Показано количество субъектов, достигших ответа согласно общей оценки исследователем (IGA), к визиту с 24 недели по 52 неделю на основании данных наблюдения.

ФИГ. 29. Показано количество субъектов, достигших ответа согласно PASI90 визиту с 24 недели по 52 неделю на основании данных наблюдений.

ФИГ. 30. Показана краткая информация по изменению балла согласно HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем к визиту с 24 недели по 52 неделю на основании данных наблюдений.

ФИГ. 31. Показано количество субъектов, достигших разрешения дактилита к визиту с 24 недели по 52 неделю на основе данных наблюдений.

ФИГ. 32. Показано количество субъектов, достигших разрешения энтезита к визиту с 24 недели по 52 неделю на основе данных наблюдений.

ФИГ. 33. Показана краткая информация по изменению относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья к визиту с 24 недели по 52 неделю на основе данных наблюдений.

ФИГ. 34. Показана краткая информация по изменению относительно исходного показателя SF-36 по психологическому компоненту здоровья к визиту с 24 недели по 52 неделю на основе данных наблюдений.

На **ФИГ. 35A-C** показаны доли субъектов, достигших ответа по ACR 20 (A), ACR 50 (B) и ACR 70 (C) в период с 52 недели по 100 неделю.

На **ФИГ. 36** показано изменение среднего балла HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем в период с 52 недели по 100 неделю.

На **ФИГ. 37A–B** показаны доли субъектов, достигших ответа по IGA (A) и ответа по PASI90 (B) в период с 52 недели по 100 неделю.

На **ФИГ. 38A–B** показаны доли субъектов, достигших разрешения энтезита (на основе LEI) (A) и среднее изменение показателя энтезита по сравнению с исходным уровнем (на основе LEI) (B) в период с 52 недели по 100 неделю.

На **ФИГ. 39A–B** показаны доли субъектов, достигших разрешения дактилита (A) и среднее изменение показателя дактилита (B) по сравнению с исходным уровнем в период с 52 недели по 100 неделю.

На **ФИГ. 40A–B** показано среднее изменение по сравнению с исходным уровнем по SF–36 MCS (A) и SF–36 PCS (B) в период с 52 недели по 100 неделю.

На **ФИГ. 41A–C** показано среднее изменение по сравнению с исходным уровнем по модифицированным показателям vdH-S (A), показателям эрозии (ERN) (B) и показателям JSN (C) в период с 52 недели по 100 неделю.

На **ФИГ. 42** показаны доли субъектов без радиографического прогрессирования по модифицированным показателям vdH-S, показателям эрозии и показателям JSN (определяемым как изменение показателя ≤ 0, $\leq 0{,}5$ или $\leq$ наименьших обнаруживаемых изменений [SDC]) с 52 недели по 100 неделю по сравнению с исходным уровнем до 52 недели.

На **ФИГ. 43A–B** показаны графики вероятности изменения модифицированных показателей vdH-S с 52 недели по 100 неделю по сравнению с исходным уровнем до 52 недели для групп, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W (A) и Q8W (B).

На **ФИГ. 44A–C** показано среднее изменение по сравнению с исходным уровнем по модифицированным показателям vdH-S (A), показателям эрозии (ERN) (B) и показателям JSN (C) в период с исходного уровня по 100 неделю.

На **ФИГ. 45** показаны доли субъектов без радиографического прогрессирования по модифицированным показателям vdH-S, показателям эрозии и показателям JSN (определяемым как изменение показателя ≤ 0, ≤ 0,5 или ≤ наименьших обнаруживаемых изменений [SDC]) от исходного уровня на 100 неделе.

На **ФИГ. 46A–C** показаны графики вероятности изменения по сравнению с исходным уровнем на 100 неделе по модифицированным показателям vdH-S (A), показателям эрозии (B) и показателям JSN (C) для групп, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и Q8W.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В контексте данного документа способ лечения псориатического артрита 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 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 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 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 $F(ab')_2$ (например, после расщепления пепсином), Facb (например, после расщепления плазмином), pFc' (например, после расщепления пепсином или плазмином), Fd (например, после расщепления пепсином, частичного восстановления и реагрегации), Fv или scFv (например, 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 $F(ab')_2$, который может включать последовательности ДНК, кодирующие домен C_H1 и/или шарнирную область тяжелой цепи. Различные участки антител можно химически соединять обычными способами или 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_L, C_H (например, C_H1, C_H2, C_H3), шарнир, домены V_L, V_H) является по существу неиммуногенной у человека, лишь с незначительными изменениями или 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 вариабельную область

тяжелой цепи и вариабельную 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 HAHA (человеческие античеловеческие антитела), HACA (человеческие антихимерные антитела) или HAMA (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 осаждения); 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 (EMEA) или соответствующего национального регулирующего органа. Например, клиническое исследование может представлять собой рандомизированное двойное слепое исследование соответствующего объема, применяемое для клинического подтверждения эффектов лекарственного средства.

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 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

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 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, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow and Lane, Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994–2001); Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997–2001).

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, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow and Lane, Antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan, et al., eds., Current Protocols in Immunology,

John Wiley & Sons, Inc., NY (1994–2001); Colligan et al., Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997–2001), 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, WEHI, 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, 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; Xoma, Berkeley, штат Калифорния, США; Ixsys. См., например, EP 368,684, PCT/GB91/01134; PCT/GB92/01755; PCT/GB92/002240; PCT/GB92/00883; PCT/GB93/00605; US 08/350260 (12.05.94); PCT/GB94/01422; PCT/GB94/02662; PCT/GB97/01835; (CAT/MRC); WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; PCT/US94/1234; WO92/18619; WO96/07754; (Scripps); WO96/13583, WO97/08320 (MorphoSys); WO95/16027 (BioInvent); WO88/06630; WO90/3809 (Dyax); US 4,704,692 (Enzon); PCT/US91/02989 (Affymax); WO89/06283; EP 371 998; EP 550 400; (Xoma); 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, 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 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, 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 (Steenbakkers et al., Molec. Biol. Reports 19:125–134 (1994); Jonak et al., Progress Biotech, Vol. 5, In Vitro Immunization in Hybridoma Technology, Borrebaeck, ed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Netherlands (1988)).

Кроме того, можно применять и хорошо известные специалистам в данной области способы конструирования или гуманизации нечеловеческих или человеческих антител. По существу гуманизированное или модифицированное генной инженерией антитело имеет один или более аминокислотных остатков из источника, не относящегося к человеку, например, без ограничений, мыши, крысы, кролика, приматов (исключая человека) или других млекопитающих. Эти аминокислотные остатки нечеловеческого происхождения заменяют остатками, которые часто называют «импортированными» остатками, поскольку их обычно берут из «импортированных» вариабельных, константных или других доменов известной человеческой последовательности.

Описание известных последовательностей Ig человека приведено, например, на веб-сайтах: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php; www.kabatdatabase.com/top.html; ftp.ncbi.nih.gov/repository/kabat; www.sciquest.com; www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html; www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com; pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html; www.appliedbiosystems.com; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody; www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html; www.biodesign.com; www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org; baserv.uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www.mrc-cpe.cam.ac.uk; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs;

antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; см. также Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983), причем каждый из них полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Как известно специалистам в данной области, такие импортированные последовательности можно применять для снижения иммуногенности или для снижения, усиления или модификации связывания, аффинности, скорости ассоциации, скорости диссоциации, авидности, специфичности, периода полужизни или любой другой приемлемой характеристики. В целом остатки CDR напрямую и в очень значительной степени влияют на связывание с антигеном. Соответственно, сохраняются частично или все нечеловеческие или человеческие последовательности CDR, а нечеловеческие последовательности вариабельных 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, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 и VH7-81.

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

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

Гуманизацию или конструирование антител настоящего изобретения можно выполнять с помощью любого известного способа, такого как, без ограничений, способ, описанный в: Winter (Jones et al., Nature 321:522 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323 (1988); 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, 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 дополнительно можно использовать 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 полипептид, который связывается с C1q и проявляет комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ). Полипептиды с исходной активностью связывания с C1q, необязательно дополнительно обладающие способностью опосредовать КЗЦ, можно модифицировать так, чтобы одна или обе этих активности усиливались. Модификации аминокислот, которые приводят к изменению C1q и/или модифицируют его функцию комплементзависимой цитотоксичности, описаны, например, в публикации WO0042072, которая включена в настоящий документ путем ссылки.

Как описано выше, можно сконструировать область Fc человеческого антитела, специфичного к ИЛ–23, по настоящему изобретению с измененной эффекторной функцией,

например, путем модификации связывания с C1q и/или связывания с FcγR и, таким образом, изменения активности 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; КЗЦ; связывание с Fc-рецептором; АЗКЦ; фагоцитоз; угнетение рецепторов клеточной поверхности (например, рецептора B-клеток; BCR) и т. д. Для таких эффекторных функций может потребоваться, чтобы область Fc была объединена со связывающим доменом (например, вариабельным доменом антитела), и можно их оценивать с помощью различных анализов (например, анализ связывания Fc, анализ АЗКЦ, анализ КЗЦ и т. д.).

Например, можно создать вариант области Fc человеческого антитела к ИЛ–23 (анти-ИЛ–23) с улучшенным связыванием с C1q и с улучшенным связыванием с FcγRIII (например, с 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 КЗЦ и/или со сниженной активностью АЗКЦ. 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 АЗКЦ, но со сниженной активностью КЗЦ, 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 специфического 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 O-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 с соавт., 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), Tuaillon *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 делетировать, чтобы лишить животное способности продуцировать антитела, кодируемые эндогенными генами.

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. Длина отображаемых пептидных последовательностей может составлять от 3 до 5000 или более аминокислот, зачастую длина составляет 5–100 аминокислот и часто длина составляет от около 8 до 25 аминокислот. В дополнение к способам получения пептидных библиотек прямым химическим синтезом было описано несколько способов с рекомбинантными ДНК. Один из таких способов предусматривает отображение пептидной

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

Другие системы для создания пептидных библиотек имеют аспекты как способов химического синтеза in vitro, так и рекомбинантных способов. См. патентные публикации PCT № 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, Великобритания). См., например, патенты США № 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, выданные Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, выданные Dyax, 5427908, 5580717, выданные Affymax; 5885793, выданный Cambridge antibody Technologies; 5750373, выданный Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, выданные Xoma, 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., причем 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 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., 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, причем их биологическая активность была эквивалентна активности белков, которые продуцировали в других системах рекомбинации или очищали из природных источников. См., например, Hood et al., Adv. Exp. Med. Biol. 464:127–147 (1999) и приведенные в этой публикации ссылки. Антитела, включая и фрагменты антител, такие как одноцепочечные антитела (scFv), также продуцировали в больших количествах из семян трансгенных растений, в том числе из семян табака и клубней картофеля. См., например, Conrad et al., Plant Mol. Biol. 38:101–109 (1998) и приведенные в этой публикации ссылки. Таким образом, антитела настоящего изобретения можно также продуцировать с использованием трансгенных растений в соответствии с известными способами. См. также, например, Fischer et al., Biotechnol. Appl. Biochem. 30:99-108 (Oct., 1999), Ma et al., Trends Biotechnol. 13:522–7 (1995); Ma et al., Plant Physiol. 109:341–6 (1995); Whitelam et al., Biochem. Soc. Trans. 22:940–944 (1994); и приведенные в этих публикациях ссылки. Каждый из вышеуказанных источников полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, могут связываться с человеческим ИЛ-23 в широком интервале аффинности (K_D). В предпочтительном варианте осуществления mAb 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); Kuby, 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 некодирующей 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 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 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 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% 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 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 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

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.

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 транслируемые последовательности, чтобы облегчить выделение транслированного полинуклеотида настоящего изобретения. К примеру, удобным средством очистки белков настоящего изобретения служит введение последовательности маркера гексагистидина. Нуклеиновая кислота по настоящему 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 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

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 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, pH 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).

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, 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., 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 T4 (Boehringer 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 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 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 конструкты дополнительно содержат сайты для инициации и терминации транскрипции, а в транскрибируемой области — сайт связывания рибосомы для трансляции. Кодирующий 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.

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 глутаминсинтетазе (GS) (патенты США № 5,122,464; 5,770,359; 5,827,739) для культуры эукариотических клеток и гены устойчивости к тетрациклину или ампициллину для культивирования в *E. coli* и других бактериях или прокариотах (вышеуказанные патенты полностью включены в настоящий документ путем ссылки). Пригодные культуральные среды и условия для вышеуказанных клеток-хозяев известны в данной области. Приемлемые векторы, разумеется, известны специалистам в данной области. Введение векторного конструкта в клетку-хозяина можно 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, 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 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 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, BHK21 (например, ATCC CRL-10), CHO (например, ATCC CRL 1610) и BSC-1 (например, ATCC CRL-26), клетки Cos-7, клетки CHO, клетки hep 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). 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 T-Ag SV40) и последовательности терминаторов транскрипции. См., например, Ausubel et al., упомянутое; Sambrook et al., упомянутое. Для продукции нуклеиновых кислот или белков настоящего изобретения используют и другие известные и/или поставляемые клетки, например, по каталогу «Американская коллекция типовых культур клеточных линий и гибридом» (www.atcc.org), либо из других известных или коммерческих источников.

В случае использования эукариотических клеток-хозяев в вектор, 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., 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: очистку на белке А, осаждение сульфатом аммония или спиртом, экстрагирование кислотой, анионо- или катионообменную хроматографию, хроматографию на фосфоцеллюлозе, гидрофобную хроматографию, аффинную хроматографию, хроматографию на гидроксилапатите и хроматографию на лектине. Для очистки можно также использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). См., например, Colligan, Current Protocols in Immunology, или Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997–2001), например, главы 1, 4, 6, 8, 9, 10, причем каждая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Антитела, применяемые в способе настоящего изобретения, включают очищенные естественным путем продукты, продукты химического синтеза и продукты, получаемые при помощи рекомбинантных технологий из эукариотических клеток-хозяев, включая, например, клетки дрожжей, высших растений, насекомых и млекопитающих. В зависимости от хозяина, используемого в способе рекомбинантной продукции, антитело может быть гликозилированным или может быть негликозилированным, причем гликозилированное антитело является предпочтительным. Такие способы описаны в многочисленных стандартных лабораторных руководствах, например Sambrook, 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 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 вариабельная 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_H1, шарнир 1, шарнир 2, шарнир 3, шарнир 4, C_H2 или C_H3 или их фрагмент, дополнительно необязательно содержащий по 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, 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 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 «нейтрализующее антитело» относится к антителу, которое может ингибировать зависимую 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 зависимую 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 изотипа и может

содержать легкую цепь каппа или лямбда. В одном варианте осуществления человеческое антитело содержит тяжелую цепь или определенный фрагмент IgG, например, по меньшей мере одного из изотипов IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 (например, γ1, γ2, γ3, γ4). 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 вариабельной области тяжелой цепи и по меньшей мере одной определяющей комплементарность области человека (CDR1, CDR2 и CDR3) или вариант по меньшей мере одной вариабельной 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 вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) с 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 вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и вариабельную 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, представленный на рынке 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, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, причем каждая из публикаций полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

Примером лекарственных средств, которые можно комбинировать с антителами для способа настоящего изобретения, является противоинфекционное лекарственное средство, которое может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амебицидов, или по меньшей мере одного из противопротозойных, противогельминтных, противогрибковых, противомалярийных, противотуберкулезных средств, или по меньшей мере одного из противолепрозных средств, аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, сульфонамидов, фторхинолонов, противовирусных, макролидных противоинфекционных средств и прочих противоинфекционных 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, антидиабетическое 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, цефадроксила, цефазолина натрия, цефдинира, гидрохлорида цефепима, цефиксима, цефметазола натрия, цефоницида натрия, цефоперазона натрия, цефотаксима натрия, цефотетана динатрия, цефокситина натрия, цефподоксима проксетила, цефпрозила, цефтазидима, цефтибутена, цефтизоксима натрия, 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 противоинфекционное лекарственное средство местного действия может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацикловира, амфотерицина B, крема с азелаиновой кислотой, бацитрацина, бутоконазола нитрата, фосфата клиндамицина, клотримазола, нитрата эконазола, эритромицина, сульфата гентамицина, кетоконазола, ацетата мафенида, метронидазола (местного действия), нитрата миконазола, мупироцина, гидрохлорида нафтифина, сульфата неомицина, нитрофуразона, нистатина, сульфадиазина серебра, гидрохлорида тербинафина, терконазола, гидрохлорида тетрациклина, 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, фуроата 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 TNF (например, без ограничений, химического или белкового антагониста TNF, моноклонального или поликлонального антитела к TNF или фрагмента, растворимого рецептора TNF (например, p55, p70 или p85) или фрагмента, их слитых полипептидов или низкомолекулярного антагониста TNF, например, связывающего TNF белка I или II (TBP–1 или TBP-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта, CDP–571, CDP–870, афелимомаба, ленерцепта и т. п.), противоревматического ЛС (например, метотрексата, ауранофина, ауротиоглюкозы, 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, 2nd 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*, 18th 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.

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 могут присутствовать отдельно или в комбинации, составляя отдельно или в комбинации 1–99,99% по массе или по объему. Примеры белковых эксципиентов включают сывороточный альбумин, такой как человеческий сывороточный альбумин (HSA), рекомбинантный человеческий альбумин (rHA), желатин, казеин и т. п. Типичные компоненты аминокислот/антител, которые могут также выполнять буферную функцию, включают аланин, глицин, аргинин, бетаин, гистидин, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, цистеин, лизин, лейцин, изолейцин, валин, метионин, фенилаланин, аспартам и т. п. Одной предпочтительной аминокислотой является глицин.

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

Композиции антител к 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 органических кислот, такие как соли лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюконовой кислоты, угольной кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты или фталевой кислоты; буферы Трис, гидрохлорида трометамина или фосфата. Предпочтительными буферами для 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, фиколлы (полимерный сахар), декстраты (например, циклодекстрины, такие как 2-гидроксипропил-β-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, 19th ed., Williams & Williams, (1995) и в Physician's Desk Reference, 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки. Предпочтительными материалами-носителями или эксципиентами являются углеводы (например, сахариды 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 **см**есей 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 в нем. Не имеющие ограничительного характера примеры включают отсутствие консервантов, 0,1–2% м-крезола (например, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,9, 1,0%), 0,1–3% бензилового спирта (например, 0,5, 0,9, 1,1, 1,5, 1,9, 2,0, 2,5%), 0,001–0,5% тимеросала (например, 0,005, 0,01%), 0,001–2,0% фенола (например, 0,05, 0,25, 0,28, 0,5, 0,9, 1,0%), 0,0005–1,0% алкилпарабена (-ов) (например, 0,00075, 0,0009, 0,001, 0,002, 0,005, 0,0075, 0,009, 0,01, 0,02, 0,05, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,75, 0,9, 1,0%) и т. п.

Как отмечено выше, в способе изобретения применяют промышленное изделие, содержащее упаковочный материал и по меньшей мере один флакон, содержащий раствор по меньшей мере одного специфического антитела к ИЛ-23 с предписанными буферами и/или консервантами, необязательно в водном разбавителе, причем указанный упаковочный материал содержит этикетку с указанием, что такой раствор можно хранить в течение периода 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 часов или дольше. В изобретении дополнительно применяют промышленное изделие, содержащее упаковочный материал, первый флакон, содержащий лиофилизированное 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.

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.

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 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 достаточно для обеспечения противомикробного действия. Такие концентрации зависят от выбранного консерванта, и квалифицированный специалист в данной области без труда определяет ее.

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

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), 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 полоксамер 184 или 188, полиолилы Pluronic®, другие блок-сополимеры и хелаторы, такие как ЭДТА 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. 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 pH, при которых получают состав.

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, 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, 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 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, полугода, 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®, Humaject®, NovoPen®, B-D®Pen, AutoPen® и OptiPen®, GenotropinPen®, Genotronorm Pen®,

Humatro Pen®, Reco-Pen®, Roferon Pen®, Biojector®, Iject®, J-tip Needle-Free Injector®, Intraject®, Medi-Ject®, Smartject®, например, изготовленные или разработанные компаниями Becton Dickensen (г. Франклин Лейкс, штат Нью-Джерси, США, www.bectondickenson.com), Disetronic (г. Бургдорф, Швейцария, www.disetronic.com; Bioject, г. Портленд, штат Орегон, США (www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical (г. Питерборо, Великобритания, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp. (г. Миннеаполис, штат Миннесота, США, www.mediject.com), и подобные приемлемые устройства. Признанные устройства, содержащие системы двойных флаконов, включают такие системы шприца-ручки для разведения лиофилизированного лекарственного средства в картридже для введения разведенного раствора, например HumatroPen®. Примеры других приемлемых устройств включают предварительно заполненные шприцы, автоинжекторы, безыгольные инжекторы и безыгольные наборы для внутривенного вливания.

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.

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 pH, при которых получают состав.

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 определят ряд других способов, приемлемых для получения фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции могут представлять собой водные растворы или суспензии, содержащие указанную массу каждого компонента на единицу объема воды, или имеющие в «стандартном состоянии» указанный pH. При использовании в настоящем документе термин «стандартное состояние» означает температуру 25 °C ± 2 °C и давление 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 °C ± 2 °C и давление 1 атмосфера).

Важно отметить, что такие фармацевтические композиции могут содержать массы компонентов «около» определенного значения (например, «около 0,53 мг L-гистидина») на

единицу объема фармацевтической композиции или иметь значения pH около определенного значения. Масса компонента, присутствующего в фармацевтической композиции, или значение pH находится «около» данного численного значения, если выделенное антитело, присутствующее в фармацевтической композиции, способно связываться с пептидной цепью при нахождении выделенного антитела в фармацевтической композиции или после удаления выделенного антитела из фармацевтической композиции (например, при разведении). Иначе говоря, значение, такое как значение массы компонента или значение pH, составляет «около» заданного численного значения при сохранении и обнаружении активности связывания 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 ИФА на твердой фазе в виде покрытия. Добавляют конкурирующие мАт с последующим добавлением биотинилированных hrIL-23. 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 частично перекрывающиеся эпитопы на ИЛ-23.

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

Стабильные или консервированные составы можно предоставлять пациентам в виде прозрачных растворов или двойных флаконов, содержащих флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным антителом к ИЛ-/23, которое разводят 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 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 отсутствии кислорода, например, под слоем азота или с применением азота в качестве сушильного газа. Другой относительно сухой состав является дисперсией множества перфорированных микроструктур, диспергированных в суспензионной среде, обычно содержащей пропеллент гидрофторалкан, как описано в WO 9916419. Стабилизированные дисперсии можно вводить в легкие 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.

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–223, 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 TNF (например, без ограничения, химического или белкового антагониста TNF, моноклонального или поликлонального антитела к TNF или его фрагмента, растворимого рецептора TNF (например, p55, p70 или p85) или его фрагмента, их слитых полипептидов, или низкомолекулярного антагониста TNF, например связывающего TNF белка I или II (TBP–1 или TBP-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта (Enbrel™), адалимулаба (Humira™), CDP–571, CDP–870, афелимомаба, ленерцепта и т. п.), противоревматического 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, 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 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, 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, 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, кромолина, адреналина или его аналога, дорназы альфа (Pulmozyme), цитокина или антагониста цитокина. Приемлемые дозировки хорошо известны специалистам в данной области. См., например, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ, все из которых полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

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.

Альтернативные способы введения

В соответствии с настоящим изобретением для введения фармацевтически эффективных количеств антитела к ИЛ-23 можно применять множество известных и разработанных способов ведения. 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.

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, внутриполостного, интрацелиального, внутримозжечкового, внутрижелудочкового, внутрикишечного, интрацервикального, внутрижелудочного, внутрипеченочного, интрамиокардиального, внутрикостного, внутритазового, интраперикардиального, интраперитонеального, интраплеврального, в предстательную железу, внутрилегочного, интраректального, интраренального, интраретинального, интраспинального, интрасиновиального, внутригрудного, внутриматочного, внутрипузырного, в пораженные ткани, болюсного, вагинального, ректального, буккального, подъязычного, интраназального или чрескожного введения. Композицию 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).

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 характерами примерами. Описание всех цитат в спецификации прямо включено в настоящий документ путем ссылки.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Вариант осуществления 1 представляет собой способ лечения псориатического артрита (ПсА) у субъекта, нуждающегося в этом, 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 (Q4W) или один раз каждые 8 недель (Q8W).

Вариант осуществления 1a представляет собой способ по варианту осуществления 1, где 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) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) с SEQ ID NO: 4, CDRL2 с SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с SEQ ID NO: 6.

Вариант осуществления 1b представляет собой способ по варианту осуществления 1, где антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи с 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 1-1c, 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 2a представляет собой способ по варианту осуществления 2, где общая доза составляет от около 50 до около 150 мг на введение.

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.

Вариант осуществления 3a представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором стандартная терапия представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из небиологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), пероральных кортикостероидов, апремиласта, нестероидных противовоспалительных средств (НПВП).

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 ≤25 мг/неделя, сульфасалазина (SSZ), вводимого субъекту в дозе ≤3 г/день, гидроксихлорохина (HCTQ), вводимого субъекту в дозе ≤400 мг/день, или лефлуномида (LEF), вводимого субъекту в дозе ≤20 мг/день.

Вариант осуществления 3c представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором стандартная терапия представляет собой пероральный кортикостероид, вводимый субъекту в количестве, эквивалентном ≤10 мг/день преднизона.

Вариант осуществления 3d представляет собой способ по варианту осуществления 3, в котором стандартная терапия представляет собой НПВП или другой анальгетик, вводимый субъекту в рыночной дозе, одобренной регулирующим органом.

Вариант осуществления 3e 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 3e, 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.

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

Вариант осуществления 3i представляет собой способ по варианту осуществления 3g или 3h, в котором биологический препарат выбран из группы, состоящей из гуселькумаба, устекинумаба, секукинумаба (AIN457), агентов против фактора некроза опухоли-альфа (TNFα) (таких как адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб подкожный [п/к] или внутривенный [в/в], цертолизумаб пегол или их соответствующие биоаналоги), тилдракизумаба (MK3222), иксекизумаба (LY2439821), бродалумаба (AMG827), рисанкизумаба (BI-655066) или другого исследуемого биологического препарата для ПсА или псориаза.

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 (TNFα).

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.

Вариант осуществления 3l представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–3j, в котором у субъекта имеется по меньшей мере одна псориатическая бляшка диаметром ≥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.

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), 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 болезни 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).

Вариант осуществления 4a представляет собой способ по варианту осуществления 4, в котором улучшение измеряют через 16, 20, 24, 28, 52, 100 или 112 недель после начальной стадии лечения в любой промежуток времени между ними.

Вариант осуществления 4b представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4a, в котором улучшение измеряют через 16 недель после начальной стадии лечения.

Вариант осуществления 4c представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4a, в котором улучшение измеряют через 24 недели после начальной стадии лечения.

Вариант осуществления 4d представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4a, в котором улучшение измеряют через 52 недели после начальной стадии лечения.

Вариант осуществления 4e представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4a, в котором улучшение измеряют через 100 недель после начальной стадии лечения.

Вариант осуществления 5 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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 лечения антителом.

Вариант осуществления 5a представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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.

Вариант осуществления 5b представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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 лечения антителом.

Вариант осуществления 5c представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4e, 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.

Вариант осуществления 5d представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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 лечения антителом.

Вариант осуществления 5e представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 5f представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4e, 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 болезни 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) к 24 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 5g представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4e, 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 ≥ 2 степени по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе лечения антителом, при этом субъект имеет >= 3 % BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA >= 2 на исходном уровне.

Вариант осуществления 5h представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 5i представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 5j представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–4e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 5k представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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 5l представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 5m представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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 лечения антителом.

Вариант осуществления 5n представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 5o представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4-4e, 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).

Вариант осуществления 6 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 4–5о, в котором улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 12 недель, 24 недель, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 72 недели, 84 недель, 100 недель или 112 недель или в течение любого времени между ними.

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.

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

Вариант осуществления 9 представляет собой способ лечения псориатического артрита (ПсА) у субъекта, причем способ включает подкожное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей безопасное и эффективное количество антитела к ИЛ–23 и фармацевтически приемлемый носитель, при этом фармацевтический композицию вводят в начальной дозе, дозе через 4 недели после этого и с интервалом между дозами один раз каждые 4 недели (Q4W) или один раз каждые 8 недель (Q8W) 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 подтвержденная история бляшечного псориаза до лечения.

Вариант осуществления 9а представляет собой способ по варианту осуществления 9, где 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) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) с SEQ ID NO: 4, CDRL2 с SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с SEQ ID NO: 6.

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

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

Вариант осуществления 10 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 9-9c, 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 10a 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, где 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 11a представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором стандартная терапия представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из небиологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), пероральных кортикостероидов, апремиласта, нестероидных противовоспалительных средств (НПВП).

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/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.

Вариант осуществления 11c представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором стандартная терапия представляет собой пероральный

кортикостероид, вводимый субъекту в количестве, эквивалентном ≤ 10 мг/день преднизона.

Вариант осуществления 11d представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором стандартная терапия представляет собой НПВП или другой анальгетик, вводимый субъекту в дозе, одобренной регулирующим органом для представления на рынке.

Вариант осуществления 11e представляет собой способ по варианту осуществления 11, в котором стандартная терапия представляет собой апремиласт, вводимый субъекту в дозе, одобренной регулирующим органом для представления на рынке.

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

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.

Вариант осуществления 11i представляет собой способ по варианту осуществления 11g или 11h, в котором биологический препарат выбран из группы, состоящей из гуселькумаба, устекинумаба, секукинумаба (AIN457), агентов против фактора некроза опухоли-альфа (TNFα) (таких как адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб подкожный [п/к] или внутривенный [в/в], цертолизумаб пегол или их соответствующие биоаналоги), тилдракизумаба (MK3222), иксекизумаба (LY2439821), бродалумаба (AMG827), рисанкизумаба (BI-655066) или другого исследуемого биологического препарата для ПсА или псориаза.

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 (TNFα).

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.

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

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.

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 болезни 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).

Вариант осуществления 12a представляет собой способ по варианту осуществления 12, в котором улучшение измеряют через 16, 20, 24, 28, 52, 100 или

112 недель после начальной стадии лечения или в любой промежуток времени между ними.

Вариант осуществления 12b представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12a, в котором улучшение измеряют через 16 недель после начальной стадии лечения.

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

Вариант осуществления 12d представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12a, в котором улучшение измеряют через 52 недели после начальной стадии лечения.

Вариант осуществления 12e представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12a, в котором улучшение измеряют через 100 недель после начальной стадии лечения.

Вариант осуществления 13 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12e, 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 лечения антителом.

Вариант осуществления 13a представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12e, 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.

Вариант осуществления 13c представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12e, 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 согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR50) к 24-й неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13c представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12e, 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 согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR50) к 16-й неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13d представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12e, 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 лечения антителом.

Вариант осуществления 13e представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13f представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12e, 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 болезни 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) к 24 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13g представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12e, в котором субъект представляет собой субъекта, который отвечает на лечение антителом и идентифицирован как достигший 0 (без проявлений) или 1 (минимальный) по общей оценке исследователем (IGA) и/или снижения на ≥ 2 балла относительно исходного уровня к 24-й неделе лечения антителом, при этом субъект имеет >= 3 % BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA> = 2 на момент включения в исследование.

Вариант осуществления 13h представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 12–12e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13i представляет собой применение по любому из вариантов осуществления 12–12e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13j представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12–12e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13k представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12e, 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 12-12e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13m представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12e, 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 лечения антителом.

Вариант осуществления 13n представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12e, 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 неделе лечения антителом.

Вариант осуществления 13о представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 12-12е, 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).

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, 84 недель, 100 недель, 112 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.

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

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

Вариант осуществления 17 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–16а, в котором лечение является клинически подтвержденным безопасным и эффективным в течение периода лечения по меньшей мере 24 недели, 52 недели или 112 недель.

Вариант осуществления 18 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 1–17, в котором лечение ингибирует или уменьшает радиографическое прогрессирование псориатического артрита в течение периода лечения по меньшей мере 24 недели, 52 недели или 112 недель.

Вариант осуществления 19 представляет собой фармацевтическую композицию антитела к ИЛ–23, содержащую:

a. антитело, содержащее: (i) вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; а вариабельная область легкой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:9 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10; и

b. причем антитело полезно для лечения взрослых мужчин и женщин с активным псориатическим артритом от умеренной до тяжелой степени, является клинически подтвержденным безопасным и эффективным в течение периода лечения по меньшей мере 112 недель.

Вариант осуществления 20 представляет собой способ продажи лекарственного препарата, содержащего гуселькумаб, включающий: производство гуселькумаба; распространение информации о том, что терапия, включающая гуселькумаб, безопасна и эффективна для лечения субъекта с псориатическим артритом после периода лечения около 100 недель, причем за выполнением стадий a) и b) следует приобретение лекарственного препарата медицинским работником; и, таким образом, последующая продажа лекарственного препарата.

ПРИМЕРЫ

Аббревиатуры и сокращения

ACR Американская коллегия ревматологов

AMDF Среднее арифметическое значение функции предпочтительного использования

НЯ нежелательное явление

АЛТ аланинаминотрансфераза

ANOVA дисперсионный анализ

ARC Экспертный комитет по ожидаемым нежелательным явлениям

АСТ аспартатаминотрансфераза

BASDAI Батский показатель активности анкилозирующего спондилита

БЦЖ Бацилла Кальметта-Герена

BQL ниже самой низкой поддающейся количественной оценке концентрации образца в анализе

BSA площадь поверхности тела

CASPAR Критерии классификации псориатического артрита

CRF индивидуальная регистрационная форма(-ы) (в бумажной или электронной форме в зависимости от требований данного исследования)

СРБ С-реактивный белок

DAS28 Индекс активности болезни 28

DBL блокировка базы данных

DLQI Дерматологический индекс качества жизни

DMARD модифицирующие течение заболевания противоревматические препараты

DMC комитет по мониторингу данных

ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота

ЭКГ электрокардиограмма

eC-SSRS = электронная Колумбийская шкала оценки тяжести суицида

EDC электронная система регистрации данных

ЭДТА этилендиаминтетрауксусная кислота

EQ-5D Европейский опросник для оценки качества жизни в пяти категориях

FACIT Шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний

FAS	Полная выборка для анализа
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
GCP	надлежащая клиническая практика
GRACE	совокупный индекс Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита
GRAppa	Группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита
HAQ	Опросник оценки состояния здоровья
HAQ-DI	Опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности
ВГВ	вирус гепатита В
HCP	медицинский работник
HCQ	гидроксихлорохин
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ФИС	форма информированного согласия
ICH	Международная конференция по гармонизации
IEC	Независимый комитет по этике
IGA	Общая оценка исследователем
IJA	независимый эксперт по оценке суставов
IL	интерлейкин
IRB	Экспертный совет учреждения
в/в	внутривенный
IWRS	интерактивная система веб-ответа
JAK	Янус-киназа
JSN	сужение суставной щели
LEF	лефлуномид
LEI	Лидский индекс энтезопатий
мкАт	моноклональное антитело
MCP	пястно-фаланговый
mCPDAI	модифицированный комплексный индекс активности псориаза
MCS	общий показатель психологического компонента здоровья
MDA	минимальная активность заболевания

MI	множественная подстановка
MRI	магниторезонансная томография
MTX	Метотрексат
нАт	нейтрализующее антитело
НПВС	нестероидное противовоспалительное средство
PASDAS	индекс активности псориатического артрита
PASI	индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести
PCS	общий показатель физического компонента здоровья
ФД	фармакодинамика
PFS	предварительно заполненный шприц
PFS-U UltraSafe PLUSTM	предварительно заполненный шприц с пассивной защитой иглы
PGA	общая оценка врача
PIP	проксимальный межфаланговый
ФК	фармакокинетика
PQC	претензия к качеству препарата
PRO	анкета в рамках клинического исследования с оценками результатов, полученными от пациентов, (в бумажной или электронной форме в зависимости от требований данного исследования)
PROMIS-29	Информационная система-29 для измерения оценок результатов, полученных от пациентов
PsA	псориатический артрит
PsARC	Критерии эффективности лечения псориатического артрита
Q4W	один раз в 4 недели
Q8W	один раз в 8 недель
РА	ревматоидный артрит
РНК	рибонуклеиновая кислота
СНЯ	серьезное нежелательное явление
SAP	план статистического анализа
п/к	подкожно
Станд. откл	— стандартное отклонение
SDC	наименьшее обнаруживаемое изменение

SF-36	краткий опросник по оценке состояния здоровья из 36 пунктов
SSZ	сульфасалазин
SUSAR	прогнозируемое непредвиденное серьезное нежелательное явление
TB	туберкулез
Th17	Т-хелпер 17
TNFα	фактор некроза опухоли-альфа
УФ	ультрафиолетовое излучение
VAS	визуальная аналоговая шкала
vdH-S	= ван дер Хейде–Шарп (шкала)
WPAI	Опросник для оценки нарушения работоспособности и повседневной деятельности

Пример 1. Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности подкожного введения гуселькумаба субъектам с активным псориатическим артритом (CNTO1959PSA3002)

(CNTO1959PSA3002) представляет собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое, рандомизированное исследование гуселькумаба фазы 3 в 3-х группах у субъектов с активным ПсА, которые ранее не принимали биологических препаратов и имели недостаточный ответ на стандартные виды терапии (например, небиологические БМАРП, апремиласт, НПВП). Исследование состоит из фазы скрининга продолжительностью до 6 недель, фазы лечения в слепом режиме продолжительностью приблизительно 2 года (т. е. 100 недель), включая плацебо-контролируемый период с 0 по 24 неделю и фазу активного лечения с 24 по 100 неделю, а также фазы последующего наблюдения для оценки безопасности в течение 12 недель после последнего введения исследуемого агента. В исследование было включено около 684 субъектов. Стабильные дозы сопутствующих НПВП, пероральных кортикостероидов и некоторых небиологических БМАРП (ограниченных метотрексатом, SSZ, гидроксихлорохином [HCQ], LEF) были разрешены, но не были необходимы.

Целью этого исследования Фазы 3 было определение клинической эффективности гуселькумаба в отношении уменьшения признаков и симптомов, улучшения физического

функционирования, ингибирования прогрессирования структурных повреждений, а также оценка профиля безопасности гуселькумаба при лечении ПсА.

СПОСОБЫ

Дизайн исследования

Схематическое изображение дизайна исследования представлено на **Фиг. 1**. На 0-й неделе примерно 684 субъекта, которые удовлетворяли всем критериям включения и невключения, должны были быть случайным образом распределены в 1 из следующих 3 групп лечения в соотношении 1: 1: 1 с использованием рандомизации с перестановкой блоков, стратифицированной по применению на момент включения в исследование небиологического БМАРП (да, нет) и самому последнему доступному значению СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл по сравнению с ≥2,0 мг/дл):

- Группа I (n=228): Гуселькумаб по 100 мг п/к каждые 4 недели (Q4W) с 0 по 100 неделю.
- Группа II (n=228): Гуселькумаб 100 мг подкожно на 0 и 4 недели, затем Q8W (12, 20, 28, 36, 44, 52, 60, 68, 76, 84, 92 и 100 недели) и инъекции плацебо во время других визитов (8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72, 80, 88 и 96 недели) для сохранения ослепления.
- Группа III (n=228): Плацебо п/к Q4W с 0-й по 20-ю неделю и переход на 24 неделе, чтобы получать гуселькумаб 100 мг п/к Q4W с 24-й по 100-ю неделю.

На 16 неделе все субъекты в группах I, II и III с улучшением <5% по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных и опухших суставов считались соответствующими критериям досрочного перехода (EE). Эти субъекты оставались на режиме дозирования, на котором они были рандомизированы на 0 неделе, но им было разрешено вводить или увеличивать дозу одного из разрешенных сопутствующих лекарственных препаратов до максимально допустимой дозы, как указано в протоколе, с титрованием до стабильной дозы лекарственного препарата будет завершено к визиту на 24-й неделе.

Оценка эффективности включала оценки суставов (подсчет опухших и болезненных суставов), оценку боли пациентом, общую оценку активности болезни пациентом (артрит и псориаз), общую оценку активности болезни пациентом (артрит), общую оценку активности болезни врачом, опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) на основании СРБ, оценку пациентом активности кожного заболевания, площадь поверхности тела (BSA), пораженной

псориазом, индексу площади и тяжести псориатических поражений (PASI), общую оценку псориаза исследователем (IGA), индекс качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI), оценку дактилита, оценку энтезита, Батский показатель активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI; у субъектов с первичным подтипом ПсА в форме спондилита с периферическим артритом), оценку с визуализацией (шкала ван дер Хейде–Шарп [vdH-S]), ответ по шкале Американской коллегии ревматологов (ACR), минимальную активность болезни (MDA) и очень низкую активность заболевания (VLDA), комплексную оценку при псориатическом артрите (PASDAS), совокупный индекс Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) (GRACE), индекс активности болезни 28 (DAS28) с использованием СРБ, модифицированный комплексный индекс активности псориаза (mCPDAI), индекс активности псориатического артрита (DAPSA), модифицированных критериев эффективности лечения псориатического артрита (PsARC), краткий опросник по оценке состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36), европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях (опросник EQ 5D) и шкалу функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) — подшкалу утомляемости.

Исследуемая популяция

Целевая популяция состояла из взрослых мужчин или женщин с активным ПсА, ранее не получавших биологического препарата и имеющих недостаточный ответ на стандартные виды терапии (например, небиологические БМАРП, апремиласт и/или НПВП). Кроме того, для обогащения популяции с CRP ≥0,6 мг/дл требовалась популяция, которая не получала биологические препараты, для выявления рентгенографического прогрессирования и увеличения статистической мощности выявления влияния лечения на рентгенографические конечные показатели.

Критерии включения

Чтобы иметь право на участие в этом исследовании, субъекты должны быть не моложе 18 лет на момент получения информированного согласия, иметь диагноз ПсА в течение по меньшей мере 6 месяцев до первого введения исследуемого агента и соответствовать критериям классификации псориатического артрита (CASPAR)48 при скрининге. Субъекты должны иметь активный ПА, что определяется по ≥5 болезненных и ≥5 опухших суставов как при скрининге, так и на момент включения в исследования, и СРБ ≥0,6 мг/дл при скрининге. Субъекты должны иметь задокументированные доказательства недостаточного ответа или

свидетельства непереносимости стандартных видов терапии ПсА, включая небиологические БМАРП (≥3 месяцев), апремиласт (≥4 месяцев) и/или НПВП (≥4 недель) до первого введения исследуемого агента.

Субъекты должны были иметь по крайней мере 1 из субпопуляций ПсА: поражение дистальных межфаланговых суставов (ДИП), полиартикулярный артрит без ревматоидных узелков, мутилирующий артрит, асимметричный периферический артрит или спондилит с периферическим артритом. Кроме того, у субъектов должен быть активный бляшечный псориаз, по меньшей мере с 1 псориатической бляшкой диаметром ≥2 см или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденная история бляшечного псориаза.

Субъектам разрешалось продолжать получать стабильные дозы небиологических БМАРП (ограниченные метотрексатом [≤25 мг/неделя], SSZ [≤3 г/день], HCQ [≤400 мг/день] или LEF [≤20 мг/день]), пероральные кортикостероиды в низких дозах (≤10 мг преднизона в день или эквивалент) или НПВП и других анальгетиков во время исследования. Если субъекты не принимали эти лекарственные препараты на момент включения в исследования, эти лекарственные препараты должны быть прекращены ≥4 недель (для MTX, SSZ или HCQ), ≥12 недель (LEF) или ≥2 недель (для НПВП и других анальгетиков или пероральных кортикостероидов) перед первым введением исследуемого агента. Кроме того, субъекты должны были соответствовать критериям в отношении результатов лабораторных анализов, анамнеза ТВ и результатов анализов, соглашаться использовать адекватные меры по регулированию рождаемости, избегать длительного пребывания на солнце и избегать использования вертикальных соляриев или других источников ультрафиолетового света во время исследования.

Доза и способ введения

Все исследуемые агенты (гуселькумаб и плацебо) вводили подкожно. На основании анализа клинической эффективности, безопасности гуселькумаба, данных ФК и анализа с моделированием зависимостей «экспозиция-ответ» с использованием данных исследования фазы 2 (CNTO1959PSA2001) у субъектов с ПсА, для оценки в программе Фазы 3 для лечения ПсА гуселькумабом были выбраны 2 режима дозирования, а соответствующие критериям субъекты были случайным образом распределены для получения 1 из следующих 3 средств лечения на 0 неделе:

- Гуселькумаб по 100 мг Q4W: Гуселькумаб по 100 мг п/к Q4W с 0 по 100 неделю.

- Гуселькумаб по 100 мг на 0 и 4 неделях, затем Q8W (в дальнейшем именуется группой 100 мг гуселькумаба Q8W): Гуселькумаб по 100 мг подкожно на 0 и 4 недели, затем Q8W (12, 20, 28, 36, 44, 52, 60, 68, 76, 84, 92 и 100 недели) и инъекции плацебо во время других визитов (8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72, 80, 88 и 96 недели) для сохранения ослепления.
- Плацебо: Плацебо п/к Q4W с 0-й по 20-ю неделю, и переход на 24 неделе, чтобы получать гуселькумаб 100 мг п/к Q4W с 24-й по 100-ю неделю.

Обоснование режима дозирования 100 мг гуселькумаба на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 8 недель

- Этот режим дозирования оценивали в исследовании ПсА Фазы 2 (CNTO1959PSA2001) и в 3 глобальных исследованиях Фазы 3 при псориазе. В исследовании CNTO1959PSA2001 наблюдалась высокая эффективность и клинически значимое улучшение этой режима дозирования во всех важных шкалах ПсА, включая связанные с суставами признаки и симптомы, физическое функционирование, псориаз, энтезит, дактилит и качество жизни у пациентов с активным ПсА и ≥3 % площади поверхности тела (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.
- Дополнительная доза была включена на 4-й неделе, чтобы гарантировать, что минимальные уровни гуселькумаба не упадут ниже уровней, полученных при равновесных уровнях. Эта дополнительная доза на 4-й неделе приводит к несколько более высоким Cmax и Ctrough в первые 12 недель, чем в стабильном состоянии (~ 21% и ~ 18%, соответственно), и может привести к более быстрому началу ответа. Однако не ожидается, что этот режим дозирования приведет к существенно более высоким уровням эффективности на 24-й неделе, чем можно было бы достичь при дозировании Q8W во время поддерживающей терапии, то есть с 24-й недели и далее.
- Безопасность этой схемы дозирования 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.

Обоснование режима дозирования 100 мг гуселькумаба каждые 4 недели

- Был включен режим дозирования 100 мг Q4W, чтобы определить, позволит ли более частое дозирование достичь более высокой эффективности при ПсА, включая ингибирование структурных повреждений.
- Анализ моделирования, основанный на данных CNTO1959PSA2001, продемонстрировал, что режим более высокого или более частого дозирования может обеспечить лучшую эффективность при ПсА.
- Ожидалось, что лечение с использованием режима дозирования 100 мг Q4W приведет к приемлемой безопасности на основе анализа экспозиции и безопасности в программе исследований Фазы 3 при псориазе.
- Было показано, что гуселькумаб имеет приемлемый профиль безопасности для нескольких популяций пациентов, в том числе при более высоких дозах, которые изучались в исследовании Фазы 2 при ревматоидном артрите (200 мг Q8W).

В целом ожидалось, что 2 режима дозирования гуселькумаба (100 мг Q4W и 100 мг Q8W), выбранные для этого исследования, обеспечат адекватную оценку оптимального профиля польза/риск гуселькумаба при ПсА (дополнительная информация об обосновании дозы представлена в разделах 1.2.3. протокола).

Исследуемый агент вводился в исследовательском центре медицинским работником (HCP) на 0 неделе и 4 неделе. Начиная с 8 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.
На 24 неделе введение исследуемого агента в исследовательском центре должно было происходить ± 4 дня от запланированного дня введения исследуемого агента. Интервал между введениями исследуемых агентов должен был составлять по меньшей мере 14 дней.

Оценка эффективности

Основной конечный показатель

Первичный конечный показатель представляет собой долю субъектов, которые достигли ответа по ACR 20 на 24 неделе.

Главные вторичные конечные показатели

1. Изменение относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе.
2. Доля субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 24 неделе.

3. Доля субъектов с ответом по IGA псориаза (т. е. с оценкой IGA псориаза 0 [чистый] или 1 [минимальный] и снижением на ≥2 балла от исходного уровня) на 24 неделе среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и оценкой по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

4. Доля субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 16 неделе.

5. Изменение от исходного показателя модифицированной шкалы vdH-S на 24 неделе.

6. Доля субъектов с разрешением энтезита на 24 неделе среди субъектов с энтезитом на момент включения в исследование.

7. Доля субъектов с разрешением дактилита на 24 неделе среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование.

8. Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий (на основе LEI) на 24 неделе среди субъектов с энтезитом на момент включения в исследование.

9. Изменение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24-й неделе среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование.

10. Изменение по сравнению с исходным показателем SF-36 по физическому компоненту здоровья на 24 неделе.

11. Изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 24 неделе.

12. Изменение по сравнению с исходным показателем SF-36 по психологическому компоненту на 24 неделе.

13. Доля субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 16 неделе.

14. Доля субъектов, достигших ответа по ACR 70 на 24 неделе.

Другие вторичные конечные показатели

Конечные показатели, относящиеся к уменьшению признаков и симптомов и физической функции

1. Доля субъектов, которые достигли ответа по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 к визиту на 24 неделе.

2. Процентное изменение в компонентах ACR относительно исходного показателя к визиту на 24 неделе.

3. Изменение относительно исходного балла по шкале HAQ-DI к визиту на 24 неделе.

4. Доля субъектов, у которых достигнуто клинически значимое улучшение (улучшение на ≥0,35 балла по сравнению с исходным уровнем) по шкале HAQ-DI к визиту

на 24 неделе, среди субъектов с баллом по шкале HAQ-DI ≥0,35 на момент включения в исследование.

5. Доля субъектов, которые достигли ответа по DAS28 (СРБ) к визиту на 24 неделе.

6. Доля субъектов, которые достигли ремиссии по DAS28 (СРБ) к визиту на 24 неделе.

7. Изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) к визиту на 24 неделе.

8. Доля субъектов, которые достигли ответа, основанного на модифицированном PsARC, к визиту на 24 неделе.

9. Доля субъектов с разрешением энтезита к визиту на 24 неделе среди субъектов с энтезитом на момент включения в исследование.

10. Доля субъектов с разрешением дактилита к визиту на 24 неделе среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование.

11. Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий (на основе LEI) к визиту на 24 неделе среди субъектов с энтезитом на момент включения в исследование.

12. Изменение относительно исходной балльной оценки дактилита к визиту на 24 неделе среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование.

13. Изменение относительно исходного балла по индексу PASDAS к визиту на 24 неделе.

14. Изменение относительно исходного балла по индексу GRACE к визиту на 24 неделе.

15. Изменение относительно исходных баллов по WPAI к визиту на 24 неделе.

16. Изменение относительно исходного балла по индексу mCPDAI к визиту на 24 неделе.

17. Изменение относительно исходного балла по индексу DAPSA к визиту на 24 неделе.

18. Доля субъектов, достигших MDA, к визиту на 24 неделе.

19. Доли субъектов, которые достигли ≥20%, ≥50%, ≥70% и ≥90% улучшения по сравнению с исходным уровнем по показателю BASDAI к визиту на 24 неделе, среди субъектов со спондилитом и поражением периферических суставов в качестве первичного артритического проявления ПсА.

Конечные показатели, связанные с кожным заболеванием

1. Доля субъектов, достигших ≥75%, ≥90% и 100% улучшения относительно исходного уровня по индексу PASI к визиту на 24 неделе, среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

2. Доля субъектов с баллом по IGA 0 (без проявлений) к визиту на 24 неделе среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и оценкой по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

3. Изменение относительно исходного уровня по индексу PASI к визиту на 24 неделе среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

4. Доля субъектов, которые достигли балла по индексу DLQI 0 или 1 к визиту на 24 неделе, у субъектов с исходным баллом по индексу DLQI >1 и с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

5. Доля субъектов, которые достигли ≥5-балльного улучшения по сравнению с исходным баллом по индексу DLQI к визиту на 24 неделе, среди субъектов с исходным баллом по индексу DLQI ≥5 и с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

6. Изменение относительно исходного уровня по индексу DLQI к визиту на 24 неделе среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

7. Доля субъектов, которые достигли ответа как по индексу PASI 75, так и по ACR 20 к визиту на 24 неделе, среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

8. Доля субъектов, которые достигли ответа как по индексу PASI 75, так и по модифицированному PsARC к визиту на 24 неделе, среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и оценкой по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

Конечные показатели, связанные со структурным повреждением суставов

1. Изменение от исходного показателя модифицированной шкалы vdH-S на 24 неделе.
2. Изменение от исходного показателя эрозии по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе.
3. Изменение от исходной оценки JSN по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе.
4. Изменение от исходного показателя по модифицированной шкале vdH-S в зависимости от области и типа повреждения (например, подшкалы эрозии кисти, JSN кисти, эрозии стопы, JSN стопы) на 24 неделе.
5. Доля субъектов с изменением ≤0 относительно исходного показателя и доля субъектов с изменением ≤0,5 относительно исходного показателя по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе.
6. Доля субъектов с изменением ≤0 относительно исходного показателя и доля субъектов с изменением ≤0,5 относительно исходного показателя эрозии по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе.
7. Доля субъектов с изменением ≤0 относительно исходного показателя и доля субъектов с изменением ≤0,5 относительно исходной оценки JSN по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе.
8. Доля субъектов с радиографическим прогрессированием (на основе SDC) от исходного уровня на 24 неделе.
9. Доля субъектов с рентгенографическим прогрессированием эрозии суставов (на основании SDC) относительно исходного уровня на 24 неделе.
10. Доля субъектов с радиографическим прогрессированием JSN (на основе SDC) от исходного уровня на 24 неделе.
11. Доля субъектов с деформациями по типу «карандаша в стакане» или обширного остеолиза на 24 неделе.

Конечные показатели, связанные с качеством жизни, обусловленным состоянием здоровья

1. Изменение относительно исходного показателя в оценке SF-36 по физическому компоненту здоровья к визиту на 24 неделе.

2. Изменение относительно исходного показателя SF-36 по психологическому компоненту здоровья к визиту на 24 неделе.

3. Изменение исходных показателей по подшкалам SF-36 к визиту на 24 неделе.

4. Доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥5 баллов по сравнению с исходным показателем SF-36 по психологическому компоненту к визиту на 24 неделе.

5. Доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥5 баллов по сравнению с исходным уровнем в оценке SF 36 по физическому компоненту к визиту на 24 неделе.

6. Изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале FACIT по показателю утомляемости к визиту на 24 неделе.

7. Доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥4 балла относительно исходного показателя по шкале FACIT по показателю утомляемости к визиту на 24 неделе.

8. Изменения по сравнению с исходным баллом по визуальной аналоговой шкале EQ-5D и по шкале EQ-5D к визиту на 24 неделе.

Исходные характеристики ПсА по базовому набору показателей ACR

Исходные клинические характеристики ПсА из базового набора показателей ACR свидетельствовали о субъектах с ПсА от умеренной до тяжелой активности и были сопоставимы по группам лечения; однако средний уровень СРБ был немного выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (1,310 мг/дл) по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q4W (1,160 мг/дл) и группой плацебо (1,155 мг/дл; **таблица 1**).

Таблица 1. Сводные данные по характеристикам ПсА для компонентов ACR на момент включения в исследование; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб			
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные	Всего
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245	493	739
Число опухших суставов (0–66)					
N	246	248	245	493	739
Среднее (СО)	12,3 (6,86)	11,7 (6,82)	12,9 (7,83)	12,3 (7,36)	12,3 (7,19)
Медиана	10,0	9,5	11,0	10,0	10,0
Диапазон	(5; 55)	(5; 46)	(5; 56)	(5; 56)	(5; 56)

Таблица 1. Сводные данные по характеристикам ПсА для компонентов ACR на момент включения в исследование; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб			
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные	Всего
Интервал IQ	(8,0; 15,0)	(7,0; 14,0)	(7,0; 16,0)	(7,0; 15,0)	(7,0; 15,0)
Число болезненных суставов (0–68)					
N	246	248	245	493	739
Среднее (СО)	21,6 (13,06)	19,8 (11,86)	22,4 (13,54)	21,1 (12,78)	21,3 (12,87)
Медиана	18,0	16,0	19,0	18,0	18,0
Диапазон	(5; 68)	(5; 64)	(5; 66)	(5; 66)	(5; 68)
Интервал IQ	(12,0; 27,0)	(11,0; 25,0)	(12,0; 28,0)	(12,0; 27,0)	(12,0; 27,0)
Оценка боли пациентом (VAS; 0–10 см)					
N	246	248	245	493	739
Среднее (СО)	6,28 (1,773)	6,31 (1,958)	6,15 (1,987)	6,23 (1,972)	6,25 (1,907)
Медиана	6,50	6,45	6,50	6,50	6,50
Диапазон	(0,8; 10,0)	(1,0; 10,0)	(0,5; 10,0)	(0,5; 10,0)	(0,5; 10,0)
Интервал IQ	(5,00; 7,50)	(4,90; 7,90)	(4,90; 7,50)	(4,90; 7,70)	(4,90; 7,60)
Общая оценка пациентом активности заболевания (артрит, VAS; 0–10 см)					
N	246	248	245	493	739
Среднее (СО)	6,51 (1,790)	6,53 (1,932)	6,39 (1,943)	6,46 (1,937)	6,48 (1,888)
Медиана	6,65	6,60	6,70	6,60	6,60
Диапазон	(1,3; 10,0)	(0,9; 10,0)	(0,3; 10,0)	(0,3; 10,0)	(0,3; 10,0)
Интервал IQ	(5,30; 7,80)	(5,15; 8,10)	(5,20; 7,90)	(5,20; 7,90)	(5,20; 7,90)
общая оценка активности заболевания врачом (VAS; 0–10 см)					
N	246	248	245	493	739
Среднее (СО)	6,65 (1,490)	6,56 (1,606)	6,62 (1,538)	6,59 (1,571)	6,61 (1,544)
Медиана	6,70	6,70	6,80	6,70	6,70

Таблица 1. Сводные данные по характеристикам ПсА для компонентов ACR на момент включения в исследование; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб			
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные	Всего
Диапазон	(2,8; 9,8)	(1,5; 10,0)	(1,8; 9,8)	(1,5; 10,0)	(1,5; 10,0)
Интервал IQ	(5,70; 7,80)	(5,45; 7,80)	(5,70; 7,60)	(5,50; 7,70)	(5,50; 7,70)
Индекс инвалидизации HAQ (0–3)					
N	245	248	245	493	738
Среднее (СО)	1,2949 (0,55755)	1,2848 (0,62676)	1,2490 (0,56732)	1,2670 (0,59762)	1,2763 (0,58439)
Медиана	1,3750	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500
Диапазон	(0,000; 2,750)	(0,000; 2,750)	(0,000; 2,750)	(0,000; 2,750)	(0,000; 2,750)
Интервал IQ	(0,8750; 1,6250)	(0,8750; 1,7500)	(0,8750; 1,7500)	(0,8750; 1,7500)	(0,8750; 1,7500)
СРБ (мг/дл)					
N	246	248	245	493	739
Среднее (СО)	2,116 (2,6652)	2,036 (2,3528)	1,807 (2,2247)	1,922 (2,2906)	1,986 (2,4217)
Медиана	1,155	1,310	1,160	1,210	1,200
Диапазон	(0,01; 19,30)	(0,03; 18,80)	(0,01; 19,00)	(0,01; 19,00)	(0,01; 19,30)
Интервал IQ	(0,514; 2,590)	(0,688; 2,530)	(0,591; 2,270)	(0,649; 2,410)	(0,600; 2,510)

Обозначения: IQ = межквартильный интервал

[TSIDEM04.RTF]
[CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSIDEM04.SAS]
09AUG2019, 09:23

РЕЗУЛЬТАТЫ

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОГЕНОМНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, А ТАКЖЕ ИММУНОГЕННОСТЬ

Всего 492 субъекта, которые получили по меньшей мере 1 дозу гуселькумаба и имели по меньшей мере 1 валидный образец, собранный после введения гуселькумаба,

были включены в оценку ФК. Субъектов, получавших только плацебо, исключали из оценки ФК.

Медиана и межквартильный диапазон минимальных концентраций гуселькумаба в сыворотке для группы лечения гуселькумабом и визита на 24 неделе графически отображены на **Фиг. 2**. После подкожного введения гуселькумаба минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке, как правило, достигают равновесного состояния к 20-й неделе для 100 мг группы гуселькумаба Q8W и к 12-й неделе для 100 мг группы гуселькумаба Q4W (**Фиг. 2**). В группе 100 мг гуселькумаба Q8W, медианная равновесная минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке крови на 20 неделе составляла 1,05 мкг/мл. В группе 100 мг гуселькумаба Q4W, медианная равновесная минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке крови составляла 3,35 мкг/мл на 12 неделе и сохранялась на 24 неделе (3,98 мкг/мл). Равновесные минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке крови в группе 100 мг гуселькумаба Q4W были примерно в 3–4 раза выше по сравнению с таковыми в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (**Фиг. 2**).

В группе 100 мг гуселькумаба Q8W медианные равновесные минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке крови на 20 неделе у субъектов, которые соответствовали или не соответствовали критериям ЕЕ, составляли 0,58 и 1,06 мкг/мл, соответственно. В группе 100 мг гуселькумаба Q4W медианные равновесные минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке крови на 12 неделе у субъектов, которые соответствовали или не соответствовали критериям ЕЕ, составляли 2,86 и 3,43 мкг/мл. Медианные равновесные минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке крови оказалась ниже у субъектов, которые соответствовали критериям ЕЕ. Однако следует отметить, что количество субъектов, которые соответствовали критериям ЕЕ, было низким для каждой группы лечения ($n \leq 13$).

Доля субъектов с антителами к гуселькумабу

Всего 490 субъектов, которые получили по меньшей мере 1 дозу гуселькумаба и имели соответствующие образцы для обнаружения антител к гуселькумабу, были включены в оценку антител к гуселькумабу.

Общая частота образования антител к гуселькумабу до 24 недели была низкой (2,0 %, 10/490) у субъектов с ПсА (**таблица 2**). В группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, доля субъектов с антителами к гуселькумабу до 24 недели составила 2,0 %

(5/247). В группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, доля субъектов с антителами к гуселькумабу до 24 недели составила 2,1 % (5/243). Самый высокий наблюдаемый титр антител к гуселькумабу составлял 1: 640 в группе 100 мг Q4W.

Доля субъектов с антителами к гуселькумабу с метотрексатом или без него на момент включения в исследование составляла 1,4 % (4/284) и 2,9 % (6/206) соответственно (приложение TIR03). Доля субъектов с антителами к гуселькумабу с применением БМАРП или без него на момент включения в исследование составляла 1,8 % (6/337) и 2,6 % (4/153) соответственно (приложение TIR04). В целом, доля субъектов с антителами к гуселькумабу на 24 неделе оказалась ниже у субъектов с одновременным приемом метотрексата или БМАРП по сравнению с субъектами без одновременного приема метотрексата или БМАРП. Однако следует отметить, что количество субъектов с антителами к гуселькумабу было небольшим, а доля субъектов с антителами к гуселькумабу была низкой независимо от сопутствующего приема метотрексата или БМАРП.

Таблица 2. Сводная информация о статусе антител к гуселькумабу на 24 неделе; Выборка для анализа иммуногенности (исследование CNTO1959PSA3002)

	Гуселькумаб		
	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Популяция анализа: Выборка для анализа иммуногенности	247	243	490
Субъекты с соответствующими образцами[a]	247	243	490
Субъекты, положительные по антителам к гуселькумабу[b,c]	5 (2,0 %)	5 (2,1 %)	10 (2,0 %)
Пиковые титры			
1:10	3	1	4
1:40	1	0	1
1 : 160	1	1	2
1 : 640	0	3	3
Субъекты, отрицательные по антителам к гуселькумабу[b,d]	242 (98,0 %)	238 (97,9 %)	480 (98,0 %)

Таблица 2. Сводная информация о статусе антител к гуселькумабу на 24 неделе; Выборка для анализа иммуногенности (исследование CNTO1959PSA3002)

	Гуселькумаб		
	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные

[a]У субъектов с подходящими образцами был 1 или более пригодных для анализа образцов, полученных после первого введения гуселькумаба.
[b] Знаменатель представляет собой субъектов с пригодными для анализа образцами.
[c] включает всех субъектов, у которых был хотя бы 1 положительный образец в любое время после включения в исследование до 24 недели.
[d] включает всех субъектов с отрицательными образцами в любой момент времени до 24 недели и исключает субъектов, которые были положительными в любой момент времени до 24 недели.

[TIR01.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TIR01.SAS]
21MAY2019, 10:40

Антитела к гуселькумабу и фармакокинетика

Концентрации гуселькумаба в сыворотке у субъектов, получавших гуселькумаб, обобщают по группам лечения и статусу антител к гуселькумабу на 24 неделе (приложение TPKIR01). Медиана и межквартильный диапазон концентраций гуселькумаба в сыворотке крови на 24 неделе по статусу в отношении антител к гуселькумабу на 24 неделе представлены графически на **Фиг. 3**. Индивидуальные концентрации гуселькумаба в сыворотке на 24 неделе также указаны для субъектов, у которых были антитела к гуселькумабу.

Медианные сывороточные концентрации гуселькумаба оказались ниже у субъектов с положительным статусом антител к гуселькумабу по сравнению с субъектами с отрицательным статусом антител к гуселькумабу в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (Фиг. 3). Однако следует отметить, что количество субъектов, у которых обнаружены антитела к гуселькумабу, было очень небольшим (n = 10), что ограничивает окончательный вывод о влиянии иммуногенности на ФК гуселькумаба.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНИВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Анализ основных конечных показателей

Ответ по ACR 20 на 24 неделе

Значительно большая доля субъектов в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W (63,7% и 64,1%, соответственно) достигла ответа ACR 20 на 24-й неделе по сравнению с субъектами в группе плацебо (32,9%) на основании как общепринятых процедур (вне США), так и процедур множественного тестирования для США (как по общепринятым, так и по специфическим для США скорректированным p <0,001) (**Таблица 3**).

Таблица 3. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 24 неделе (первичный анализ) на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 на 24 неделе[a]	245	246	245
Субъекты с ответом ACR 20[b,h]	81 (33,1 %)	159 (64,6 %)	156 (63,7 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	246	248	245
Субъекты с ответом ACR 20[b,c,h]	81 (32,9 %)	159 (64,1 %)	156 (63,7 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		31,2 (22,9, 39,5)	30,8 (22,4, 39,1)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

Таблица 3. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 24 неделе (первичный анализ) на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по ACR 20, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 24 недели.
[C] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на анализе CMH, стратифицированном по уровню на момент включения в исследование применения небиологического БМАРП (да, нет) и СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл по сравнению с ≥ 2,0 мг/дл). [h] Ответ ACR20 определяется как улучшение ≥ 20 % по сравнению с исходным уровнем как по числу болезненных суставов (68 суставов), так и по числу набухших суставов (66 суставов), а также улучшение ≥ 20 % по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере по 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности заболевания врачом, HAQ-DI и СРБ.

[TEFACR01.RTF]
[CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR01.SAS]
09AUG2019, 09:55

Анализы главных вторичных конечных показателей

Изменение относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе

На 24-й неделе наблюдалось значительно большее снижение по сравнению с исходным баллом по шкале HAQ-DI в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p <0,001; Таблица 4) на основе составной оценки.

Таблица 4. Сводная информация об изменении относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа:			
Полная выборка для анализа 1	246	248	245

Таблица 4. Сводная информация об изменении относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Изменение относительно исходного балла по HAQ-DI[a,h]			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	244	246	245
Среднее (СО)	–0,1527 (0,51258)	–0,3892 (0,53778)	–0,4097 (0,50084)
Медиана	–0,1250	–0,2500	–0,3750
Диапазон	(–2,250; 1,375)	(–2,250; 1,125)	(–2,000; 1,000)
Интервал IQ	(–0,3750; 0,1250)	(–0,6250; 0,0000)	(–0,7500; 0,0000)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)[a,c,h]			
N	246	248	245
Среднее (СО)[d]	–0,1557 (0,03280)	–0,3891 (0,03407)	–0,4097 (0,03200)
Модельные оценки среднего изменения[a,c,h]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[e]	–0,1300 (–0,1912, –0,0687)	–0,3672 (–0,4282, –0,3062)	–0,4004 (–0,4617, –0,3390)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–0,2372 (–0,3210, –0,1534)	–0,2704 (–0,3544, –0,1864)
p-значение[f]		< 0,001	< 0,001

Таблица 4. Сводная информация об изменении относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF) до 24 недели.
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR) и их вставляют путем множественной подстановки (MI).
[d] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляет собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и дисперсии между подстановками.
[e] Среднее значение по МНК для каждого набора данных MI рассчитывается на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое является средним значением по МНК, взятым по всем наборам данных MI.
[f] p-значения (номинальные) основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов.
[h] Показатель HAQ представляет собой среднее значение вычисленных баллов по категориям (одевание, вставание, прием пищи, ходьба, гигиена, захват и повседневная жизнь). Более низкие оценки указывают на лучшее функционирование.

[TEFHAQ03.RTF]
[CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFHAQ03.SAS]
09AUG2019, 08:09

Ответ по IGA псориаза на 24 неделе

Среди 543 (73,5%) субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2, значительно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W достигли ответа по IGA псориазе, равного 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижения на ≥2 балла относительно исходного уровня по IGA псориаза на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p <0,001; **Таблица 5**) на основе составной оценки.

Таблица 5. Число субъектов, которые достигают общей оценки исследователем (IGA), равной 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижения на ≥ 2 балла относительно исходного уровня на 24 неделе на основании составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥ 3 % площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥ 2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO 1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование	183	176	184
Субъекты, пригодные для оценки ответа IGA на 24 неделе[a]	182	175	183
Субъекты с ответом IGA[b,h]	35 (19,2 %)	124 (70,9 %)	126 (68,9 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	183	176	184
Субъекты с ответом IGA[b,c,h]	35 (19,1 %)	124 (70,5 %)	126 (68,5 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		50,9 (42,2, 59,7)	49,8 (41,2, 58,4)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по IGA, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 24 недели.
[C] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на тесте СМН, стратифицированном по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и по СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл и ≥2,0 мг/дл).
[h] В IGA документируется оценка исследователем псориаза у пациента, и поражения оцениваются по индурации, эритеме и шелушению по 5-балльной шкале: 0 (нет никаких признаков), 1 (минимальное), 2 (легкое), 3 (умеренное) и 4 (тяжелое). Оценка IGA при псориазе основана на средних баллах индурации, эритемы и шелушения. Ответ IGA определяют как балл по IGA, равный 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижение на ≥ 2 балла относительно исходного уровня.

Таблица 5. Число субъектов, которые достигают общей оценки исследователем (IGA), равной 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижения на ≥ 2 балла относительно исходного уровня на 24 неделе на основании составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥ 3 % площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥ 2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO 1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

[TEFIGA01.RTF]
[CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFIGA01.SAS]
01APR2019, 16:32

Изменение от исходного показателя по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе

На 24 неделе численно меньшее (меньшее прогрессирование) изменение относительно исходного показателя по модифицированной шкале vdH-S наблюдалось в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо на основе оцениваемого показателя тактики лечения (**Таблица 6**).

Таблица 6. Сводка изменений относительно исходного показателя по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе на основе оцениваемого показателя тактики лечения, с использованием MI и модели ANCOVA (см. Кампанию 1); Полная выборка для анализа 1 в отношении структурного повреждения (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 в отношении структурного повреждения	246	248	245
Изменение от исходного показателя по модифицированной шкале vdH-S[a,h]			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	245	247	240
Среднее (СО)	0,90 (3,142)	0,45 (2,376)	0,25 (2,521)
Медиана	0,00	0,00	0,00
Диапазон	(–4,5; 28,5)	(–8,5; 17,5)	(–17,5; 13,5)
Интервал IQ	(0,00; 1,00)	(–0,50; 1,00)	(–0,50; 0,50)

Таблица 6. Сводка изменений относительно исходного показателя по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе на основе оцениваемого показателя тактики лечения, с использованием MI и модели ANCOVA (см. Кампанию 1); Полная выборка для анализа 1 в отношении структурного повреждения (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)[a,c,h]			
N	246	248	245
Среднее (СО)[d]	0,90 (0,201)	0,46 (0,151)	0,28 (0,163)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,b,h]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[e]	0,95 (0,61, 1,29)	0,52 (0,18, 0,86)	0,29 (–0,05, 0,63)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–0,43 (–0,90, 0,03)	–0,66 (–1,13, –0,19)
p-значение[f]		0,068	0,006

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием наблюдаемых данных независимо от соответствия критериям неэффективности лечения (TF).
[b] У субъектов наблюдаются изменения по сравнению с исходным уровнем.
[c] Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR) и их вставляют путем множественной подстановки (MI).
[d] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляет собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и дисперсии между подстановками.
[e] Среднее значение по МНК для каждого набора данных MI рассчитывается на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое является средним значением по МНК, взятым по всем наборам данных MI.
[f] p-значения (номинальные) основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов.
[h] Модифицированный показатель vdH-S представляет собой сумму оценки эрозии (руки, ноги) и показателей сужения суставной щели (JSN) (руки, ноги). Показатель эрозии суставов представляет собой общую тяжесть эрозии в 40 суставах двух рук и 12 суставах 2 стоп при максимальном показателе эрозии 320. Каждому суставу присваивается оценка от 0 до 5, где 0 указывает на отсутствие эрозии, а 5 указывает на полное разрушение кости. Оценка JSN представляет собой общую оценка JSN для тех же 52 суставов, что и выше. Каждому суставу присваивается оценка от 0 до 4, где 0 указывает на отсутствие JSN, а 4 указывает на отсутствие суставной щели, для максимального показателя JSN, равной 208. Максимальная модифицированная шкала vdH-S равна 528.

Таблица 6. Сводка изменений относительно исходного показателя по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе на основе оцениваемого показателя тактики лечения, с использованием MI и модели ANCOVA (см. Кампанию 1); Полная выборка для анализа 1 в отношении структурного повреждения (исследование CNTO1959PSA3002)

	Плацебо	Гуселькумаб 100 мг Q8W	Гуселькумаб 100 мг Q4W

[TEFXRAY01.RTF]
[CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFXRAY01.SAS]
09AUG2019, 08:30

Изменение по сравнению с исходным показателем SF-36 по физическому компоненту здоровья на 24 неделе

На 24-й неделе численно большее улучшение по сравнению с исходным показателем SF-36 по физическому компоненту здоровья наблюдалось в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и группах 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо на основе составной оценки (**Таблица 7**)

Table7: Сводная информация об изменении относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

	Плацебо	Гуселькумаб 100 мг Q8W	Гуселькумаб 100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Изменение относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья[a,h]			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	244	246	245
Среднее (СО)	3,639 (6,8590)	7,525 (8,0557)	6,935 (6,9780)
Медиана	3,590	7,085	6,210
Диапазон	(–17,33; 29,22)	(–11,63; 33,13)	(–9,23; 27,39)
Интервал IQ	(–0,240; 7,765)	(1,310; 12,080)	(1,450; 11,350)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)[a,c,h]			
N	246	248	245
Среднее (СО)[d]	3,630 (0,4374)	7,511 (0,5108)	6,935 (0,4458)

Table7: Сводная информация об изменении относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Модельные оценки среднего изменения[a,c,h]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[e]	3,42 (2,53, 4,32)	7,39 (6,50, 8,29)	7,04 (6,14, 7,94)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		3,97 (2,74, 5,20)	3,62 (2,39, 4,85)
p-значение[f]		< 0,001	< 0,001

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF) до 24 недели.
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR) и их вставляют путем множественной подстановки (MI).
[d] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляет собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и дисперсии между подстановками.
[e] Среднее значение по МНК для каждого набора данных MI рассчитывается на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое является средним значением по МНК, взятым по всем наборам данных MI.
[f] p-значения (номинальные) основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов.[h] Сводные оценки физического компонента (PCS) и психологического компонента здоровья (MCS) рассчитывают на основе 8 шкал опросника по оценке качества жизни, обусловленного состоянием здоровья SF–36, состоящего из 36 пунктов. Более высокие оценки указывают на лучшее состояние здоровья.

[TEFPCS03.RTF]
[CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPCS03.SAS]
09AUG2019, 08:22

Изменение по сравнению с исходным показателем SF-36 по психологическому компоненту здоровья на 24 неделе

На 24-й неделе численно большее улучшение по сравнению с исходным показателем по шкале SF-36 по психологическому компоненту здоровья наблюдалось в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и группах 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо на основе составной оценки (**Таблица 8**).

Таблица 8. Сводная информация об изменении относительно исходного показателя SF-36 по психологическому компоненту здоровья на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Изменение относительно исходного показателя SF-36 по психологическому компоненту здоровья[a,h]			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	244	246	245
Среднее (СО)	2,132 (9,5188)	4,128 (9,7835)	3,793 (8,9873)
Медиана	0,210	2,630	2,100
Диапазон	(–36,92; 37,06)	(–30,75; 34,78)	(–23,21; 39,88)
Интервал IQ	(–3,310; 7,925)	(–1,450; 9,920)	(–0,910; 8,070)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)[a,c,h]			
N	246	248	245
Среднее (СО)[d]	2,198 (0,6097)	4,116 (0,6210)	3,793 (0,5742)
Модельные оценки среднего изменения[a,c,h]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[e]	2,14 (1,07, 3,21)	4,17 (3,10, 5,23)	4,22 (3,14, 5,29)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		2,02 (0,56, 3,49)	2,07 (0,60, 3,54)
p-значение[f]		0,007	0,006

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF) до 24 недели.
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR) и их вставляют путем множественной подстановки (MI).
[d] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляет собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и

Таблица 8. Сводная информация об изменении относительно исходного показателя SF-36 по психологическому компоненту здоровья на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

дисперсии между подстановками.
[e] Среднее значение по МНК для каждого набора данных MI рассчитывается на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое является средним значением по МНК, взятым по всем наборам данных MI.
[f] p-значения (номинальные) основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов.[h] Сводные оценки физического компонента (PCS) и психологического компонента здоровья (MCS) рассчитывают на основе 8 шкал опросника по оценке качества жизни, обусловленного состоянием здоровья SF–36, состоящего из 36 пунктов. Более высокие оценки указывают на лучшее состояние здоровья.

[TEFMCS03.RTF]
[CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFMCS03.SAS]
09AUG2019, 08:15

Разрешение энтезита на 24 неделе

Среди 506 (68,5%) субъектов с энтезитом на исходном уровне численно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (43,5% и 53,8%, соответственно) достигли разрешения энтезита на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (30,3%; номинальное $p < 0,017$ и $p = 0,001$, соответственно; **таблица 9**). Основываясь только на данных CNTO1959PSA3001, среди 222 (58,3%) субъектов с энтезитом на исходном уровне на основе LEI численно большее количество субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (47,9%) и группы 100 мг гуселькумаба Q8W (40,3%) достигли разрешения энтезита на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (27,3%, номинальное $p = 0,013$ и $p = 0,094$, соответственно; **таблица 9**). В обоих исследованиях эффект лечения был численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо, что позволило провести объединенный анализ для обеих доз для этого конечного показателя.

Таблица 9. Количество субъектов с разрешившимся энтезитом (на основе LEI) на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (на основании LEI) на момент включения в исследование (исследования CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002)

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002		
		Гуселькумаб			Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (на основании LEI) на момент включения в исследование	77	72	73	178	158	170
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита на 24 неделе[a]	77	72	73	178	158	170
Субъекты с разрешением энтезита	21 (27,3 %)	29 (40,3 %)	35 (47,9 %)	54 (30,3 %)	85 (53,8 %)	74 (43,5 %)
95% ДИ частоты ответа[b]	(16,7 %, 37,9 %)	(28,3 %, 52,3 %)	(35,8 %, 60,1 %)	(23,3 %, 37,4 %)	(45,7 %, 61,9 %)	(35,8 %, 51,3 %)
Разница (95% ДИ) в частоте ответа[b]		13,0 (–1,6, 27,5)	19,8 (4,9, 34,6)		23,3 (13,1, 33,5)	12,3 (2,6, 22,1)
p-значение[c]		0,094	0,013		< 0,001	0,017

	2 исследования в комбинации		
		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (на основании LEI) на момент включения в исследование	255	230	243
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита на 24 неделе[a]	255	230	243

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002		
		Гуселькумаб			Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Субъекты с разрешением энтезита	75 (29,4 %)	114 (49,6 %)	109 (44,9 %)			
95% ДИ частоты ответа[b]	(23,6 %, 35,2 %)	(42,9 %, 56,2 %)	(38,4 %, 51,3 %)			
Разница (95% ДИ) в частоте ответа[b]		20,1 (11,8, 28,5)	14,6 (6,4, 22,7)			
p-значение[c]		< 0,001	< 0,001			

Разрешение дактилита на 24 неделе

Основываясь только на данных CNTO1959PSA3002, среди 331 (44,8%) субъекта с дактилитом на исходном уровне численно большая доля субъектов в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W (63,6% и 56,8%, соответственно) достигли разрешения дактилита на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (38,4%; номинальное p < 0,001 и p = 0,007, соответственно; **Таблицы 10 и 11**). Основываясь только на данных CNTO1959PSA3001, среди 142 (37,3%) субъектов с дактилитом на исходном уровне численно большее количество субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (63,2%) и группе 100 мг гуселькумаба Q8W (65,3%) достигли разрешения дактилита через 24 недели по сравнению с группой плацебо (49,1%; номинальное p= 0,212 и p = 0,088, соответственно; **Таблицы 10 и 11**). В обоих исследованиях эффект лечения был численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо, что позволило провести объединенный анализ для обеих доз для этого конечного показателя.

Таблица 10: Количество субъектов с разрешившимся энтезитом (на основе LEI) на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (на основании LEI) на момент включения в исследование (исследования CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002)

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002		
		Гуселькумаб			Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование	55	49	38	99	111	121

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002		
		Гуселькумаб			Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Субъекты, пригодные для оценки разрешения дактилита на 24 неделе[a]	55	49	38	99	111	121
Субъекты с разрешением дактилита	27 (49,1 %)	32 (65,3 %)	24 (63,2 %)	38 (38,4 %)	63 (56,8 %)	77 (63,6 %)
95% ДИ частоты ответа[b]	(35,0 %, 63,2 %)	(51,0 %, 79,7 %)	(46,5 %, 79,8 %)	(28,3 %, 48,5 %)	(47,1 %, 66,4 %)	(54,7 %, 72,6 %)
Разница (95% ДИ) в частоте ответа[b]		16,6 (–1,5, 34,8)	13,4 (–6,9, 33,7)		18,7 (5,7, 31,7)	24,5 (11,8, 37,1)
p-значение[c]		0,088	0,212		0,007	< 0,001
Разница (95% ДИ) в частоте ответа[d]			–1,9 (–22,0, 18,3)			6,2 (–6,3, 18,8)
p-значение[e]			0,859			0,338

Таблица 11. Количество субъектов с разрешившимся энтезитом (на основе LEI) на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (на основании LEI) на момент включения в исследование (исследования CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002 вместе)

	2 исследования в комбинации		
		Гесулькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование	154	160	159
Субъекты, пригодные для оценки разрешения дактилита на 24 неделе[a]	154	160	159
Субъекты с разрешением дактилита	65 (42,2 %)	95 (59,4 %)	101 (63,5 %)
95% ДИ частоты ответа[b]	(34,1 %, 50,3 %)	(51,5 %, 67,3 %)	(55,7 %, 71,3 %)
Разница (95% ДИ) в частоте ответа[b]		18,0 (7,4, 28,6)	21,3 (10,5, 32,0)
p-значение[c]		0,001	< 0,001
Разница (95% ДИ) в частоте ответа[d]			4,1 (–6,6, 14,7)
p-значение[e]			0,461

Главные вторичные конечные показатели контролируются в отношении множественности в общепринятой (вне США) процедуре тестирования и условно контролируются в специфической для США процедуре тестирования

Изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 24 неделе

На 24 неделе наблюдалось значительно большее снижение по сравнению с исходным баллом по шкале DAS28 (СРБ) в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (обе с общепринятым скорректированным p <0,001;) на основе составной оценки (**Таблица** 12).

Таблица 12. Сводные данные по изменению относительно исходного балла по DAS 28 (СРБ) на 24 неделе на основании составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ)[a,h]			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	243	246	245
Среднее (СО)	–0,99 (1,102)	–1,56 (1,085)	–1,61 (1,016)
Медиана	–0,82	–1,41	–1,54
Диапазон	(–4,5; 1,3)	(–4,2; 0,5)	(–5,0; 0,2)
Интервал IQ	(–1,64; –0,09)	(–2,42; –0,71)	(–2,33; –0,92)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)[a,c,h]			
N	246	248	245
Среднее (СО)[d]	–0,98 (0,070)	–1,56 (0,069)	–1,61 (0,065)
Модельные оценки среднего изменения[a,c,h]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[e]	–0,97 (–1,11, –0,84)	–1,59 (–1,72, –1,45)	–1,62 (–1,76, –1,49)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–0,61 (–0,80, –0,43)	–0,65 (–0,83, –0,47)
p-значение[f]		< 0,001	< 0,001

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF) до 24 недели.
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR) и их вставляют путем множественной подстановки (MI).
[d] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляет собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и дисперсии между подстановками.
[e] Среднее значение по МНК для каждого набора данных MI рассчитывается на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое является средним

Таблица 12. Сводные данные по изменению относительно исходного балла по DAS 28 (СРБ) на 24 неделе на основании составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

значением по МНК, взятым по всем наборам данных MI.
[f] p-значения (номинальные) основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов. [h] Показатель DAS рассчитывают на основе болезненных суставов (28), набухших суставов (28), общей оценки активности заболевания пациентом и СРБ.

[TEFDAS04.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFDAS04.SAS]
03APR2019, 18:41

Ответ по ACR 20 на 16 неделе

Доля субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 16-й неделе, была численно выше в группах гуселькумаба 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо на основе составной оценки (**Таблица 13**).

Таблица 13. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 16 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Субъекты, пригодные для оценки ответа ACR 20 на 16 неделе[a]	244	247	242
Субъекты с ответом ACR 20[b,h]	83 (34,0 %)	137 (55,5 %)	137 (56,6 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	246	248	245
Субъекты с ответом ACR 20[b,c,h]	83 (33,7 %)	137 (55,2 %)	137 (55,9 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		21,5 (13,1, 30,0)	22,2 (13,7, 30,7)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по ACR 20, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 16 недели.
[c] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на тесте СМН, стратифицированном по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и по СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл и ≥2,0 мг/дл). **P-значения для общепринятой коррекции множественности представлены в таблице [TEFMULT01].**
[h] Ответ по ACR 20 определяется как улучшение на ≥ 20% от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и ≥ 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.

[TEFACR05.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR05.SAS]
09AUG2019, 07:46

Ответ по ACR 50 на 24 неделе

Доля субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 24 неделе, была численно выше в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо на основании составной оценки (**Таблица 14**).

Таблица 14. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 на 24 неделе[a]	244	246	244
Субъекты с ответом по ACR 50[b,h]	35 (14,3 %)	78 (31,7 %)	81 (33,2 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	246	248	245
Субъекты с ответом по ACR 50[b,c,h]	35 (14,2 %)	78 (31,5 %)	81 (33,1 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		17,2 (10,0, 24,4)	18,8 (11,5, 26,1)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемый статус ответа по ACR 50, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 24 недели.
[C] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на анализе CMH, стратифицированном по уровню на момент включения в исследование применения небиологического БМАРП (да, нет) и СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл по сравнению с ≥ 2,0 мг/дл). [h] Ответ ACR50 определяется как улучшение ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем как по числу болезненных суставов (68 суставов), так и по числу набухших суставов (66 суставов), а также улучшение ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере по 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности заболевания врачом, HAQ-DI и СРБ.

[TEFACR04.RTF]
[CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR04.SAS]
09AUG2019, 07:46

Ответ по ACR 50 на 16 неделе

Доля субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 16 неделе, была численно выше в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, по сравнению с группой плацебо на основании составной оценки (**таблица 15**).

Таблица 15. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 16 неделе на основе составной оценки; полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 на 16 неделе[a]	245	248	241
Субъекты с ответом по ACR 50[b,h]	23 (9,4 %)	71 (28,6 %)	51 (21,2 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	246	248	245
Субъекты с ответом по ACR 50[b,c,h]	23 (9,3 %)	71 (28,6 %)	51 (20,8 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		19,3 (12,6, 25,9)	11,5 (5,2, 17,7)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемый статус ответа по ACR 50, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 16 недели.
[C] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на анализе СМН, стратифицированном по уровню на момент включения в исследование применения небиологического БМАРП (да, нет) и СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл по сравнению с ≥ 2,0 мг/дл). [h] Ответ ACR50 определяется как улучшение ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем как по числу болезненных суставов (68 суставов), так и по числу набухших суставов (66 суставов), а также улучшение ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере по 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности заболевания врачом, HAQ-DI и СРБ.

[TEFACR06.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR06.SAS]
09AUG2019, 07:46

Ответ по ACR 70 на 24 неделе

Доля субъектов, достигших ответа по ACR 70 на 24 неделе, была численно выше в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, по сравнению с группой плацебо на основании составной оценки (**таблица 16**).

Таблица 16. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 70 на 24 неделе на основе составной оценки; полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 на 24 неделе[a]	245	246	244
Субъекты с ответом по ACR 70[b,h]	10 (4,1 %)	46 (18,7 %)	32 (13,1 %)

Таблица 16. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 70 на 24 неделе на основе составной оценки; полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	246	248	245
Субъекты с ответом по ACR 70[b,c,h]	10 (4,1 %)	46 (18,5 %)	32 (13,1 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		14,5 (9,1, 19,9)	9,0 (4,1, 13,8)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемый статус ответа по ACR 70, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 24 недели.
[c] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на анализе CMH, стратифицированном по уровню на момент включения в исследование применения небиологического БМАРП (да, нет) и СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл по сравнению с ≥ 2,0 мг/дл). [h] Ответ ACR70 определяется как улучшение ≥ 70 % по сравнению с исходным уровнем как по числу болезненных суставов (68 суставов), так и по числу набухших суставов (66 суставов), а также улучшение ≥ 70 % по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере по 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности заболевания врачом, HAQ-DI и СРБ.

[TEFACR07.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR07.SAS]
03APR2019, 19:49

Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий на 24 неделе

Основываясь только на данных CNTO1959PSA3002, среди 506 (68,5%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование наблюдалось большее снижение относительно исходного показателя LEI на 24 неделе в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (номинальное p = 0,002 и p <0,001, соответственно; **таблица 17**). Основываясь только на данных CNTO1959PSA3001, среди 222 (58,3%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование большее снижение относительно исходного показателя LEI на 24 неделе наблюдалось как в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, так и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (номинальное p = 0,004 и p= 0,185, соответственно; **таблица 17**). В обоих исследованиях эффект лечения был численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо, что позволило провести объединенный анализ для обеих доз для этого конечного показателя.

Таблица 17. Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий (на основе LEI) на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (на основании LEI) на момент включения в исследование (исследования CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002)

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002			2 исследования в комбинации		
		Гуселькумаб			Гуселькумаб			Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (LEI) на момент включения в исследование	77	72	73	178	158	170	255	230	243
Неделя 24									
Все субъекты на 24 неделе (включая субъектов, у которых применялась подстановка MI для отсутствующих данных об изменениях)[a,b]									
N	77	72	73	178	158	170	255	230	243
Среднее (СО)[c]	–0,883 (0,1783)	–1,194 (0,2190)	–1,726 (0,2252)	–1,033 (0,1244)	–1,519 (0,1390)	–1,620 (0,1255)	–0,987 (0,1020)	–1,418 (0,1177)	–1,652 (0,1106)
Основанные на модели оценки									
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	–1,01 (–1,37, –0,66)	–1,35 (–1,72, –0,98)	–1,75 (–2,13, –1,38)	–1,03 (–1,25, –0,81)	–1,60 (–1,84, –1,37)	–1,52 (–1,75, –1,29)	–1,02 (–1,22, –0,82)	–1,52 (–1,73, –1,31)	–1,59 (–1,79, –1,38)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)[d]		–0,33 (–0,83, 0,16)	–0,74 (–1,24, –0,24)		–0,57 (–0,89, –0,26)	–0,49 (–0,80, –0,19)		–0,50 (–0,77, –0,23)	–0,57 (–0,83, –0,31)
p-значение[e]		0,185	0,004		< 0,001	0,002		< 0,001	< 0,001
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)[d]			–0,41 (–0,91, 0,10)			0,08 (–0,24, 0,40)			–0,07 (–0,34, 0,20)
p-значение[e]			0,114			0,617			0,623

[a] Оценку определяют как изменение относительно исходного уровня с использованием данных наблюдений до соответствия критериям TF и 0 (без улучшения по сравнению с исходным уровнем) после соответствия критериям TF. Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR).
[b] Для субъектов с отсутствующими данными об изменениях были вменены данные путем множественных подстановок (MI). Данные на 2-й неделе, которые были собраны только в исследовании CNTO1959PSA3002,

Таблица 17. Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий (на основе LEI) на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (на основании LEI) на момент включения в исследование (исследования CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002)

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002			2 исследования в комбинации		
		Гуселькумаб			Гуселькумаб			Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

были включены в процедуру MI для вменения недостающего значения в отношении изменений для исследования CNTO1959PSA3002, однако были исключены из анализа объединенных данных для 2 исследований в комбинации.

[c] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляла собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и дисперсии между подстановками.

[d] Средние значения по МНК для каждого набора данных MI рассчитывались на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем при визите. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое представляло собой среднее значение по МНК, взятое по всем наборам данных MI.

[e] P-значения основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений по МНК.

Балл по индексу энтезопатий (на основе LEI) представляет собой общий балл 6 оцениваемых участков (левая и правая: латеральный эпикондилит плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости, прикрепление ахиллово сухожилия) в диапазоне от 0 до 6. Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение.

Адаптировано из [TEFENTC01S12.RTF]
[CNTO1959\Z_SCE\DBR_2019_04\RE_PSA_SBLA\PROD\TEFENTC01S12.SAS] 09AUG2019, 12:17

Изменение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24-й неделе

Основываясь только на данных CNTO1959PSA3002, среди 331 (44,8%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование большее снижение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24 неделе наблюдалось как в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, так и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (оба номинальных p = 0,002; **таблица 18**). Основываясь только на данных CNTO1959PSA3001, среди 142 (37,3%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование большее снижение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24 неделе наблюдалось как в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, так и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (номинальное p = 0,225 и p= 0,121, соответственно; **таблица 18**). В обоих исследованиях эффект лечения был численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо, что позволило провести объединенный анализ для обеих доз для этого конечного показателя.

Таблица 18. Изменение относительно исходного балла дактилита на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование (исследования CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002)

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002			2 исследования в комбинации		
		Гуселькумаб			Гуселькумаб			Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование	55	49	38	99	111	121	154	160	159
Неделя 24									
Все субъекты на 24 неделе (включая субъектов, у которых применялась подстановка MI для отсутствующих данных об изменениях)[a,b]									
N	55	49	38	99	111	121	154	160	159
Среднее (СО)[c]	–3,018 (0,7365)	–6,102 (1,4772)	–6,474 (1,7809)	–4,151 (0,7686)	–5,809 (0,7410)	–6,215 (0,7099)	–3,746 (0,5599)	–5,899 (0,6822)	–6,277 (0,6848)
Основанные на модели оценки									
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	–4,30 (–5,96, –2,63)	–6,11 (–7,81, –4,41)	–5,82 (–7,82, –3,83)	–4,03 (–4,96, –3,10)	–5,95 (–6,83, –5,08)	–5,88 (–6,74, –5,01)	–4,21 (–5,05, –3,36)	–6,10 (–6,92, –5,27)	–5,97 (–6,84, –5,11)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)[d]		–1,82 (–4,12, 0,49)	–1,53 (–4,00, 0,95)		–1,92 (–3,15, –0,70)	–1,85 (–3,04, –0,65)		–1,89 (–2,99, –0,79)	–1,77 (–2,87, –0,66)
p-значение[e]		0,121	0,225		0,002	0,002		< 0,001	0,002
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)[d]			0,29 (–2,25, 2,83)			0,08 (–1,09, 1,24)			0,12 (–0,97, 1,22)
p-значение[e]			0,822			0,897			0,823

Таблица 18. Изменение относительно исходного балла дактилита на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование (исследования CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002)

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002			2 исследования в комбинации		
		Гуселькумаб			Гуселькумаб			Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

[a] Оценку определяют как изменение относительно исходного уровня с использованием данных наблюдений до соответствия критериям TF и 0 (без улучшения по сравнению с исходным уровнем) после соответствия критериям TF. Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR).
[b] Для субъектов с отсутствующими данными об изменениях были вменены данные путем множественных подстановок (MI). Данные на 2-й неделе, которые были собраны только в исследовании CNTO1959PSA3002, были включены в процедуру MI для вменения недостающего значения в отношении изменений для исследования CNTO1959PSA3002, однако были исключены из анализа объединенных данных для 2 исследований в комбинации.
[c] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляла собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и дисперсии между подстановками.
[d] Средние значения по МНК для каждого набора данных MI рассчитывались на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем при визите. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое представляло собой среднее значение по МНК, взятое по всем наборам данных MI.
[e] P-значения основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений по МНК.
Балльная оценка дактилита представляет собой общую оценку наличия и степени тяжести дактилита в каждом пальце от 0 (без дактилита) до 3 (тяжелый дактилит). Окончательная оценка дактилита колеблется от 0 до 60. Отрицательное изменение относительно исходного уровня указывает на улучшение.

Адаптировано из [TEFDACC01S12.RTF]
[CNTO1959\Z_SCE\DBR_2019_04\RE_PSA_SBLA\PROD\TEFDACC01S12.SAS] 09AUG2019, 12:12

Другие конечные показатели эффективности, связанные с уменьшением признаков и симптомов, которые имеют отношение к суставам

Ответы по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 на 24 неделе

На 24 неделе в обеих группах лечения гуселькумабом доля субъектов с ответами по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 была численно выше по сравнению с группой плацебо (все номинальные p <0,001) на основании составной оценки (**Фиг. 4, Фиг. 5, Фиг. 6**).

Измерения компонентов ACR на 24 неделе

Семь компонентов ответа по ACR представляют собой число опухших и болезненных суставов, оценку боли пациентом (по VAS), общую оценку активности болезни пациентом и врачом (по VAS), HAQ DI и СРБ. В Приложении TEFACR12 приведена сводная информация по компонентам ACR по визитам у оцениваемых субъектов в соответствии с оценкой политики лечения до 24-й недели. Уже на 4-й неделе в обеих группах гуселькумаба наблюдали численно более выраженные улучшения по всем

компонентам ACR по сравнению с группой плацебо, за исключением количества опухших суставов, в которых численно более значительные улучшения в группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо наблюдались на 8 неделе. Улучшение каждого компонента ACR продолжало увеличиваться с течением времени до 24 недели в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо.

На 24-й неделе среднее процентное изменение компонентов ACR по сравнению с исходным уровнем в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо было следующим:

- Число опухших суставов: − 81,5% и − 85,7% по сравнению с − 65,5%, соответственно
- Число болезненных суставов: − 66,7% и − 60,0% по сравнению с − 33,3%, соответственно
- Оценка боли пациентом: − 38,45% и − 37,21% по сравнению с − 11,59%, соответственно
- Общая оценка активности заболевания боли пациентом: − 37,09% и − 34,04% по сравнению с − 13,33%, соответственно
- Общая оценка активности заболевания врачом: − 63,86% и − 62,87% по сравнению с − 34,57%, соответственно
- HAQ-DI: − 33,3333% и − 27,2727% по сравнению с − 8,3333%, соответственно
- СРБ: − 48,218% и − 53,175% по сравнению с − 17,494%, соответственно

Ответы по PASI 50, PASI 75, PASI 90 и PASI 100 на 24 неделе

На 24-й неделе доли субъектов, которые достигли ответа по PASI 50, PASI 75, PASI 90 и PASI 100 в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (все номинальные $p < 0{,}001$), были следующими:

- PASI 50: 90,2 % и 92,6 % по сравнению с 37,7 % соответственно
- PASI 75: 78,3 % и 79,0 % по сравнению с 23,0 % соответственно
- PASI 90: 60,9 % и 68,8 % по сравнению с 9,8 % соответственно
- PASI 100: 44,6 % и 45,5 % по сравнению с 2,7 % соответственно

Ответы по PASI 75 и ACR 20 на 24 неделе

Среди 543 (73,5%) субъектов с ≥3% BSA с поражением кожи псориазом и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование, доля субъектов, достигших ответа по PASI 75 и ACR 20, была численно выше в обеих группах гуселькумаба на 16 неделе и

24 неделе по сравнению с группой плацебо (все номинальные p <0,001; **таблица 19**). В соответствии с ответами по PASI и ACR с течением времени доля субъектов, достигших как PASI 75, так и ACR 20, увеличивалась с 16-й по 24-ю неделю и в целом была аналогичной между группой 100 мг гуселькумаба Q4W и группой 100 мг гуселькумаба Q8W.

На 24 неделе доля субъектов, достигших ответа по PASI 75 и ACR 20, была численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо (оба номинальных p <0,001) на основе составной оценки.

Таблица 19. Количество субъектов, достигших ответа по PASI 75 и ACR 20 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов, которые имеют псориатическое поражение ≥3% площади поверхности тела (BSA) и балл по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование	183	176	184
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответов по PASI 75 и ACR 20[a]	181	175	181
Субъекты с ответами по PASI 75 и ACR 20[b,h]	19 (10,5 %)	86 (49,1 %)	89 (49,2 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	183	176	184
Субъекты с ответами по PASI 75 и ACR 20[b,c,h]	19 (10,4 %)	86 (48,9 %)	89 (48,4 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		38,4 (29,9, 46,9)	37,7 (29,4, 46,1)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответов по PASI 75 и ACR 20[a]	182	175	183
Субъекты с ответами по PASI 75 и ACR 20[b,h]	21 (11,5 %)	100 (57,1 %)	105 (57,4 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	183	176	184
Субъекты с ответами по PASI 75 и ACR 20[b,c,h]	21 (11,5 %)	100 (56,8 %)	105 (57,1 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		45,1 (36,5, 53,6)	45,8 (37,4, 54,2)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответов по PASI 75 и ACR 20, либо соответствуют

Таблица 19. Количество субъектов, достигших ответа по PASI 75 и ACR 20 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяются как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до конкретного визита, во время которого оценивался конечный показатель.
[C] Субъекты с отсутствующими данными во время визита считаются субъектами, не ответившими на лечение, во время визита.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[E] Если критерий Мантеля-Флейсса не выполняется, используется точный критерий Фишера. В противном случае для расчета p-значений используется тест СМН, стратифицированный по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл против ≥2,0 мг/дл). Символ «†» будет добавлен в качестве надстрочного индекса к тем p-значениям, которые рассчитываются с использованием точного критерия Фишера.
h 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 75 определяют как улучшение по индексу PASI на ≥ 75% относительно исходного уровня.
Ответ по ACR 20 определяется как улучшение на ≥ 20% от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и ≥ 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.

[TEFPASI07.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPASI07.SAS]
09AUG2019, 08:22

Ответы по PASI 75 и модифицированному PsARC на 24 неделе

Среди 543 (73,5 %) субъектов с поражением кожи псориазом на уровне ≥ 3 % BSA и баллом IGA ≥ 2 на исходном уровне доля субъектов, достигших как ответа по PASI 75, так и модифицированного ответа по PsARC, была численно выше в обеих группах лечения гуселькумабом на 16 и 24 неделях по сравнению с группой плацебо (все номинальные значения p<0,001); Приложение TEFPASI08). Доли увеличились с 16-й по 24-ю неделю и в целом были аналогичными между группой 100 мг гуселькумаба Q4W и группой 100 мг гуселькумаба Q8W.

На 24 неделе доля субъектов, достигших ответа по PASI 75 и модифицированному PsARC, составляла 60,9% и 65,3% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 15,3% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).

Ответ по IGA псориаза до 24 недели

Среди 543 (73,5%) субъектов с ≥3% BSA с поражением кожи псориазом и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование численно большая часть субъектов достигла ответа по IGA псориаза, равного 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), и

снижения на ≥ 2 балла относительно исходного уровня в обеих группах гуселькумаба на 16 и 24 неделе по сравнению с группой плацебо.

На 16 неделе численно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (65,8% и 62,5%, соответственно) достигла ответа по IGA псориаза по сравнению с группой плацебо (15,3%; оба номинальных p <0,001). Доли увеличились с 16-й по 24-ю неделю и в целом были аналогичными между группой 100 мг гуселькумаба Q4W и группой 100 мг гуселькумаба Q8W.

Балл по IGA псориаза, равный 0 (без проявлений) до 24-й недели

Среди 543 (73,5%) субъектов с ≥3% BSA с поражением кожи псориазом и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование, численно большая часть субъектов достигла балла IGA 0 (без проявлений) в обеих группах гуселькумаба на 16 и 24 неделе по сравнению с группой плацебо (**Таблица 20**). Доли увеличились с 16-й по 24-ю неделю и были аналогичными между группой 100 мг гуселькумаба Q4W и группой 100 мг гуселькумаба Q8W.

На 24 неделе доля субъектов, достигших 0 баллов по шкале IGA (без проявлений), составляла 50,5 % и 50,0 % в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W соответственно, по сравнению с 7,7 % в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).

Таблица 20. Количество субъектов с баллом по IGA, равным 0 к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥ 3 % площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥ 2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO 1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов, которые имеют псориатическое поражение ≥3% площади поверхности тела (BSA) и балл по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование	183	176	184
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки на IGA в 0 баллов[a]	182	176	182
Субъекты с баллом по IGA, равным 0[b,h]	11 (6,0 %)	68 (38,6 %)	75 (41,2 %)

Таблица 20. Количество субъектов с баллом по IGA, равным 0 к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥ 3 % площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥ 2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO 1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	183	176	184
Субъекты с баллом по IGA, равным 0[b,c,h]	11 (6,0 %)	68 (38,6 %)	75 (40,8 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		32,4 (24,6, 40,2)	34,8 (27,0, 42,6)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки на IGA в 0 баллов[a]	182	175	183
Субъекты с баллом по IGA, равным 0[b,h]	14 (7,7 %)	88 (50,3 %)	93 (50,8 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	183	176	184
Субъекты с баллом по IGA, равным 0[b,c,h]	14 (7,7 %)	88 (50,0 %)	93 (50,5 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		42,2 (33,9, 50,4)	43,1 (35,0, 51,1)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по IGA, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяются как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до конкретного визита, во время которого оценивался конечный показатель.
[C] Субъекты с отсутствующими данными во время визита считаются субъектами, не ответившими на лечение, во время визита.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[E] Если критерий Мантеля-Флейсса не выполняется, используется точный критерий Фишера. В противном случае для расчета p-значений используется тест CMH, стратифицированный по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл против ≥2,0 мг/дл). Символ «†» будет добавлен в качестве надстрочного индекса к тем p-значениям, которые рассчитываются с использованием точного критерия Фишера.
[h] В IGA документируется оценка исследователем псориаза у пациента, и поражения оцениваются по индурации, эритеме и шелушению по 5-балльной шкале: 0 (нет никаких признаков), 1 (минимальное), 2 (легкое), 3 (умеренное) и 4 (тяжелое). Оценка IGA при псориазе основана на средних баллах индурации, эритемы и шелушения.

[TEFIGA02.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFIGA02.SAS]
01APR2019, 16:32

Другие конечные показатели эффективности, связанные с энтезитом

Разрешение энтезита через 24 недели

На 16 неделе у субъектов, достигших разрешения энтезита, было 40,6% и 47,5% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 30,9% в группе плацебо (номинальное p = 0,070 и p = 0,002, соответственно)

на основании сводной оценки. Частота эффектов увеличивалась с 16 недели до 24 недели в обеих группах гуселькумаба. Частота ответа была численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q4W с 8 по 24 неделю.

На 16 неделе основываясь только на данных CNTO1959PSA3001, среди 222 (58,3%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование доля субъектов с разрешенным энтезитом была численно меньше в группе гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо; таким образом, объединение данных этих исследований на 16 неделе не было оправдано для группы 100 мг гуселькумаба Q8W. Однако эффект лечения был численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой плацебо в обоих исследованиях и позволил провести объединенный анализ для этого конечного показателя в группе 100 мг гуселькумаба Q4W.

Среди 728 (65,0%) субъектов с энтезитом на исходном уровне на основании объединенных данных из CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002, численно большая часть субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (42,0%) достигла разрешения энтезита на 16 неделе по сравнению с группой плацебо на основе по сводной оценке.

Анализ, основанный на оцениваемом показателе тактики лечения на 16 неделе на основе объединенных данных, где использовались все наблюдаемые данные, собранные для конечного показателя, и не применялись правила неэффективности лечения, подтвердил результаты основного анализа.

Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий в зависимости от времени

В соответствии с данными о доле субъектов, достигших разрешения энтезита с течением времени, численно большее снижение относительно исходного показателя LEI наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите, когда энтезит оценивали до 24-й недели на основе данных только из CNTO1959PSA3002.

На 16 неделе численно большее снижение относительно исходного показателя LEI наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо на основе составной оценки. Снижение показателя LEI продолжало увеличиваться с 16 по 24 неделю в обеих группах гуселькумаба. Эффект, как правило, был выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W.

На 16 неделе, основываясь только на данных CNTO1959PSA3001 среди 222 (58,3%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование, снижение показателя LEI по сравнению с исходным показателем было численно больше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо на основе составной оценки. В обоих исследованиях эффект лечения был численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо, что позволило провести объединенный анализ для обеих доз для этого конечного показателя.

Среди 728 (65,0%) субъектов с энтезитом на исходном уровне, на основании объединенных данных CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002, численно большее снижение по сравнению с исходным показателем LEI на 16 неделе наблюдалось в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W (-1,42), так и 100 мг гуселькумаба Q8W (-1,23) по сравнению с группой плацебо (-0,93; номинальное $p < 0,001$ и $p=0,038$ соответственно) на основе составной оценки.

Другие конечные показатели эффективности, связанные с дактилитом

Разрешение дактилита через 24 недели

Основываясь только на данных CNTO1959PSA3002, среди 331 (44,8%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование количество субъектов, достигших разрешения дактилита, было численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите со 2 по 24 неделю.

На 16 неделе у субъектов, достигших разрешения дактилита, было 52,1% и 45,0% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 36,4% в группе плацебо (номинальное $p = 0,024$ и $p = 0,192$, соответственно) на основании сводной оценки. Частота эффектов увеличивалась с 16 недели до 24 недели в обеих группах гуселькумаба. Частота ответа была численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W с 4 по 24 неделю.

На 16 неделе, основываясь только на данных CNTO1959PSA3001, среди 142 (37,3%) субъектов с дактилитом на исходном уровне численно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (57,9% и 59,2%, соответственно) достигли разрешения дактилита на 16 неделе по сравнению с группой плацебо (43,6%; номинальное $p = 0,169$ и $p=0,124$, соответственно) на основе составной оценки. В обоих исследованиях эффект лечения был численно выше в обеих группах

гуселькумаба по сравнению с группой плацебо, что позволило провести объединенный анализ для обеих доз для этого конечного показателя.

Среди 473 (42,2%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование, на основании объединенных данных из CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002, численно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (53,5% и 49,4%, соответственно) достигла разрешения дактилита на 16 неделе по сравнению с группой плацебо (39,0%; номинальное p = 0,008 и p=0,053 соответственно) на основе составной оценки (Приложение TEFDAC01S12).

Изменение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24 неделе

Данные об изменении оценки дактилита на 24 неделе по сравнению с показателем на момент включения в исследование описаны в разделе 6.3.4.2.

В соответствии с данными о доле субъектов, достигших разрешения дактилита с течением времени, в обеих группах гуселькумаба наблюдалось численно большее снижение балльной оценки дактилита относительно исходного показателя по сравнению с группой плацебо при каждом визите, когда дактилит оценивали со 2 по 24 неделю включительно, на основани данных только из CNTO1959PSA3002. Эффект был выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W на 16 неделе и 24 неделе.

Другие конечные показатели эффективности, связанные с BASDAI

Показатель BASDAI определяли только у субъектов со спондилитом с периферическим артритом в качестве первичного артритического проявления ПсА. Субъекты со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование включали 86, 73 и 99 субъектов, получавших 100 мг гуселькумаба Q4W, 100 мг гуселькумаба Q8W и плацебо. Субъекты со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование и показателем BASDAI> 0 на момент включения в исследования уровне включали 83, 67 и 92 субъекта в группах 100 мг гуселькумаба Q4W, 100 мг гуселькумаба Q8W и плацебо, соответственно.

Среди 258 (34,9%) субъектов со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование численно большее снижение по сравнению с исходным показателем BASDAI наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите, а BASDAI оценивали с 8 по 24 неделю (**Таблица 21**).

Снижение показателей BASDAI по существу было аналогичным в группах лечения гуселькумабом.

На 24 неделе численно большее снижение по сравнению с исходным показателем BASDAI наблюдалось как в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, так и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (оба номинальных p <0,001) на основе составной оценки.

Таблица 21. Сводная информация об изменении относительно исходного уровня в Батском показателе активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI) к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки и с использованием модели MMRM; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование	99	73	86
Субъекты с исходным показателем BASDAI = 0[a,h]	0	0	0
Субъекты с исходным показателем BASDAI >0[a,h]	92	67	83
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	92	66	82
Среднее (СО)	–0,790 (1,8049)	–1,602 (2,2637)	–1,582 (1,7255)
Медиана	–0,765	–1,120	–1,370
Диапазон	(–6,67; 3,24)	(–8,46; 4,54)	(–6,42; 1,56)
Интервал IQ	(–1,900; 0,510)	(–2,550; 0,040)	(–2,510; –0,130)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	–0,645 (–1,039, –0,251)	–1,429 (–1,914, –0,944)	–1,523 (–1,937, –1,109)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–0,784 (–1,347, –0,220)	–0,878 (–1,404, –0,352)
p-значение[d]		0,007	0,001
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	92	66	81
Среднее (СО)	–1,168 (2,1668)	–2,312 (2,5152)	–2,265 (1,9895)
Медиана	–0,810	–2,105	–2,060
Диапазон	(–7,93; 2,91)	(–7,07; 2,65)	(–7,62; 2,50)
Интервал IQ	(–2,610; 0,270)	(–4,240; –0,440)	(–3,510; –0,950)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	–1,023 (–1,466, –0,580)	–2,139 (–2,680, –1,597)	–2,207 (–2,675, –1,740)

Таблица 21. Сводная информация об изменении относительно исходного уровня в Батском показателе активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI) к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки и с использованием модели MMRM; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–1,115 (–1,761, –0,470)	–1,184 (–1,789, –0,579)
p-значение[d]		< 0,001	< 0,001
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	92	65	82
Среднее (СО)	–1,369 (2,3488)	–2,589 (2,4080)	–2,560 (2,0137)
Медиана	–0,770	–2,180	–2,535
Диапазон	(–9,12; 3,19)	(–8,19; 1,07)	(–7,30; 1,09)
Интервал IQ	(–2,885; 0,020)	(–4,150; –0,610)	(–4,190; –1,060)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	–1,224 (–1,681, –0,767)	–2,431 (–2,989, –1,873)	–2,500 (–2,981, –2,019)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–1,207 (–1,877, –0,538)	–1,276 (–1,902, –0,651)
p-значение[d]		< 0,001	< 0,001

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF).
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Отсутствующие данные предположительно представляют собой MAR.
[d] Средние значения по МНК и p-значения основаны на анализе MMRM.
[h] BASDAI основан на 6 вопросах, касающихся 5 основных симптомов анкилозирующего спондилита, при субъективной оценке самим пациентом. Более высокий балл указывает на большую степень тяжести заболевания.

[TEFBASDAI07.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFBASDAI07.SAS]
01APR2019, 15:47

Субъекты, достигшие 5-балльного улучшения по сравнению с исходным показателем SF 36 по психологическому компоненту здоровья на 24 неделе

Доля субъектов, достигших клинически значимого улучшения на ≥ 5 баллов по сравнению с исходным показателем SF–36 по психологическому компоненту здоровья, была численно выше в обеих группах, получавших гуселькумаб, по сравнению с группой плацебо с 8 по 24 неделю (приложение TEFMCS06). Доли увеличивались с течением времени на 24 неделе в группе 100 мг гуселькумаба Q4W. Доля субъектов, достигших улучшения на ≥5 баллов по сравнению с исходным показателем, была максимальной на 16 неделе в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (42,3%). Частота ответа была численно выше

в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q4W с 8 по 24 неделю.

На 24-й неделе доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥5 баллов по сравнению с исходным показателем SF-36 по психологическому компоненту здоровья, составила 34,3% и 37,5% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 30,9% в группе плацебо (номинальное p = 0,424 и p = 0,124, соответственно) на основе составной оценки.

Для каждой оцениваемой шкалы SF-36 численно большее увеличение по сравнению с нормированными исходными показателями наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо с 8-й по 24-ю неделю. Увеличение относительно нормированных исходных показателей, как правило, выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W недель по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q4W.

На 24-й неделе расчетное среднее значение по МНК в отношении изменения относительно нормированного исходного показателя в подшкалах SF-36 в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо было следующим:

- физическое функционирование: 6,624 и 6,703 по сравнению с 3,254, соответственно
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием: 6,241 и 6,549 по сравнению с 3,365 соответственно
- интенсивность боли: 7,739 и 7,811 по сравнению с 3,482 соответственно
- общее состояние здоровья: 5,269 и 5,794 по сравнению с 2,290 соответственно
- жизненная активность: 7,009 и 7,373 по сравнению с 3,835 соответственно
- социальное функционирование: 5,922 и 5,806 по сравнению с 2,978 соответственно
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием: 4,255 и 4,382 по сравнению с 1,813 соответственно
- психологическое здоровье: 4,767 и 4,490 по сравнению с 2,335 соответственно

Шкала FACIT по показателю утомляемости

Изменение относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе

Численно большее увеличение по сравнению с исходными (улучшение) уровнями согласно шкале FACIT по показателю утомляемости наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите (8, 16 и 24 недели; все

номинальные p <0,001; **таблица 22**). Показатели продолжали расти в группах гуселькумаба с течением времени на 24 неделе и были численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q4W при каждом визите.

Таблица 22. Сводная информация об изменении относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе на основании составной оценки с использованием модели MMRM; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Изменение относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости[a,h]			
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	245	247	245
Среднее (СО)	2,657 (7,8676)	5,194 (8,3307)	4,441 (7,8590)
Медиана	3,000	5,000	4,000
Диапазон	(–23,00; 35,00)	(–19,00; 36,00)	(–32,00; 31,00)
Интервал IQ	(–3,000; 7,000)	(0,000; 10,000)	(0,000; 8,000)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	2,451 (1,508, 3,395)	5,031 (4,092, 5,970)	4,850 (3,905, 5,795)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		2,580 (1,283, 3,876)	2,398 (1,096, 3,701)
p-значение[d]		< 0,001	< 0,001
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	244	248	243
Среднее (СО)	3,943 (8,4140)	7,101 (9,3559)	6,169 (8,7188)
Медиана	4,000	7,000	5,000
Диапазон	(–25,00; 38,00)	(–17,00; 37,00)	(–26,00; 35,00)
Интервал IQ	(–1,000; 9,000)	(0,000; 13,000)	(0,000; 11,000)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	3,696 (2,675, 4,717)	6,977 (5,963, 7,992)	6,598 (5,574, 7,622)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		3,281 (1,874, 4,689)	2,902 (1,486, 4,318)
p-значение[d]		< 0,001	< 0,001
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	244	246	245
Среднее (СО)	3,734 (8,6950)	7,691 (9,8682)	6,702 (8,6340)
Медиана	2,000	6,000	5,000
Диапазон	(–16,00; 37,00)	(–19,00; 41,00)	(–26,00; 35,00)

Таблица 22. Сводная информация об изменении относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе на основании составной оценки с использованием модели MMRM; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Интервал IQ	(–1,000; 9,000)	(1,000; 14,000)	(1,000; 11,000)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	3,559 (2,500, 4,619)	7,550 (6,496, 8,603)	7,111 (6,051, 8,171)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		3,990 (2,526, 5,454)	3,551 (2,082, 5,021)
p-значение[d]		< 0,001	< 0,001

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF).
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Отсутствующие данные предположительно представляют собой MAR.
[d] Средние значения по МНК и p-значения основаны на анализе MMRM.
[h] Оценка FACIT по показателю утомляемости рассчитывается на основе анкеты FACIT по показателю утомляемости, состоящей из 13 вопросов, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале (0–4). Баллы по шкале FACIT по показателю утомляемости могут находиться в диапазоне от 0 до 52, причем более высокие баллы указывают на меньшую усталость.

[TEFFACIT01.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFFACIT01.SAS]
01APR2019, 16:30

Опросный лист EQ-5D-5L

На 24 неделе наблюдали численно большее увеличение по сравнению с исходными показателями индекса EQ-5D как в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (среднее значение по МНК: 0,116), и в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: 0,115), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: 0,053; оба номинальных p <0,001) на основе составной оценки.

На 24 неделе наблюдали численно большее увеличение по сравнению с исходными показателями по визуальной аналоговой шкале состояния здоровья EQ–5D как в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W (среднее значение по МНК: 18,089), так и в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: 18,371), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: 6,796; оба номинальных p <0,001) на основе составной оценки.

Изменение относительно исходного показателя в PASDAS на 24 неделе

Численно большее снижение по сравнению с исходным (улучшение) баллом по индексу PASDAS наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите (8, 16 и 24 недели; все номинальные p <0,001;).

На 24-й неделе наблюдалось численно большее снижение по сравнению с исходным баллом по индексу PASDAS как в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (среднее значение по МНК: − 2,399), так и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (среднее значение по МНК: − 2.403) в сравнении с группой плацебо (среднее значение по МНК: –1,336; оба номинальных p <0,001) на основе составной оценки.

Изменение относительно исходного балла по GRACE на 24 неделе

Численно большее снижение по сравнению с исходным (улучшение) баллом по индексу GRACE наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите (16 неделя и 24 неделя; все номинальные p <0,001; Приложение TEFGRACE01). Снижение индекса GRACE было одинаковым между группами гуселькумаба при каждом визите.

На 24-й неделе наблюдалось численно большее снижение по сравнению с исходным баллом по индексу GRACE как в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W (среднее значение по МНК: –2,589), так и в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: –2,592), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: –1,197; оба номинальных p <0,001) на основе составной оценки.

Изменение относительно исходного балла по индексу mCPDAI на 24 неделе

Численно большее снижение по сравнению с исходным (улучшение) баллом по индексу mCPDAI наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите (16 неделя и 24 неделя; все номинальные p <0,001). Снижение балла в индексе mCPDAI было немного выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W при обоих посещениях.

На 24-й неделе наблюдалось численно большее снижение по сравнению с исходным баллом по индексу mCPDAI как в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W (среднее значение по МНК: –3,09), так и в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: –2,94), по сравнению с группой

плацебо (среднее значение по МНК: –1,30; оба номинальных p <0,001) на основе составной оценки.

Низкая активность заболевания на основе mCPDAI на 24 неделе

На момент включения в исследование доля субъектов с низкой активностью заболевания на основе индекса mCPDAI составляла 1,6%, 6,5% и 1,6% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W, гуселькумаба 100 мг гуселькумаба Q8W и плацебо, соответственно.

В соответствии с изменением по сравнению с исходным баллом в индексе mCPDAI в зависимости от времени, доля субъектов, достигших низкой активности заболевания на основе индекса mCPDAI, была выше в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W (34,4% и 34,7%, соответственно) по сравнению с группой плацебо (12,6%; оба номинальных p <0,001) на 16 неделе. Пропорции увеличивались в группах гуселькумаба с 16 по 24 неделю и были численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q4W.

На 24 неделе доля субъектов, достигших низкой активности заболевания по индексу mCPDAI, составила 41,2% и 46,4% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 14,2% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001) на основе составной оценки.

Критерии MDA на 24 неделе

На момент включения в исследование 1 (0,4%) субъект в группе 100 мг гуселькумаба Q4W соответствовал критериям MDA (**Таблица 23**).

Доля субъектов, которые соответствовали критериям MDA на 16 и 24 неделе, была численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо (все номинальные p <0,001). Доли людей, которые соответствовали критериям MDA, были численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q4W при обоих визитах.

Таблица 23. Количество субъектов, которые соответствовали критериям минимальной активности заболевания (MDA) к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	246	248	245
Исходный уровень			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA[a]	246	248	245
Субъекты с ответом MDA[b,h]	0	0	1 (0,4 %)

Таблица 23. Количество субъектов, которые соответствовали критериям минимальной активности заболевания (MDA) к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA[a]	245	248	243
Субъекты с ответом MDA[b,h]	8 (3,3 %)	42 (16,9 %)	32 (13,2 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	246	248	245
Субъекты с ответом MDA[b,c,h]	8 (3,3 %)	42 (16,9 %)	32 (13,1 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		13,7 (8,5, 18,8)	9,8 (5,1, 14,5)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA[a]	245	246	245
Субъекты с ответом MDA[b,h]	15 (6,1 %)	62 (25,2 %)	46 (18,8 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	246	248	245
Субъекты с ответом MDA[b,c,h]	15 (6,1 %)	62 (25,0 %)	46 (18,8 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		18,9 (12,8, 25,0)	12,7 (7,0, 18,4)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по MDA, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяются как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до конкретного визита, во время которого оценивался конечный показатель.
[C] Субъекты с отсутствующими данными во время визита считаются субъектами, не ответившими на лечение, во время визита.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[E] Если критерий Мантеля-Флейсса не выполняется, используется точный критерий Фишера. В противном случае для расчета p-значений используется тест CMH, стратифицированный по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и СРБ до рандомизации (<2,0 мг/дл против ≥2,0 мг/дл). Символ «†» будет добавлен в качестве надстрочного индекса к тем p-значениям, которые рассчитываются с использованием точного критерия Фишера.
[h] MDA достигается при соблюдении по меньшей мере 5 из 7 критериев (количество болезненных суставов ≤ 1, количество опухших суставов ≤ 1, активность и индекс степени тяжести псориаза ≤ 1, оценка боли пациентом ≤ 15, общая оценка пациентом активности заболевания ≤ 20, балл HAQ-DI ≤ 0,5, болезненные точки энтезов ≤ 1).

[TEFMDA01.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFMDA01.SAS]
09AUG2019, 08:21

Критерии VLDA на 24 неделе

На момент включения в исследование ни один субъект из группы гуселькумаба или группы плацебо не соответствовал критериям VLDA. Доля субъектов, которые соответствовали критериям VLDA на 16 и 24 неделе, была низкой, но численно более высокой в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо. Доли были

немного выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W при обоих визитах.

На 24-й неделе доля субъектов, которые соответствовали критериям VLDA, составляла 4,9% и 4,4% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 1,2% в группе плацебо (номинальное p = 0,018 и p = 0,032. соответственно) на основе составной оценки

Эффективность и фармакокинетика

Взаимосвязь между выбранными конечными показателями эффективности и минимальной концентрацией гуселькумаба в сыворотке была оценена на основе выборки для ФК анализа (см. раздел 5.1). Данные клинической эффективности (составная оценка) без подстановки для отсутствующих данных и соответствующие минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке использовались в следующих анализах:

- Ответы по ACR 20 или ACR 50 или изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 12 неделе в зависимости от минимальной концентрации гуселькумаба в сыворотке на 12 неделе.
- Ответы по ACR 20 или ACR 50 или изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 20 или 24 неделе в зависимости от равновесной минимальной концентрации гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе.
- Ответ по IGA на 24-й неделе по равновесной минимальной концентрации гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе (у субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование).

Ответы по ACR 20 и ACR 50 и минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке

Доля субъектов, достигших ответа по ACR20 или ACR50 на 12 неделе по квартилям концентрации гуселькумаба в сыворотке крови на 12 неделе представлена в Приложении TPKACR02.

Не наблюдали очевидной взаимосвязи «экспозиция-ответ» для частот ответов по ACR 20 или ACR 50 на 12 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на неделе.

Не наблюдали устойчивой взаимосвязи «экспозиция-ответ» для частот ответов по ACR 20 на 20 или 24 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 20 неделе (**Фиг. 7**). Оказалось, что для частот ответа по ACR 50 на 20 или 24 неделе по

квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 20 неделе наблюдались слабые взаимосвязи «экспозиция-ответ» (**Фиг. 8**).

Изменение от исходного балла по DAS28 (СРБ) в зависимости от концентрации гуселькумаба в сыворотке крови

Не наблюдали явной взаимосвязи «экспозиция-ответ» для среднего изменения относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 12 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 12 неделе (также не было очевидных взаимосвязей «взаимодействие-ответ» для средних изменений относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 20 неделе или 24 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 20 неделе

Ответ по IGA и минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке

Не наблюдали очевидной взаимосвязи экспозиция-ответ в ответе по IGA на 24 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 20-й неделе у субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование (**Фиг. 9**).

Сводные данные по эффективности

Основной конечный показатель

- Значительно большая доля субъектов в обеих группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (63,7 % и 64,1 % соответственно), достигла ответа по ACR 20 на 24 неделе по сравнению с субъектами в группе плацебо (32,9 %) на основании общепринятых процедур (вне США) и процедур множественного тестирования для США (оба скорректированных $p < 0,001$).

Главные вторичные конечные показатели

Главные вторичные конечные показатели контролируются в отношении множественности как в общепринятых (вне США), так и в специфических для США процедурах тестирования

- Значительно большее снижение относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе наблюдалось в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W (среднее значение по МНК: −0,4004) и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: –0,3672), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по

МНК: –0,1300; как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p<0,001).

- Среди 543 (73,5%) субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование, значительно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (68,5% и 70,5%, соответственно) достигли ответа по IGA псориазе, равного 0. (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижения на ≥2 балла от исходного уровня по IGA псориаза на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (19,1%; как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p<0,001).
- Численно меньшее (меньшее прогрессирование) изменение относительно исходного показателя в модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе наблюдалось в группах, получавших как 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W (среднее значение по МНК: 0,29), так и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: 0,52), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: 0,95). Основываясь на общепринятых (вне США) и специфических для США процедурах множественного тестирования, разница в изменении среднего значения по МНК была статистически значимой в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой плацебо (скорректированное общепринятое p = 0,006 и скорректированное специфическое для США p = 0,011, соответственно), но не было значимым в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (скорректированное общепринятое p = 0,068 и скорректированное специфическое для США p = 0,072, соответственно). Статистическая значимость не была официально проверена в общепринятой (вне США) специфической процедуре тестирования для группы 100 мг гуселькумаба Q8W для оставшихся главных вторичных конечных показателей, поскольку изменение относительно исходного балла по модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе не было значимым для этой группы (скорректированное p = 0,068).
- Численно большее улучшение относительно исходного показателя SF–36 по физическому компоненту здоровья на 24 неделе наблюдалось в группах, получавших как 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W (среднее значение по МНК: 7,04), так и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: 7,39), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: 3,42). На основании общепринятой (вне США) процедуры множественного тестирования, среднее изменение было

статистически значимым в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой плацебо (скорректированное p = 0,006) и формально не тестировалось в группе 100 мг гуселькумаба Q8W. На основании специфической для США процедуры тестирования среднее изменение было статистически значимым в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (оба скорректированных p = 0,011).

- Численно большее улучшение относительно исходного показателя SF–36 по психологическому компоненту здоровья на 24 неделе наблюдалось в группах, получавших как 100 мг гуселькумаба Q4W в режиме (среднее значение по МНК: 4,22), так и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: 4,17), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: 2.14). На основании общепринятой (вне США) процедуры множественного тестирования, среднее изменение было статистически значимым в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой плацебо (скорректированное p = 0,006) и формально не тестировалось в группе 100 мг гуселькумаба Q8W. На основании специфической для США процедуры множественного тестирования среднее изменение не было статистически значимым в группах 100 мг гуселькумаба Q4W или 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (оба скорректированных p = 0,072).
- Среди 728 (65,0%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование на основании объединенных данных из CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002, численно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (44,9% и 49,6%, соответственно) достигла разрешения энтезита на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (29,4%). На основании общепринятой (вне США) процедуры множественного тестирования доля субъектов с разрешенным энтезитом была значительно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой плацебо (скорректированное p = 0,006) и формально не тестировалась в группе 100 мг гуселькумаба Q8W. На основании специфической для США процедуры множественного тестирования, доля субъектов с разрешенным энтезитом была значительно больше в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (оба скорректированных p = 0,030).

- Среди 473 (42,2%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование на основании объединенных данных из CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002, численно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (63,5% и 59,4%, соответственно) достигла разрешения дактилита на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (42,2%). На основании общепринятой (вне США) процедуры множественного тестирования доля субъектов с разрешенным дактилитом была значительно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой плацебо (скорректированное p = 0,006) и формально не тестировалась в группе 100 мг гуселькумаба Q8W. На основании специфической для США процедуры множественного тестирования, доля субъектов с разрешившимся дактилитом была значительно больше в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (скорректированное p < 0,011 и p = 0,030, соответственно).
- Главные вторичные конечные показатели контролируются в отношении множественности в общепринятой (вне США) процедуре тестирования и условно контролируются в специфической для США процедуре тестирования
- Следующие главные вторичные конечные показатели контролировались в отношении множественности в общепринятой (вне США) процедуре тестирования. Кроме того, эти конечные показатели были также протестированы в отношении обеих доз гуселькумаба на основе специфических для США процедур тестирования (все номинальные p <0,001), поскольку эти конечные показатели сильно коррелировали с первичным конечным показателем, и статистическая значимость была достигнута для ответа по ACR 20 на 24-й неделе исследования как группы 100 мг гуселькумаба Q4W, так и группы 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо.
- Значительно большее снижение относительно исходного балла по шкале DAS28 (СРБ) на 24 неделе наблюдалось в группах, получавших как 100 мг гуселькумаба Q4W в режиме (среднее значение по МНК: –1,62), так и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: –1,59), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: –0,97; оба общепринятых скорректированных p <0,001).
- Для следующих главных вторичных конечных показателей группа 100 мг гуселькумаба Q4W продемонстрировала статистическую значимость по сравнению с группой плацебо (скорректированное p = 0,006) на основе общепринятой (вне США) процедуры

множественного тестирования. Статистическая значимость не могла быть оценена для группы 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо, поскольку конечный показатель изменения относительно исходного показателя в модифицированной шкале vdH-S на 24 неделе не была значимой в группе 100 мг гуселькумаба Q8W

- Доля субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 16 неделе, была численно выше в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W (55,9% и 55,2%, соответственно) по сравнению с группой плацебо (33,7%; номинальное p <0,001).
- Доля субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 24 неделе, была численно выше в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W (33,1% и 31,5%, соответственно) по сравнению с группой плацебо (14,2%; номинальное p <0,001).
- Доля субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 16 неделе, была численно выше в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (20,8 % и 28,6 % соответственно), по сравнению с группой плацебо (9,3 %; номинальное p <0,001).
- Доля субъектов, достигших ответа по ACR 70 на 24 неделе, была численно выше в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (13,1% и 18,5%, соответственно) по сравнению с группой плацебо (4,1%; номинальное p <0,001).
- Главные вторичные конечные показатели условно контролируются только в специфической для США процедуре тестирования
- Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий на 24 неделе и изменение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24-й неделе были формально протестированы в рамках специфической для США процедуры тестирования для обеих доз гуселькумаба на основе объединенных данных из CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002 с момента разрешения энтезита на 24 неделе и разрешения дактилита на 24 неделе, соответственно, достигли статистической значимости в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо.
- Среди 728 (65,0 %) субъектов с энтезитом на исходном уровне, основанном на объединенных данных CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002, численно большее снижение по сравнению с исходным показателем LEI на 24 неделе наблюдалось в группах, получавших как 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W (среднее значение по МНК: –1,59), так и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: –1,52), по

сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: –1,02; оба номинальных p <0,001).

- Среди 473 (42,2 %) субъектов с дактилитом на исходном уровне, основанном на объединенных данных CNTO1959PSA3001 и CNTO1959PSA3002, численно большее снижение по сравнению с исходной балльной оценкой дактилита на 24 неделе наблюдалось в группах, получавших как 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W (среднее значение по МНК: –5,97), так и 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: –6,10), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: –4,21; номинальное p < 0,002 и p = 0,001, соответственно).
- Другие вторичные ожидаемые результаты эффективности
- Другие конечные показатели эффективности, связанные с уменьшением признаков и симптомов, которые имеют отношение к суставам
- Среднее процентное улучшение по сравнению с исходным уровнем было численно больше для обеих групп гуселькумаба по сравнению с группой плацебо для каждого компонента ACR с 2 по 24 неделю, за исключением количества опухших суставов на 2 неделе.
- На 24 неделе доля субъектов, достигших модифицированного ответа по PsARC, составила 68,6% и 72,6% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 44,7% в группе плацебо (номинальное p <0,001).
- На 24 неделе доля субъектов, достигших низкой активности или ремиссии заболевания по индексу DAPSA, составила 35,5% и 38,7% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 18,3% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).

<u>Другие конечные показатели эффективности, связанные с физическим функционированием</u>

- На 24 неделе частота ответа по HAQ-DI (определяемая как улучшение на ≥0,35 относительно исходного балла среди субъектов с исходным баллом по шкале HAQ-DI ≥0,35) составила 56,1% и 50,0% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 31,4% в группе плацебо (обе номинальные p <0,001).
- Другие конечные показатели эффективности, связанные с кожными заболеваниями

- Среди 543 (73,5%) субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование:
- Численно большее количество субъектов с ответами по PASI 50, PASI 75, PASI 90 и PASI 100 наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо на 16 неделе и 24 неделе (все номинальные p <0,001).
- На 24 неделе доля субъектов, достигших ответа по PASI 75 и ACR 20, составляла 57,1% и 56,8% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 11,5% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).
- На 24 неделе доля субъектов, достигших как ответа по PASI 75, так и ответа по модифицированному PsARC, составляла 60,9% и 65,3% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 15,3% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).
- На 24-й неделе доля субъектов, достигших 0 баллов по шкале IGA (без проявлений), составляла 50,5% и 50,0% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 7,7% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).
- На 24-й неделе численно большая часть субъектов достигла клинически значимого улучшения на ≥5 баллов по сравнению с исходным баллом по индексу DLQI в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (86,8%) и группе 100 мг гуселькумаба Q8W (83,3%) по сравнению с группой плацебо (37,8%; оба номинальных p <0,001).
- Другие конечные показатели эффективности, связанные с энтезитом и дактилитом
- Среди 506 (68,5%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование, основываясь только на данных CNTO1959PSA3002, количество субъектов, достигших разрешения энтезита, было численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите со 2 по 24 неделю.
- Среди 331 (44,8%) субъекта с дактилитом на момент включения в исследование, основываясь только на данных CNTO1959PSA3002, количество субъектов, достигших разрешения дактилита, было численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите со 2 по 24 неделю.
- Другие конечные показатели эффективности, связанные с BASDAI
- Среди 258 (34,9%) субъектов со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование численно большее снижение по сравнению с исходным

показателем BASDAI наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо при каждом визите, а BASDAI оценивали с 8 по 24 неделю

- Доля субъектов, достигших ≥20%, ≥50% и ≥70% улучшения показателей BASDAI, была численно выше в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо с 8 по 24 неделю.

Другие конечные показатели эффективности, связанные со структурным повреждением суставов

- Доля субъектов с изменением ≤0 от исходного показателя по модифицированной шкале vdH-S составляла 67,3% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 63,4% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 64,7% в группе плацебо (номинальное p = 0,555 и p = 0,751, соответственно).
- Доля субъектов с изменением ≤0 от исходного показателя эрозии по модифицированной шкале vdH-S составляла 71,4% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 66,3% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 66,8% в группе плацебо (номинальное p = 0,268 и p = 0,867, соответственно).
- Доля субъектов с изменением ≤0 от исходного показателя JSN по модифицированной шкале vdH-S на 24 недели составляла 80,2% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 78,8% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 78,6% в группе плацебо (номинальное p = 0,669 и p = 0,903, соответственно).

Другие конечные показатели, связанные с качеством жизни, обусловленным состоянием здоровья, и другими результатами, сообщаемыми пациентами

- На 24 неделе доля субъектов, достигших клинически значимого улучшения на ≥5 баллов относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья, составила 55,9% и 60,1% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 40,2% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).
- На 24-й неделе доля субъектов, которые достигли клинически значимого улучшения на ≥5 баллов по сравнению с исходным показателем SF-36 по психологическому компоненту здоровья, составила 34,3% и 37,5% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 30,9% в группе плацебо (номинальное p = 0,424 и p = 0,124, соответственно).

- На 24-й неделе доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥4 балла относительно исходного показателя по шкале FACIT по показателю утомляемости, составила 59,6% и 60,5% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 45,5% в группе плацебо (номинальное p = 0,002 и p< 0,001, соответственно).
- На 24 неделе наблюдали численно большее увеличение по сравнению с исходными показателями индекса EQ-5D как в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (среднее значение по МНК: 0,116), и в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: 0,115), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: 0,053; оба номинальных p <0,001).
- На 24 неделе наблюдали численно большее увеличение по сравнению с исходными показателями по визуальной аналоговой шкале состояния здоровья EQ-5D как в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (среднее значение по МНК: 18,089), так и в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W (среднее значение по МНК: 18,371), по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: 6,796; оба номинальных p <0,001).

Улучшение по составным показателям активности заболевания

- На 24 неделе доля субъектов, которые соответствовали критериям MDA, составила 18,8% и 25,0% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 6,1% в группе плацебо (номинальное p <0,001). На 24 неделе в обеих группах гуселькумаба также наблюдались более значительные улучшения в других составных показателях активности ПсА, включая PASDAS, индекс GRACE и индекс mCPDAI, по сравнению с группой плацебо (все номинальные p <0,001).

Эффективность и фармакокинетика

- Оказалось, что существует слабая взаимосвязь «экспозиция-ответ» для частоты ответа по ACR 50 на 24 неделе в зависимости от квартилей равновесной минимальной концентрации гуселькумаба на 20-й неделе, в то время как для скорости ответа по ACR 20 на 24 неделе устойчивой взаимосвязи «экспозиция-реакция» не наблюдалось.

- Не наблюдали очевидно взаимосвязи «экспозиция-ответ» для средних изменений относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 20 или 24 неделе по квартилям равновесной минимальной концентрации гуселькумаба на 20 неделе.
- Не наблюдали очевидной взаимосвязи между воздействием и ответом в ответе по IGA на 24 неделе по квартилям равновесной минимальной концентрации гуселькумаба на 20-й неделе у субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование.

Эффективность и антитела к гуселькумабу

- Присутствие антител к гуселькумабу не препятствовало ответам по ACR у субъектов, которые были положительными по антителам к гуселькумабу на 24 неделе. Однако небольшое количество субъектов, которые были положительными по антителам к гуселькумабу (n = 10), не позволяет сделать окончательный вывод о влиянии антител к гуселькумабу на клиническую эффективность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНИВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

Нежелательные явления

Общая сводка НЯ, зарегистрированных на 24 неделе, представлена в **Таблице 24**. Среднее количество введений исследуемого агента было постоянным во всех группах лечения.

Таблица 24. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям на 24 неделе; Выборка для анализа безопасности (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб		
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Популяция анализа: Выборка для анализа безопасности	246	248	245	493
Ср. продолжительность последующего наблюдения (нед.)	24,0	23,9	23,8	23,9
Среднее число введений исследуемого агента	5,9	5,9	5,9	5,9
Среднее число введений плацебо	5,9	2,0	0,0	1,0
Среднее число введений гуселькумаба	0,0	3,9	5,9	4,9
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями	100 (40,7 %)	114 (46,0 %)	113 (46,1 %)	227 (46,0 %)
Субъекты с 1 или более серьезными нежелательными явлениями	7 (2,8 %)	3 (1,2 %)	8 (3,3 %)	11 (2,2 %)
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями, приведшими к прекращению применения исследуемого агента	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	6 (2,4 %)	8 (1,6 %)

Таблица 24. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям на 24 неделе; Выборка для анализа безопасности (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб		
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями сильной интенсивности	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)	3 (0,6 %)
Субъекты с 1 или более инфекциями:	45 (18,3 %)	40 (16,1 %)	49 (20,0 %)	89 (18,1 %)
Субъекты с 1 или более серьезными инфекциями	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)	4 (0,8 %)
Субъекты с 1 или более реакциями в месте инъекции	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)	3 (1,2 %)	6 (1,2 %)
Субъекты с 1 или более злокачественными новообразованиями	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Субъекты с 1 или более оппортунистическими инфекциями	0	0	0	0
Субъекты с 1 или более явлениями, ведущими к смерти	0	0	0	0

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Нежелательные явления кодируются с помощью MedDRA версии 21.1

[TSFAE01.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE01.SAS]
15MAY2019, 16:37

Доля субъектов, испытывающих 1 или более НЯ на 24 неделе, была немного выше в группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо: 46,1 % в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 46,0 % в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и 40,7 % в группе плацебо (Приложение TSFAE02).

Наиболее частым СОК из зарегистрированных НЯ были инфекции и инвазии, и общая частота явлений в этом СОК была сопоставима в группах лечения (17,6% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 15,7% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 17,1% в группе плацебо). Вторым по частоте СОК были лабораторные и инструментальные данные, среди которых НЯ чаще встречались в группах лечения гуселькумабом, чем в группе плацебо (14,3% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 14,5% в 100 мг гуселькумаба Q8W и 7,7% в группе плацебо).

Наиболее распространенные РТ с частотой ≥5% в любой группе лечения, за исключением серьезных НЯ, на 24 неделе представлены в **таблице 25**. Наиболее распространенные РТ представляли собой повышение уровня АЛТ (10,2% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 6,0% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 4,5% в группе плацебо) с последующим повышением АСТ (4,5% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 5,6% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 2,4% в группе плацебо). О НЯ в виде повышенного уровня АЛТ чаще сообщалось в группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо

и чаще в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W. Наиболее распространенные PT с частотой ≥ 1 % в любой группе лечения на 24 неделе представлены в Приложении TSFAE10.

Таблица 25. Количество субъектов с нежелательными явлениями, возникшими в результате лечения (исключая серьезные нежелательные явления), с частотой по меньшей мере 5% в любой группе лечения на 24 неделе по системно-органному классу и предпочтительному термину согласно MedDRA; Выборка для анализа безопасности (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб		
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Популяция анализа: Выборка для анализа безопасности	246	248	245	493
Ср. продолжительность последующего наблюдения (нед.)	24,0	23,9	23,8	23,9
Среднее число введений исследуемого агента	5,9	5,9	5,9	5,9
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями (за исключением серьезных нежелательных явлений)	99 (40,2 %)	113 (45,6 %)	109 (44,5 %)	222 (45,0 %)
Система MedDRA – системно-органный класс / предпочтительный термин				
Лабораторные исследования	19 (7,7 %)	36 (14,5 %)	35 (14,3 %)	71 (14,4 %)
Повышение аланинаминотрансферазы	11 (4,5 %)	15 (6,0 %)	25 (10,2 %)	40 (8,1 %)
Повышение аспартатаминотрансферазы	6 (2,4 %)	14 (5,6 %)	11 (4,5 %)	25 (5,1 %)

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Нежелательные явления кодируются с помощью MedDRA версии 21.1

[TSFAE11.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE11.SAS] 01APR2019, 15:46

Нежелательные явления на 24 неделе по возрастной группе на момент включения в исследование

Обобщенная информация о количестве субъектов с 1 или более нежелательными явлениями (НЯ) на 24 неделе по возрастной группе на момент включения в исследование представлена в приложении TSFAE02A. Возраст разделяли на следующие группы: <45 лет (n=340), от ≥45 до <65 лет (n=366), ≥65 лет (n=33), и ≥75 лет (n=1).

Доля субъектов, сообщающих о НЯ в группах лечения гуселькумабом, была выше в возрастной группе <45 лет и схожей в возрастной группе от ≥45 до <65 лет по сравнению с группой плацебо. В возрастной группе ≥65 лет доля субъектов, сообщающих о НЯ, была

выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и плацебо; однако количество субъектов в этой возрастной группе было невелико:

- <45 лет (n=340): 47,2%, 47,7% и 33,7% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W, 100 мг гуселькумаба Q8W и плацебо, соответственно.
- от ≥45 до <65 лет (n=366): 44,4 %, 45,9 % и 46,6 % в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и группе плацебо соответственно.
- ≥ 65 лет (n=33): 54,5 %, 27,3 % и 36,4 % в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и группе плацебо соответственно.

Нежелательные явления на 24 неделе по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП

Обобщенная информация о количестве субъектов с 1 или более нежелательными явлениями (НЯ) на 24 неделе по применению небиологических БМАРП на момент включения в исследование представлена в приложении TSFAE02B. Субъекты были разделены на следующие группы: нет (n = 227), MTX (n = 443), любые БМАРП, не относящиеся к MTX (n = 69), SSZ (n = 31), HCQ (n = 3), LEF (n = 35) и любые БМАРП (n = 512).

Доля субъектов с НЯ, зарегистрированными на 24 неделе, была немного выше в группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо для каждой подгруппы. В целом, доля субъектов, сообщающих о НЯ, была выше в подгруппах метотрексата и любых БМАРП по сравнению с исходной подгруппой:

- Отсутствует (n=227): 46,7 %, 34,6 % и 29,7 % в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и группе плацебо соответственно.
- Метотрексат (n=443): 46,6 %, 52,5 % и 45,5 % в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и группе плацебо соответственно.
- любые БМАРП (n=512): 45,9%, 51,2%, 45,3% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W, 100 мг гуселькумаба Q8W и плацебо, соответственно.

Количество субъектов в остальных подгруппах было очень небольшим. Профили НЯ у этих субъектов в целом соответствовали общей популяции, и у этих субъектов не было выявлено определенного паттерна.

В соответствии с общей популяцией, наиболее частым СОК из зарегистрированных НЯ были инфекции и инвазии во всех подгруппах, за исключением подгруппы, для которой не использовались небиологические БМАРП, для которой исследования проводились наиболее часто.

Нежелательные явления большой интенсивности

Доля субъектов, сообщающих об 1 или более НЯ высокой интенсивности, была низкой: 0,8 % в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 0,4 % в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и 0,8 % в группе плацебо (Приложение TSFAE05). Все явления были единичными по частоте.

Обоснованно связанные нежелательные явления

Нежелательные явления на 24-й неделе, которые считались обоснованно связанными с введением исследуемого агента исследователем, представлены в Приложении TSFAE06. На 24 неделе процентное соотношение субъектов, у которых наблюдалось хотя бы 1 обоснованно связанное НЯ, было одинаковым во всех группах лечения (16,3% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 16,9% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 14,2% в группе плацебо).

Летальный исход

В этом исследовании на 24 неделе не сообщалось о смертельных исходах.

Серьезные нежелательные явления

Доля субъектов, которые испытали 1 или более СНЯ на 24 неделе, составляла 3,3% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 1,2% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 2,8% в группе плацебо (**Таблица 26**). Все явления были единичными по частоте, и не было выявлено определенного паттерна СНЯ.

Таблица 26. Количество субъектов с 1 или более возникшими в ходе лечения серьезными нежелательными явлениями на 24 неделе по системно-органному классу и предпочтительному термину MedDRA; Выборка для анализа безопасности (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб		
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Популяция анализа: Выборка для анализа безопасности	246	248	245	493
Ср. продолжительность последующего наблюдения (нед.)	24,0	23,9	23,8	23,9
Среднее число введений исследуемого агента	5,9	5,9	5,9	5,9
Субъекты с 1 или более серьезными нежелательными явлениями	7 (2,8 %)	3 (1,2 %)	8 (3,3 %)	11 (2,2 %)
Система MedDRA – системно- органный класс / предпочтительный термин				
Инфекции и инвазии	0	0	3 (1,2 %)	3 (0,6 %)
Острый гепатит В	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Оофорит	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Гриппозная пневмония	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Травмы, отравления и процедурные осложнения	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)	3 (0,6 %)
Перелом лодыжки	0	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Перелом бедренной кости	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Перелом нижней конечности	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Отравление металлом	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Постпроцедурный свищ	1 (0,4 %)	0	0	0
Заболевания сердца	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Коронарная недостаточность	0	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Нестабильная стенокардия	1 (0,4 %)	0	0	0
Общие заболевания и реакции в месте введения	0	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Пирексия	0	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Заболевания скелетно-мышечной и соединительнотканной систем	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Остеоартрит	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Заболевания нервной системы	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Ишемический инсульт	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Заболевания кровеносных сосудов	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Синюшность пальца	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	1 (0,4 %)	0	0	0
Воспалительное заболевание кишечника	1 (0,4 %)	0	0	0
Заболевания печени и желчевыводящих путей	1 (0,4 %)	0	0	0
Лекарственное повреждение печени	1 (0,4 %)	0	0	0
Расстройство метаболизма и питания	1 (0,4 %)	0	0	0
Ожирение	1 (0,4 %)	0	0	0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)	1 (0,4 %)	0	0	0
Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома	1 (0,4 %)	0	0	0

Таблица 26. Количество субъектов с 1 или более возникшими в ходе лечения серьезными нежелательными явлениями на 24 неделе по системно-органному классу и предпочтительному термину MedDRA; Выборка для анализа безопасности (исследование CNTO1959PSA3002)

		Гуселькумаб		
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	1 (0,4 %)	0	0	0
Тубулоинтерстициальный нефрит	1 (0,4 %)	0	0	0

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Нежелательные явления кодируются с помощью MedDRA версии 21.1

[TSFAE03.RTF] [CNTO1959\PSA3002\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE03.SAS]
01APR2019, 15:44

Серьезные нежелательные явления на 24 неделе в зависимости от возрастной группы на момент включения в исследование

На момент включения в исследование не было конкретной модели ассоциации между СНЯ и возрастом.

- <45 лет (n=340): 4,6%, 0 и 1,0% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W, 100 мг гуселькумаба Q8W и плацебо, соответственно.
- от ≥45 до <65 лет (n=366): 2,4 %, 2,8 % и 4,6 % в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и группе плацебо соответственно.
- ≥ 65 лет (n=33): О явлениях не сообщалось.

Серьезные нежелательные явления на 24 неделе по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП

Доли субъектов со СНЯ в целом были сопоставимы в группах лечения для каждой подгруппы, в которой были зарегистрированы СНЯ.

- Отсутствует (n=227): 4,0 %, 0 и 2,7 % в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и группе плацебо соответственно.
- Метотрексат (n=443): 3,4 %, 2,1 % и 3,2 % в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и группе плацебо соответственно.
- любые БМАРП (n=512): 2,9 %, 1,8 % и 2,9 % в группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, и группе плацебо соответственно.

В остальных подгруппах не было отмечено СНЯ.

Обоснованно связанные серьезные нежелательные явления

На 24 неделе доля субъектов, у которых наблюдалось хотя бы 1 обоснованно связанное СНЯ, была низкой (0,4% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 0,4% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 1,2% в группе плацебо).

Пример 2. Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Фазы 3 для оценки эффективности и безопасности подкожного введения гуселькумаба субъектам с активным псориатическим артритом, включая тех, которых ранее лечили биологическим агентом(-ами) против TNFα (CNTO1959PSA3001)

Исследование (CNTO1959PSA3001) представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование гуселькумаба в 3-х группах Фазы 3 у субъектов с активным ПсА, которые имели недостаточный ответ на стандартные виды терапии (например, небиологические БМАРП, апремиласт, или НПВП). Кроме того, субъекты (приблизительно 30%) могли ранее лечиться максимум 2 агентами против TNFα. Исследование состояло из фазы скрининга продолжительностью до 6 недель, фазы лечения в слепом режиме продолжительностью приблизительно 1 год (т. е. 52 недели), включая плацебо-контролируемый период с 0 по 24 неделю и фазу активного лечения с 24 по 52 неделю, и фазы последующего наблюдения для оценки безопасности в течение 8 недель после 52 недели. В исследование было включено около 360 субъектов. Исследование проводилось для оценки клинической эффективности, безопасности и фармакокинетики (ФК) гуселькумаба у субъектов с активным псориатическим артритом (ПсА). Вторичные цели заключались в оценке следующего для лечения гуселькумабом:

- Эффективность лечения псориатических поражений кожи
- Улучшение физического функционирования

СПОСОБЫ

Обзор дизайна исследования

Схематическое изображение дизайна исследования представлено на **Фиг. 10**.

На 0-й неделе примерно 360 субъектов, которые удовлетворяли всем критериям включения и невключения, должны были быть случайным образом распределены в 1 из следующих 3 групп лечения в соотношении 1: 1: 1 с использованием рандомизации с

перестановкой блоков, стратифицированной по применению на момент включения применению небиологического БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию агентов против TNFα (да, нет):

- Группа I (n=120): 100 мкг гуселькумаба п/к один раз каждые 4 недели (Q4W) с 0 по 48 неделю.
- Группа II (n=120): 100 мг гуселькумаба п/к на 0 и 4 недели, затем каждые 8 недель (12, 20, 28, 36 и 44 недели) и инъекции плацебо во время других визитов (8, 16, 24, 32, 40 и 48 недели) для сохранения ослепления.
- Группа III (n=120): Плацебо п/к каждые 4 недели с 0 по 20 неделю и на 24 неделе переходили на прием 100 мг гуселькумаба Q4W вплоть до 48 недели.

На 16 неделе все субъекты в группах I, II, и III с улучшением <5% по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных и опухших суставов считались соответствующими критериям досрочного перехода (EE). Эти субъекты оставались на режиме дозирования, на который они были рандомизированы на 0 неделе, но им было разрешено вводить или увеличивать дозу одного из разрешенных сопутствующих лекарственных препаратов до максимально допустимой дозы, как указано в протоколе, при этом титрование до стабильной дозы доложно быть завершено к визиту на 24-й неделе.

Оценка эффективности включала оценки суставов (подсчет опухших и болезненных суставов), оценку боли пациентом, общую оценку активности болезни пациентом (артрит и псориаз), общую оценку активности болезни пациентом (артрит), общую оценку активности болезни врачом, опросник оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI), С-реактивный белок (СРБ), оценку пациентом активности кожного заболевания, площадь поверхности тела (BSA), пораженной псориазом, индексу площади и тяжести псориатических поражений (PASI), общую оценку псориаза исследователем (IGA), балльную оценку дактилита, оценку энтезита на основе критериев Лидского индекса энтезопатий (LEI) и критериев Консорциума исследований спондилоартрита Канады (SPARCC), Батского показателя активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI; для субъектов с первичным подтипом ПсА в форме спондилита с периферическим артритом), ответ по шкале Американской коллегии ревматологов (ACR), минимальную активность болезни (MDA) и очень низкую активность заболевания (VLDA), комплексную оценку (GRACE)

при псориатическом артрите (PASDAS), совокупный индекс Группы по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) (GRACE), индекс активности болезни 28 (DAS28) с использованием СРБ, индекс активности псориатического артрита (DAPSA), и критерии эффективности лечения псориатического артрита (PsARC), краткий опросник по оценке состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36), шкалу функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT) — подшкалу утомляемости, информационную систему-29 для измерения оценок результатов, полученных от пациентов.

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 неделя) и раннее выявление туберкулеза (ТВ).

Образцы для анализа фармакодинамических биомаркеров были собраны у всех субъектов.

Исследуемая популяция

Целевая группа состояла из взрослых мужчин или женщин с активным ПсА, у которых был недостаточный ответ на стандартные виды терапии (например, небиологические БМАРП, апремиласт или НПВП). Кроме того, примерно 30% исследуемой популяции, возможно, ранее подвергались воздействию до 2 агентов против TNFα.

Чтобы иметь право на участие в этом исследовании, субъекты должны быть не моложе 18 лет на момент получения информированного согласия, иметь диагноз ПсА в течение по меньшей мере 6 месяцев до первого введения исследуемого агента и должны соответствовать критериям классификации псориатического артрита (CASPAR)42 при скрининге. Субъекты должны иметь активный ПсА, что определяется по ≥ 3 болезненных и ≥ 3 опухших суставов как при скрининге, так и на момент включения в исследование, и СРБ ≥ 0,3 мг/дл при скрининге. Субъекты должны иметь задокументированные доказательства недостаточного ответа или свидетельства непереносимости стандартных видов терапии ПсА, включая терапию небиологическим БМАРП (≥3 месяцев), апремиластом (≥4 месяцев) и/или НПВП (≥4 недель) до первого введения исследуемого

агента. Допускались субъекты, ранее подвергавшиеся воздействию до 2 агентов против TNFα, но не более 30% исследуемой популяции.

Субъекты должны были иметь по крайней мере 1 из субпопуляций ПсА: поражение дистальных межфаланговых суставов (ДИП), полиартикулярный артрит без ревматоидных узелков, мутилирующий артрит, асимметричный периферический артрит или спондилит с периферическим артритом. Кроме того, у субъектов должен быть активный бляшечный псориаз по меньшей мере с 1 псориатической бляшкой в диаметром ≥2 см или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденный анамнез бляшечного псориаза.

Субъектам разрешалось продолжать получать стабильные дозы небиологических БМАРП (ограниченные метотрексатом [≤25 мг/неделя], SSZ [≤3 г/день], HCQ [≤400 мг/день] или LEF [≤20 мг/день]), пероральный кортикостероид в низких дозах (≤10 мг преднизона в день или эквивалент) или НПВП и других анальгетиков во время исследования. Если субъекты не принимали эти лекарственные препараты на момент включения в исследование, эти лекарственные препараты должны быть прекращены ≥4 недель (для MTX, SSZ или HCQ), ≥12 недель (LEF) или ≥2 недель (для НПВП и других анальгетиков или пероральный кортикостероид) перед первым введением исследуемого агента. Кроме того, субъекты должны были соответствовать критериям в отношении результатов лабораторных анализов, анамнеза ТВ и результатов анализов, соглашаться использовать адекватные меры по регулированию рождаемости, избегать длительного пребывания на солнце и избегать использования вертикальных соляриев или других источников ультрафиолетового света во время исследования.

Доза и способ введения

Все исследуемые агенты (гуселькумаб и плацебо) вводили подкожно. На основании анализа клинической эффективности, безопасности гуселькумаба, данных ФК и анализа с моделированием зависимостей «экспозиция-ответ» с использованием данных исследования фазы 2 (CNTO1959PSA2001) у субъектов с ПсА, для оценки в программе Фазы 3 для лечения ПсА гуселькумабом были выбраны 2 режима дозирования, а соответствующие критериям субъекты были случайным образом распределены для получения 1 из следующих 3 средств лечения на 0 неделе:

- Гуселькумаб по 100 мг Q4W: Субъекты получали 100 мг гуселькумаба Q4W с 0 недели по 48 неделю.

- Гуселькумаб по 100 мг на 0 и 4 неделях, затем Q8W (в дальнейшем именуется группой 100 мг гуселькумаба Q8W): Субъекты получали подкожно 100 мг гуселькумаба на 0 и 4 неделе, затем Q8W (на 12, 20, 28, 36, 44 неделе) и инъекции плацебо во время других визитов (8, 16, 24, 32, 40, 48 недели) для сохранения ослепления.
- Плацебо: Субъекты получали п/к плацебо Q4W с 0-й по 20-ю неделю и на 24 недели переходили на прием 100 мг гуселькумаба Q4W с 24-й по 48-ю неделю.

Обоснование режима дозирования 100 мг гуселькумаба на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 8 недель

- Этот режим дозирования оценивали в исследовании ПсА Фазы 2 (CNTO1959PSA2001) и в 3 глобальных исследованиях Фазы 3 при псориазе. В исследовании CNTO1959PSA2001 наблюдалась высокая эффективность и клинически значимое улучшение при этом режиме дозирования во всех важных шкалах ПсА, включая связанные с суставами признаки и симптомы, физическое функционирование, псориаз, энтезит, дактилит и качество жизни у пациентов с активным ПсА и ≥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.
- Дополнительная доза была включена на 4-й неделе, чтобы гарантировать, что минимальные уровни гуселькумаба не упадут ниже уровней, полученных при равновесных уровнях. Эта дополнительная доза на 4-й неделе приводит к несколько более высоким Cmax и Ctrough в первые 12 недель, чем в стабильном состоянии (~ 21% и ~ 18%, соответственно), и может привести к более быстрому началу ответа. Однако не ожидается, что этот режим дозирования приведет к существенно более высоким уровням эффективности на 24-й неделе, чем можно было бы достичь при дозировании Q8W во время поддерживающей терапии, то есть с 24-й недели и далее.
- Безопасность этого режима дозирования 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.

Обоснование режима дозирования 100 мг гуселькумаба каждые 4 недели

- Был включен режим дозирования 100 мг Q4W, чтобы определить, позволит ли более частое дозирование достичь более высокой эффективности при ПсА.

- Анализ моделирования, основанный на данных CNTO1959PSA2001, продемонстрировал, что режим более высокого или более частого дозирования может обеспечить лучшую эффективность при ПсА.
- Пациенты, у которых был недостаточный ответ на анти-TNFα или другие биологические препараты, которые труднее поддаются лечению, и им может помочь более высокая доза.25
- Ожидалось, что лечение с использованием режима дозирования 100 мг Q4W приведет к приемлемой безопасности на основе анализа экспозиции и безопасности в программе исследований Фазы 3 при псориазе.
- Было показано, что гуселькумаб имеет приемлемый профиль безопасности для нескольких популяций пациентов, в том числе при более высоких дозах, которые изучались в исследовании Фазы 2 при РА (200 мг Q8W).

В целом ожидалось, что 2 режима дозирования гуселькумаба (100 мг Q4W и 100 мг Q8W), выбранные для этого исследования, обеспечат адекватную оценку оптимального профиля польза/риск гуселькумаба при ПсА.

Исследуемый агент вводился в исследовательском центре медицинским работником (HCP) на 0 неделе и 4 неделе. Начиная с 8 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.

На 24 неделе введение исследуемого агента в исследовательском центре должно было происходить ± 4 дня от запланированного дня введения исследуемого агента. Интервал между введениями исследуемых агентов должен был составлять по меньшей мере 14 дней.

Оценка эффективности — конечные показатели

Основной конечный показатель

Первичным конечным показателем была доля субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 24 неделе.

Главные вторичные конечные показатели

1. Доля субъектов с ответом по IGA псориаза (т. е. с оценкой IGA псориаза 0 [без проявлений] или 1 [минимальный] и снижением на ≥2 балла от исходного уровня) на

24 неделе среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения исследование.

2. Изменение относительно исходного балла по шкале HAQDI на 24 неделе.

3. Изменение по сравнению с исходным показателем SF-36 по физическому компоненту здоровья на 24 неделе.

4. Изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 24 неделе.

5. Доля субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 16 неделе.

6. Доля субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 24 неделе.

7. Доля субъектов, достигших ответа по ACR 70 на 24 неделе.

8. Доля субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 16 неделе.

9. Доля субъектов с разрешением энтезита на 24 неделе среди субъектов с энтезитом на момент включения в исследование.

10. Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий (на основе LEI) на 24 неделе среди субъектов с энтезитом на момент включения в исследование.

11. Доля субъектов с разрешением дактилита на 24 неделе среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование.

12. Изменение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24-й неделе среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование.

13. Изменение по сравнению с исходным показателем SF-36 по психологическому компоненту на 24 неделе.

Другие вторичные конечные показатели

Конечные показатели, относящиеся к уменьшению признаков и симптомов и физической функции

1. Доля субъектов, которые достигли ответа по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 к визиту на 24 неделе.

2. Компоненты ACR к визиту на 24 неделе.

3. Процентное изменение в компонентах ACR относительно исходного показателя к визиту на 24 неделе.

4. Изменение относительно исходного балла по шкале HAQ-DI к визиту на 24 неделе.

5. Доля субъектов, у которых достигнуто клинически значимое улучшение (улучшение на ≥0,35 балла по сравнению с исходным уровнем) по шкале HAQ-DI к визиту

на 24 неделе, среди субъектов с баллом по шкале HAQ-DI ≥0,35 на момент включения в исследование.

6. Доля субъектов, которые достигли ответа по DAS28 (СРБ) к визиту на 24 неделе.

7. Доля субъектов, которые достигли ремиссии по DAS28 (СРБ) к визиту на 24 неделе.

8. Изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) к визиту на 24 неделе.

9. Доля субъектов, которые достигли ответа, основанного на модифицированном PsARC, к визиту на 24 неделе.

10. Доля субъектов с разрешением энтезита на 24 недели среди субъектов с энтезитом на момент включения в исследование.

11. Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий к визиту на 24 неделе среди субъектов с энтезитом на момент включения в исследование.

12. Доля субъектов с разрешением дактилита на 24 неделе среди с дактилитом на момент включения в исследование.

13. Изменение относительно исходной балльной оценки дактилита к визиту на 24 неделе среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование.

14. Изменение относительно исходного балла по индексу PASDAS к визиту на 24 неделе.

15. Изменение относительно исходного балла по индексу GRACE к визиту на 24 неделе.

16. Изменение относительно исходного балла по индексу DAPSA к визиту на 24 неделе.

17. Доля субъектов, достигших MDA, к визиту на 24 неделе.

18. Доли субъектов, которые достигли ≥20%, ≥50%, ≥70% и ≥90% улучшения по сравнению с исходным уровнем по показателю BASDAI к визиту на 24 неделе, среди субъектов со спондилитом и поражением периферических суставов в качестве первичного артритического проявления ПсА и показателем BASDAI >0 на момент включения в исследование.

19. Изменение относительно исходного показателя BASDAI к визиту на 24 неделе среди субъектов со спондилитом и проявлениями периферического артрита для ПСА и BASDAI> 0 на момент включения в исследование.

20. Доля субъектов с низкой или очень низкой активностью заболевания на основе PASDAS к визиту на 24 неделе.

21. Доля субъектов с низкой или очень низкой активностью заболевания на основе индекса GRACE к визиту на 24 неделе.

22. Доля субъектов с низкой или очень низкой активностью заболевания на основе DAPSA к визиту на 24 неделе.

23. Доля субъектов с очень низкой активностью заболевания к визиту на 24 неделе.

Конечные показатели, связанные с кожным заболеванием

1. Доля субъектов, достигших ≥75%, ≥90% и 100% улучшения относительно исходного уровня по индексу PASI к визиту на 24 неделе, среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

2. Доля субъектов, которые достигли ответа как по индексу PASI 75, так и по ACR 20 к визиту на 24 неделе, среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

3. Доля субъектов, которые достигли ответа как по индексу PASI 75, так и по модифицированному PsARC к визиту на 24 неделе, среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и оценкой по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

4. Доля субъектов с баллом по IGA 0 (без проявлений) к визиту на 24 неделе среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и оценкой по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

5. Изменение относительно исходного уровня по индексу PASI к визиту на 24 неделе среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование.

Конечные показатели, связанные с качеством жизни, обусловленным состоянием здоровья

1. Изменение относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья к визиту на 24 неделе.

2. Изменение относительно исходного показателя SF-36 по психологическому компоненту к визиту на 24 неделе.

3. Изменение исходных показателей по подшкалам SF-36 к визиту на 24 неделе.

4. Доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥5 баллов по сравнению с исходным показателем SF-36 по психологическому компоненту к визиту на 24 неделе.

5. Доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥5 баллов по сравнению с исходным уровнем в оценке SF 36 по физическому компоненту к визиту на 24 неделе.

6. Изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале FACIT по показателю утомляемости к визиту на 24 неделе.

7. Доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥4 балла относительно исходного показателя по шкале FACIT по показателю утомляемости к визиту на 24 неделе.

8. Изменение относительно исходных баллов по PROMIS-29 к визиту на 24 неделе.

9. Изменение относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе в зависимости от ответа по ACR 20 (первичный конечный показатель) на 24 неделе.

10. Доля субъектов, достигших ≥ 4-балльного улучшения относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе по ответу ACR 20 (первичный конечный показатель) на 24 неделе.

11. Доля субъектов, которые достигли улучшения ≥ 3 баллов в оценке домена PROMIS–29 к моменту визита на 24 неделе.

12. Доля субъектов, которые достигли улучшения ≥ 5 баллов в оценке домена PROMIS-29 к визиту на 24 неделе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОГЕНОМНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, А ТАКЖЕ ИММУНОГЕННОСТЬ

Всего 254 субъекта, которые получили по меньшей мере 1 дозу гуселькумаба и имели по меньшей мере 1 валидный образец, собранный после введения гуселькумаба, были включены в оценку ФК. Субъектов, получавших только плацебо, исключали из оценки ФК.

Концентрация гуселькумаба в сыворотке в зависимости от времени

Медиана и межквартильный диапазон минимальных концентраций гуселькумаба в сыворотке для группы лечения гуселькумабом на 24 неделе графически отображены на **Фиг. 11.**

После подкожного введения гуселькумаба минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке, как правило достигают равновесного состояния к 12 неделе для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и к 20 неделе для группы 100 мг гуселькумаба Q8W (**Фиг. 11**). В группе 100 мг гуселькумаба Q4W, медианная равновесная минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке крови составляла 3,90 мкг/мл на 12 неделе и сохранялась до 24 недели (4,34 мкг/мл). В группе 100 мг гуселькумаба Q8W средняя равновесная минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке крови составляла 0,95 мкг/мл на 20 неделе. Медианные равновесные минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке крови в группе 100 мг гуселькумаба Q4W были примерно в 4–5 раза выше по сравнению с таковыми в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (**Фиг. 11**).

В группе 100 мг гуселькумаба Q4W медианные равновесные минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке крови на 12 неделе у субъектов, которые соответствовали или не соответствовали критериям ЕЕ, составляли 1,41 и 3,99 мкг/мл, соответственно. В группе 100 мг гуселькумаба Q8W медианные равновесные минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке крови на 20 неделе у субъектов, которые соответствовали или не соответствовали критериям ЕЕ, составляли 0,89 и 0,96 мкг/мл, соответственно. Медианные равновесные минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке крови оказалась ниже у субъектов, которые соответствовали критериям ЕЕ. Однако следует отметить, что количество субъектов, которые соответствовали критериям ЕЕ, было низким для каждой группы лечения ($n \leq 4$).

Доля субъектов с антителами к гуселькумабу

Всего 254 субъекта, которые получили по меньшей мере 1 дозу гуселькумаба и имели соответствующие образцы для обнаружения антител к гуселькумабу, были включены в оценку антител к гуселькумабу.

Общая частота образования антител к гуселькумабу до 24 недели была низкой (2,0%, 5/254) у субъектов с ПсА (**Таблица 27**). В группе 100 мг гуселькумаба Q4W доля субъектов с антителами к гуселькумабу до 24 недели составила 3,1% (4/128). В группе 100 мг гуселькумаба Q8W доля субъектов с антителами к гуселькумабу до 24 недели составила 0,8% (1/126). Самый высокий наблюдаемый титр антител к гуселькумабу составлял 1 : 5120 в группе, получавшей 100 мг Q4W.

Из 5 субъектов с положительным статусом в отношении антител к гуселькумабу, 1 (20 %) субъект в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q4W, имел нАт к гуселькумабу (приложение TIR02).

Доля субъектов с антителами к гуселькумабу с метотрексатом или без него на момент включения в исследование составляла 1,4 % (2/139) и 2,6 % (3/115) соответственно (приложение TIR03). Доля субъектов с антителами к гуселькумабу с применением БМАРП или без него на момент включения в исследование составляла 1,2 % (2/164) и 3,3 % (3/90) соответственно (приложение TIR04). В целом, доля субъектов с антителами к гуселькумабу на 24 неделе оказалась ниже у субъектов с одновременным приемом метотрексата или БМАРП по сравнению с субъектами без одновременного приема метотрексата или БМАРП. Однако следует отметить, что количество субъектов с наличием антител к гуселькумабу было небольшим, а доля субъектов с антителами к гуселькумабу была низкой, независимо от сопутствующего приема метотрексата или БМАРП.

Кроме того, предшествующее применение анти-TNFα не оказало очевидного влияния на частоту появления антител к гуселькумабу. Частота появления антител к гуселькумабу с предварительным применением анти-TNFα или без него составляла 2,5 % (2/79) и 1,7 % (3/175) соответственно (приложение TIR05).

Перечень субъектов, которые были положительными в отношении антител к гуселькумабу на 24-й неделе, представлен в приложении LIR01. Перечень статусов антител к гуселькумабу на 24-й неделе у субъектов, которые прекратили прием исследуемого агента на ранних стадиях и имели соответствующий образец во время визита для последующего наблюдения для оценки безопасности, представлен в приложении LIR02.

Таблица 27. Сводная информация о статусе антител к гуселькумабу на 24 неделе; Выборка для анализа иммуногенности (исследование CNTO1959PSA3001)

	Гуселькумаб		Объединенные данные
	100 мг Q8W	100 мг Q4W	
Популяция анализа: Выборка для анализа иммуногенности	126	128	254
Субъекты с соответствующими образцами[a]	126	128	254
Субъекты, положительные по антителам к гуселькумабу[b,c]	1 (0,8 %)	4 (3,1 %)	5 (2,0 %)
Пиковые титры			
1:40).	0	1	1
1 : 80	1	0	1
1 : 160	0	2	2
1 : 5120	0	1	1

Таблица 27. Сводная информация о статусе антител к гуселькумабу на 24 неделе; Выборка для анализа иммуногенности (исследование CNTO1959PSA3001)

	Гуселькумаб		
	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Субъекты, отрицательные по антителам к гуселькумабу[b,d]	125 (99,2 %)	124 (96,9 %)	249 (98,0 %)

[a]У субъектов с подходящими образцами был 1 или более пригодных для анализа образцов, полученных после первого введения гуселькумаба.
[b] Знаменатель представляет собой субъектов с пригодными для анализа образцами.
[c] включает всех субъектов, у которых был хотя бы 1 положительный образец в любое время после включения в исследование до 24 недели.
[d] включает всех субъектов с отрицательными образцами в любой момент времени до 24 недели и исключает субъектов, которые были положительными в любой момент времени до 24 недели.

[TIR01.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TIR01.SAS] 21MAY2019, 12:30

Антитела к гуселькумабу и фармакокинетика

Концентрации гуселькумаба в сыворотке у субъектов, получавших гуселькумаб, обобщают по группам лечения и статусу антител к гуселькумабу на 24 неделе (Приложение TPKIR01). Медиана и межквартильный диапазон концентраций гуселькумаба в сыворотке крови до 24 недели по статусу в отношении антител к гуселькумабу на 24 неделе представлены в виде графика на **Фиг. 12**. Индивидуальные концентрации гуселькумаба в сыворотке на 24 неделе также указаны для субъектов, у которых были антитела к гуселькумабу.

В группе 100 мг гуселькумаба Q4W медианные концентрации гуселькумаба в сыворотке оказались ниже у 4 субъектов с положительным статусом в отношении антител к гуселькумабу по сравнению с субъектами с отрицательным статусом в отношении антител к гуселькумабу. В группе 100 мг гуселькумаба Q8W только у 1 субъекта были положительными в отношении антител к гуселькумабу, и у этого субъекта были концентрации в сыворотке вплоть до 12 недели. Следует отметить, что количество субъектов, у которых обнаружены антитела к гуселькумабу, было очень небольшим (n = 5), что ограничивает окончательный вывод о влиянии иммуногенности на ФК гуселькумаба (**Фиг. 12**).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНИВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Анализ основных конечных показателей

Ответ по ACR 20 на 24 неделе

На 24 неделе значительно большая доля субъектов как в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (59,4%), так и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (52,0%) достигла ответа по ACR 20 по сравнению с субъектами в группе плацебо (22,2%) на основании как общепринятых (в не США), так и специфических для США процедур множественного тестирования (оба скорректированных p <0,001; **Таблица 28**)). Частота ответа по ACR 20 была немного выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W.

Таблица 28. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 24 неделе (первичный анализ) на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 20 на 24 неделе[a]	126	127	128
Субъекты с ответом ACR 20[b,h]	28 (22,2 %)	66 (52,0 %)	76 (59,4 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	126	127	128
Субъекты с ответом ACR 20[b,c,h]	28 (22,2 %)	66 (52,0 %)	76 (59,4 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		29,8 (18,6, 41,1)	37,1 (26,1, 48,2)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по ACR 20, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 24 недели.
[c] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на тесте СМН, стратифицированном по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему применению анти-TNFα агентов (да/нет).
[h] Ответ по ACR 20 определяется как улучшение на ≥ 20% от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и ≥ 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.

[TEFACR01.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR01.SAS]
09AUG2019, 10:11

Улучшения по сравнению с плацебо постоянно наблюдались для ответа по ACR 20 на 24 неделе во всех демографических подгруппах для обеих групп доз гуселькумаба. В большинстве подгрупп, определенных по полу, расе, возрасту, массе или ИМТ, и странам-

участницам нижняя граница 95% ДИ отношения шансов была выше 1, а нижняя граница 95% ДИ разницы в доле субъектов с ответом по ACR 20 была выше 0 для каждого лечения гуселькумабом по сравнению с плацебо в пользу гуселькумаба.

Улучшение по сравнению с плацебо постоянно наблюдалось для ответа по ACR 20 на 24 неделе в каждой из 2 групп доз гуселькумаба в большинстве подгрупп, определенных по предшествующему применению небиологических БМАРП или агента против TNFα, или применению на момент включения в исследование НПВП, пероральных кортикостероидов или небиологического БМАРП. В большинстве этих подгрупп нижняя граница 95% ДИ отношения шансов была выше 1, а нижняя граница 95% ДИ разницы в доле субъектов с ответом по ACR 20 была выше 0 для каждого лечения гуселькумабом по сравнению с плацебо в пользу гуселькумаба. Улучшение по сравнению с плацебо также наблюдалось у субъектов, которые ранее имели недостаточный ответ на небиологические БМАРП или агенты против TNFα.

Анализы главных вторичных конечных показателей эффективности

Главные вторичные конечные показатели контролируются в отношении множественности как в общепринятых (вне США), так и в специфических для США процедурах тестирования

Ответ по IGA псориаза на 24 неделе

На момент включения в исследование 89 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 82 субъекта в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 78 субъектов в группе плацебо имели ≥3% BSA с псориатическим поражением и балл по IGA ≥2 на момент включения в исследование. Среди этих субъектов значительно большая доля субъектов в обеих группах гуселькумаба достигла балла 0 (без проявления) или 1 (минимальный) по IGA и снижения на ≥2 балла относительно исходного уровня по IGA на 24-й неделе по сравнению с плацебо (как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p <0,001; **таблица 29**).

Таблица 29. Число субъектов, которые достигают общей оценки исследователем (IGA), равной 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижения на ≥ 2 балла относительно исходного уровня на 24 неделе на основании составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование	78	82	89
Субъекты, пригодные для оценки ответа IGA на 24 неделе[a]	78	81	89
Субъекты с ответом IGA[b,h]	12 (15,4 %)	47 (58,0 %)	67 (75,3 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	78	82	89
Субъекты с ответом IGA[b,c,h]	12 (15,4 %)	47 (57,3 %)	67 (75,3 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		42,0 (28,9, 55,1)	60,0 (48,3, 71,8)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по IGA, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 24 недели.
[C] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на тесте СМН, стратифицированном по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему применению анти-TNFα агентов (да/нет). [h] В документах IGA оценка исследователем степени псориаза пациента и поражений проводится по 5-балльной шкале по таким параметрам, как индурация, эритема и шелушение: 0 (нет никаких признаков), 1 (минимальное), 2 (легкое), 3 (умеренное) и 4 (тяжелое). Оценка IGA при псориазе основана на средних баллах индурации, эритемы и шелушения. Ответ IGA определяют как балл по IGA, равный 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижение на ≥ 2 балла относительно исходного уровня.

[TEFIGA01.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFIGA01.SAS]
11APR2019, 21:35

Изменение относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе

Физическое функционирование оценивали с помощью HAQ-DI. На 24-й неделе наблюдалось значительно большее снижение по сравнению с исходным баллом по шкале HAQ-DI в обеих группах гуселькумаба по сравнению с плацебо на основе составной оценки (как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p <0,001; **таблица 30.**

Таблица 30. Сводная информация об изменении относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Изменение относительно исходного балла по HAQ-DI[a,h]			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	126	127	128
Среднее (СО)	–0,0873 (0,48638)	–0,3248 (0,56371)	–0,3652 (0,45723)
Медиана	0,0000	–0,2500	–0,2500
Диапазон	(–1,625; 2,000)	(–1,875; 1,750)	(–1,750; 0,750)
Интервал IQ	(–0,3750; 0,1250)	(–0,7500; 0,0000)	(–0,6250; 0,0000)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)[a,c,h]			
N	126	127	128
Среднее (СО)[d]	–0,0873 (0,04333)	–0,3248 (0,05002)	–0,3652 (0,04041)
Модельные оценки среднего изменения[a,c,h]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[e]	–0,0743 (–0,1605, 0,0119)	–0,3225 (–0,4082, –0,2369)	–0,3968 (–0,4825, –0,3112)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–0,2483 (–0,3640, –0,1325)	–0,3226 (–0,4385, –0,2066)
p-значение[f]		< 0,001	< 0,001

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF) до 24 недели.
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR) и их вставляют путем множественной подстановки (MI).
[d] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляет собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и дисперсии между подстановками.
[e] Среднее значение по МНК для каждого набора данных MI рассчитывается на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое является средним значением по МНК, взятым по всем наборам данных MI.
[f] p-значения (номинальные) основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов. [h] Показатель HAQ представляет собой среднее значение вычисленных баллов по категориям (одевание, вставание, прием пищи, ходьба, гигиена, захват и повседневная жизнь). Более низкие оценки указывают на лучшее функционирование.

[TEFHAQ03.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFHAQ03.SAS]
09AUG2019, 10:13

Изменение по сравнению с исходным показателем SF-36 по физическому компоненту здоровья на 24 неделе

Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивали с помощью SF-36. На 24-й неделе наблюдалось значительно большее улучшение по сравнению с исходным показателем по SF-36 по физическому компоненту здоровья в обеих группах гуселькумаба по сравнению с плацебо на основе составной оценки (как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p <0,001; таблица 31).

Таблица 31. Сводная информация об изменении относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Изменение относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья[a,h]			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	126	127	127
Среднее (СО)	2,175 (6,6929)	6,213 (7,6629)	6,405 (7,7287)
Медиана	0,710	5,200	5,530
Диапазон	(–18,09; 25,49)	(–10,07; 30,21)	(–15,02; 32,83)
Интервал IQ	(–1,780; 5,610)	(0,830; 10,280)	(1,040; 11,520)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)[a,c,h]			
N	126	127	128
Среднее (СО)[d]	2,175 (0,5962)	6,213 (0,6800)	6,419 (0,6826)
Модельные оценки среднего изменения[a,c,h]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[e]	1,96 (0,69, 3,24)	6,10 (4,83, 7,37)	6,87 (5,60, 8,14)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		4,14 (2,42, 5,85)	4,91 (3,19, 6,63)
p-значение[f]		< 0,001	< 0,001

Таблица 31. Сводная информация об изменении относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту на 24 неделе на основе составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF) до 24 недели.
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR) и их вставляют путем множественной подстановки (MI).
[d] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляет собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и дисперсии между подстановками.
[e] Среднее значение по МНК для каждого набора данных MI рассчитывается на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое является средним значением по МНК, взятым по всем наборам данных MI.
[f] p-значения (номинальные) основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов.[h] Сводные оценки физического компонента (PCS) и психологического компонента здоровья (MCS) рассчитывают на основе 8 шкал опросника по оценке качества жизни, обусловленного состоянием здоровья SF–36, состоящего из 36 пунктов. Более высокие оценки указывают на лучшее состояние здоровья.

[TEFPCS03.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPCS03.SAS]
09AUG2019, 10:21

Изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 24 неделе

На 24 неделе в обеих группах гуселькумаба наблюдалось значительно большее снижение относительно исходного балла по шкале DAS28 (СРБ) по сравнению с плацебо (обе общепринятых скорректированные p <0,001; **таблица 32**).

Таблица 32. Сводные данные по изменению относительно исходного балла по DAS 28 (СРБ) на 24 неделе на основании составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ)[a,h]			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	126	126	128
Среднее (СО)	–0,72 (1,015)	–1,44 (1,144)	–1,53 (1,060)
Медиана	–0,46	–1,36	–1,50
Диапазон	(–4,0; 1,8)	(–4,5; 1,2)	(–4,4; 0,5)
Интервал IQ	(–1,26; 0,00)	(–2,06; –0,61)	(–2,30; –0,76)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)[a,c,h]			
N	126	127	128

Таблица 32. Сводные данные по изменению относительно исходного балла по DAS 28 (СРБ) на 24 неделе на основании составной оценки с использованием MI и модели ANCOVA; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Среднее (СО)[d]	–0,72 (0,090)	–1,44 (0,101)	–1,53 (0,094)
Модельные оценки среднего изменения[a,c,h]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[e]	–0,70 (–0,89, –0,51)	–1,43 (–1,61, –1,24)	–1,61 (–1,80, –1,42)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–0,73 (–0,98, –0,48)	–0,91 (–1,16, –0,66)
p-значение[f]		< 0,001	< 0,001

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF) до 24 недели.
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Предполагается, что отсутствующие данные являются случайными пропусками (MAR) и их вставляют путем множественной подстановки (MI).
[d] Представлено среднее значение по всем наборам данных MI. Дисперсия среднего представляет собой взвешенную сумму средней дисперсии в пределах подстановки и дисперсии между подстановками.
[e] Среднее значение по МНК для каждого набора данных MI рассчитывается на основе модели ковариационного анализа (ANCOVA) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе. Представлено комбинированное среднее значение по МНК, которое является средним значением по МНК, взятым по всем наборам данных MI.
[f] p-значения (номинальные) основаны на приблизительно нормальном распределении комбинированных средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов. [h] Показатель DAS 28 (СРБ) рассчитывают на основе болезненных суставов (28), набухших суставов (28), общей оценки активности заболевания пациентом и СРБ.

[TEFDAS04.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFDAS04.SAS]
16APR2019, 06:04

Ответ по ACR 20 на 16 неделе

На 16 неделе значительно большее количество субъектов в обеих группах гуселькумаба достигло ответа по ACR 20 по сравнению с субъектами в группе плацебо (оба общепринятых скорректированных p <0,001; **таблица 33**).

Таблица 33. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 16 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Субъекты, пригодные для оценки ответа ACR 20 на 16 неделе[a]	125	127	128
Субъекты с ответом ACR 20[b,h]	32 (25,6 %)	66 (52,0 %)	77 (60,2 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	126	127	128
Субъекты с ответом ACR 20[b,c,h]	32 (25,4 %)	66 (52,0 %)	77 (60,2 %)

Таблица 33. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 20 на 16 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
% разницы (95% ДИ)[d]		26,7 (15,3, 38,1)	34,8 (23,5, 46,0)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по ACR 20, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 16 недели.
[C] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на анализе CMH, стратифицированном по уровню на момент включения в исследование применения небиологического БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию анти-TNFα агентов. [h] Ответ ACR20 определяется как улучшение ≥ 20 % по сравнению с исходным уровнем как по числу болезненных суставов (68 суставов), так и по числу набухших суставов (66 суставов), а также улучшение ≥ 20 % по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере по 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности заболевания врачом, HAQ-DI и СРБ.

[TEFACR05.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR05.SAS]
09AUG2019, 10:11

Ответ по ACR 50 на 24 неделе

На 24 неделе значительно большее количество субъектов в обеих группах гуселькумаба достигло ответа по ACR 50 по сравнению с субъектами в группе плацебо (оба общепринятых скорректированных p <0,001; **таблица 34**).

Таблица 34. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 на 24 неделе[a]	126	127	128
Субъекты с ответом по ACR 50[b,h]	11 (8,7 %)	38 (29,9 %)	46 (35,9 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	126	127	128
Субъекты с ответом по ACR 50[b,c,h]	11 (8,7 %)	38 (29,9 %)	46 (35,9 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		21,4 (12,1, 30,7)	27,2 (17,6, 36,8)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

Таблица 34. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемый статус ответа по ACR 50, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 24 недели.
[C] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на анализе CMH, стратифицированном по уровню на момент включения в исследование применения небиологического БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию анти-TNFα агентов. [h] Ответ ACR50 определяется как улучшение ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем как по числу болезненных суставов (68 суставов), так и по числу набухших суставов (66 суставов), а также улучшение ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере по 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности заболевания врачом, HAQ-DI и СРБ.

[TEFACR04.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR04.SAS]
09AUG2019, 10:11

Ответ по ACR 70 на 24 неделе

Режим дозирования 100 мг гуселькумаба Q4W. На 24 неделе значительно большая доля субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W достигла ответа по ACR 70 по сравнению с субъектами в группе плацебо (общепринятое скорректированное p <0,001; **таблица 35**).

Режим дозирования 100 мг гуселькумаба Q8W. Численно большая доля субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q8 недель достигла ответа по ACR 70 на 24 неделе по сравнению с субъектами в группе плацебо; однако статистическая значимость не была достигнута (общепринятое скорректированное p =0,086; **таблица 35**).

Таблица 35. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 70 на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 70 на 24 неделе[a]	126	127	128
Субъекты с ответом по ACR 70[b,h]	7 (5,6 %)	15 (11,8 %)	26 (20,3 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	126	127	128
Субъекты с ответом по ACR 70[b,c,h]	7 (5,6 %)	15 (11,8 %)	26 (20,3 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		6,4 (–0,3, 13,1)	14,8 (6,9, 22,7)
p-значение[e]		0,069	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемый статус ответа по ACR 70, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали

Таблица 35. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 70 на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

никаким критериям TF до 24 недели.
[c] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на анализе СМН, стратифицированном по уровню на момент включения в исследование применения небиологического БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию анти-TNFα агентов. [h] Ответ ACR70 определяется как улучшение ≥ 70 % по сравнению с исходным уровнем как по числу болезненных суставов (68 суставов), так и по числу набухших суставов (66 суставов), а также улучшение ≥ 70 % по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере по 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности заболевания врачом, HAQ-DI и СРБ.

[TEFACR07.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR07.SAS]
11APR2019, 21:24

Ответ по ACR 50 на 16 неделе

Режим дозирования 100 мг гуселькумаба Q4W. На 16 неделе значительно большая доля субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W достигла ответа по ACR 50 по сравнению с субъектами в группе плацебо (общепринятое скорректированное p = 0,006; **таблица 36**).

Режим дозирования 100 мг гуселькумаба Q8W. Численно большая доля субъектов в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q8W, достигла ответа по ACR 50 на 16 неделе по сравнению с субъектами в группе плацебо; однако статистическая значимость не была достигнута после корректировки множественности (общепринятое скорректированное p = 0,086; **таблица 36**).

Таблица 36. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 16 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Субъекты, пригодные для оценки ответа по ACR 50 на 16 неделе[a]	125	127	128
Субъекты с ответом по ACR 50[b,h]	16 (12,8 %)	29 (22,8 %)	34 (26,6 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	126	127	128
Субъекты с ответом по ACR 50[b,c,h]	16 (12,7 %)	29 (22,8 %)	34 (26,6 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		10,2 (1,0, 19,3)	13,9 (4,4, 23,4)
p-значение[e]		0,036	0,006

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемый статус ответа по ACR 50, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяется как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до 16 недели.
[c] Субъекты с отсутствующими данными считаются субъектами, не ответившими на лечение.

Таблица 36. Количество субъектов, достигших ответа по ACR 50 на 16 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[e] p-значения (номинальные) основаны на анализе СМН, стратифицированном по уровню на момент включения в исследование применения небиологического БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию анти-TNFα агентов. [h] Ответ ACR50 определяется как улучшение ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем как по числу болезненных суставов (68 суставов), так и по числу набухших суставов (66 суставов), а также улучшение ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере по 3 из 5 оценок: оценка боли пациентом, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности заболевания врачом, HAQ-DI и СРБ.

[TEFACR06.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFACR06.SAS]
09AUG2019, 10:11

Главные вторичные конечные показатели не контролируются в отношении множественности

Оцениваемый с использованием LEI энтезит

Конечные показатели, связанные с энтезитом, оценивались у субъектов с энтезитом, оцененным с помощью LEI на момент включения в исследование: 73 субъекта в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, 72 субъекта в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q8W, и 77 субъектов в группе плацебо.

Влияние гуселькумаба на энтезит оценивалось с использованием 2 подходов: количество субъектов, у которых достигнуто разрешение энтезита (LEI) на 24 неделе, и изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий (LEI) на 24 неделе на основе составной оценки. Подстановка данных при отсутствии ответа использовалось для отсутствующих данных в отношении разрешения энтезита, а MI использовали для отсутствующих данных об изменениях относительно исходного балла по LEI.

Разрешение энтезита на 24 неделе

На 24 неделе среди 222 (58,3 %) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование, 47,9 % субъектов в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q4W, и 40,3 % субъектов в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q8W, достигли разрешения энтезита по сравнению с 27,3 % субъектов в группе плацебо (номинальное p = 0,013 и p = 0,094 соответственно;

Изменение относительно исходного балла по индексу энтезопатий на 24 неделе

На 24 неделе среди 222 (58,3%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование изменение среднего по МНК относительно исходного балла по LEI

составило -1,75 в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и -1,35 в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с -1,01 в группе плацебо (номинальное p = 0,004 и номинальное p = 0,185, соответственно).

Дактилит

Конечные показатели, связанные с дактилитом, оценивали у субъектов с дактилитом на момент включения в исследование: 38 субъектов в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q4W, 49 субъектов в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q8W, и 55 субъектов в группе плацебо.

Влияние гуселькумаба на дактилит оценивали с использованием 2 подходов: количество субъектов, у которых достигнуто разрешение дактилита на 24 неделе, и изменение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24 неделе на основе составной оценки. Подстановка данных при отсутствии ответа использовалось для отсутствующих данных в отношении разрешения дактилита, а MI использовали для отсутствующих значений в отношении изменений относительно исходной балльной оценки дактилита.

Разрешение дактилита на 24 неделе

На 24 неделе среди 142 (37,3%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование численно большее количество субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (63,2%, номинальное p = 0,212) и группе 100 мг гуселькумаба Q8W (65,3%, номинальное p = 0,088) достигли разрешения дактилита по сравнению с группой плацебо (49,1%).

Изменение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24-й неделе

На 24 неделе среди 142 (37,3%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследования численно большее снижение относительно исходной балльной оценки дактилита наблюдалось в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (изменение среднего значения по МНК относительно исходного уровня: -5,82, номинальное p = 0,225) и группа 100 мг гуселькумаба Q8W (изменение среднего значения по МНК относительно исходного уровня: −6,11, номинальное p=0,121) по сравнению с группой плацебо (изменение среднего значения по МНК относительно исходного уровня: –4,30).

Изменение по сравнению с исходным показателем SF-36 по психологическому компоненту здоровья на 24 неделе

На 24 неделе численно большее улучшение относительно исходного показателя SF-36 по психологическому компоненту здоровья наблюдалось в группе 100 мг гуселькумаба

Q4W (среднее значение по МНК: 3,60, номинальное p = 0,214) и группу 100 мг гуселькумаба Q8W (среднее значение по МНК: 3,20, номинальное p=0,398) по сравнению с группой плацебо (изменение среднего значения по МНК: 2,37).

Другие конечные показатели эффективности, связанные с уменьшением признаков и симптомов, которые имеют отношение к суставам

Ответы по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 на 24 неделе

На 24 неделе частоты ответа по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 были стабильно выше в 2 группах гуселькумаба, чем в группе плацебо с течением времени.

В группе 100 мг гуселькумаба Q4W отличие от плацебо (в дальнейшем определяемое как номинальное p≤0,05) для уровней ответа по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 впервые наблюдали на 4, 12 и 20 неделе, соответственно. В группе 100 мг гуселькумаба Q8W отличие от плацебо по частотам ответа по ACR 20 и ACR 50 впервые наблюдали на 8 и 12 неделе, соответственно. Наибольший ответ по ACR 20 наблюдали на 20 неделе для 100 мг гуселькумаба Q4W и на 16 неделе для 100 мг гуселькумаба Q8W.

Частота ответа по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 была численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W, вплоть до 24 недели, при этом наибольшую разницу наблюдали для частоты ответа по ACR 70 на 24-й неделе (**Фиг. 13, Фиг. 14, Фиг. 15**).

Компоненты ACR

7 компонентов ответа по ACR представляют собой количество опухших и болезненных суставов, оценку боли пациентом (по VAS), общую оценку активности болезни пациентом и врачом (по VAS), HAQ-DI и СРБ.

Среднее процентное снижение относительно исходного уровня для каждого компонента ACR, как правило, увеличивалось со временем для обеих групп лечения гуселькумабом вплоть до 24 недели. Численно большее процентное снижение относительно исходного уровня по сравнению с плацебо наблюдали с 4 недели для большинства компонентов ACR, за исключением HAQ-DI, в обеих группах лечения гуселькумабом. Для HAQ-DI численное отличие от плацебо наблюдали с 4 недели для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и с 8 недели для группы 100 мг гуселькумаба Q8W.

На 24-й неделе среднее процентное изменение компонентов ACR по сравнению с исходным уровнем в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг Q8W по сравнению с группой плацебо было следующим:

- Число опухших суставов: –87,5 % и –83,3 % по сравнению с –60,0 % соответственно
- Число болезненных суставов: –66,7 % и –66,7 % по сравнению с –37,8 % соответственно
- Оценка боли пациентом: –39,33 % и –37,50 % по сравнению с –8,20 % соответственно
- Общая оценка активности заболевания боли пациентом: –44,00 % и –42,86 % по сравнению с –10,23 % соответственно
- Общая оценка активности заболевания врачом: –70,21 % и –58,31 % по сравнению с –32,43 % соответственно
- Шкала HAQ-DI: –33,3333 % и –25,0000 % по сравнению с –6,9048 % соответственно
- СРБ: –37,423 % и –24,423 % по сравнению с –21,185 % соответственно

Не наблюдалось устойчивой разницы между 2 группами лечения гуселькумабом среди компонентов ACR на 24 неделе.

DAS28 (СРБ)

Уже при первой оценке на 4-й неделе в обеих группах лечения гуселькумабом наблюдались отличие от плацебо в изменении относительно исходного балла по DAS28 (СРБ). Эффект лечения увеличивался на 24 неделе для групп 100 мг гуселькумаба Q4W и Q8W по сравнению с плацебо (номинальные $p < 0{,}001$; таблица 32). Эффект лечения был численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе гуселькумаба 100 мг Q8W, особенно с 16-й по 24-ю неделю.

Анализ переломного момента, основанный на оцениваемом показателе тактики лечения, был проведен в отношении изменения относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 16 неделе с использованием MI для отсутствующих данных.

Ответы DAS28 (СРБ) на 24 неделе

Доля субъектов, достигших хорошего или умеренного ответа по DAS28 (СРБ) в обеих группах лечения гуселькумабом, увеличивалась с течением времени, достигая пика

на 12 неделе (отличие от плацебо наблюдали с 4-й недели для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и с 8-й недели для группы 100 мг гуселькумаба Q8W.

На 24 неделе доля субъектов, достигших хорошего или умеренного ответа по DAS28 (СРБ), составила 76,6% и 70,9% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 44,4% (оба номинальных p <0,001) в группе плацебо.

Величина эффекта была численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W на 4 неделе и с 12 по 24 неделю.

На 24 неделе доля субъектов, достигших ремиссии по DAS28 (СРБ) (<2,6), с течением времени была стабильно выше в 2 группах гуселькумаба по сравнению с плацебо. Отличие от плацебо наблюдали с 12 по 24 неделю для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и на 12, 16 и 24 неделе, но не на 20 неделе (из-за высокого ответа на плацебо) для группы 100 мг гуселькумаба Q8W. Пик ответа наблюдали на 20 неделе для обеих групп лечения гуселькумабом, и эффект лечения был численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W с 16-й по 24-ю неделю.

На 24 неделе ремиссия по DAS28 (СРБ) была достигнута большей долей субъектов в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W (35,9% и 23,6%, соответственно) по сравнению с группой плацебо (12,7%; номинальное p < 0,001 и номинальное p = 0,025, соответственно).

Ответы на основе модифицированного PsARC до 24 недели

Доля субъектов, достигших ответа по модифицированному PsARC в обеих группах лечения гуселькумабом, увеличивалась со временем с 4-й по 24-ю неделю. Отличие от плацебо наблюдали с 4-й недели для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и с 8-й недели для группы 100 мг гуселькумаба Q8W. Пик ответа наблюдали на 20 неделе для обеих групп лечения гуселькумабом, и эффект лечения был численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W на 4 неделе и с 12-й по 24-ю неделю.

На 24 неделе доля субъектов, достигших модифицированного ответа по PsARC, составила 72,7% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 59,8% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 31,0% в группе плацебо (номинальное p <0,001).

Индекс DAPSA

Изменение относительно исходного балла по индексу DAPSA на 24 неделе. Более значительное улучшение в изменении относительно исходного балла по индексу DAPSA

наблюдалось в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо с 4-й по 24-ю неделю (все номинальные p <0,05). Максимальный эффект наблюдали с 16 по 24 неделю для обеих групп лечения гуселькумабом, а размер эффекта была сопоставима между 2 группами лечения гуселькумабом с 4 по 24 неделю.

На 24 неделе снижение относительно исходного балла по индексу DAPSA было численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (изменение среднего значения по МНК по сравнению с исходным уровнем: –20,621) и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (изменение среднего значения по МНК относительно исходного показателя: –21,332) по сравнению с группой плацебо (изменение среднего значение по МНК относительно исходного показателя: –10,749; оба номинальных p <0,001).

Низкая активность заболевания или ремиссия на основе DAPSA

Низкая активность заболевания: На 24 неделе доля субъектов, достигших низкой активности заболевания на основании индекса DAPSA, была постоянно выше в 2 группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо. Отличие от плацебо наблюдали с 8-й по 24-ю неделю для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и с 16-й по 24-ю неделю для группы 100 мг гуселькумаба Q8W. На 24 неделе доля субъектов, достигших низкой активности заболевания на основе индекса DAPSA, составила 49,2% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 40,9% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 16,7% в группе плацебо (оба номинальных p < 0,001).

Ремиссия: На 24 неделе доля субъектов, достигших ремиссии на основании индекса DAPSA, была численно выше в 2 группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо. Отличие от плацебо наблюдали на 20-й и 24-й неделе в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и не наблюдали в группе 100 мг гуселькумаба Q8W вплоть до 24 недели. На 24 неделе доля субъектов, достигших ремиссии на основании индекса DAPSA, составила 14,1% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (номинальное p = 0,017) и 6,3% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (номинальное p = 0,785) по сравнению с 4,8 % в группе плацебо.

Другие конечные показатели эффективности, связанные с физическим функционированием

Изменение относительно исходного балла по шкале HAQ-DI до 24 недели

На 24 неделе численно большее снижение относительно исходного балла HAQ-DI постоянно наблюдалось в 2 группах гуселькумаба по сравнению с плацебо с течением времени. Отличие от плацебо наблюдалось с 4-й по 24-ю неделю для группы 100 мг

гуселькумаба Q4W и с 12-й по 24-ю неделю для группы 100 мг гуселькумаба Q8W, при этом наибольший эффект наблюдали на 24 неделе для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и на 20 недели для группы 100 мг гуселькумаба Q8W. Величина эффекта была численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W с 4 по 24 неделю.

Анализ переломного момента, основанный на оцениваемом показателе тактики лечения с использованием MI и ANCOVA, был проведен в отношении изменения относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 16 неделе. Результаты, основанные на оцениваемом показателе тактики лечения, соответствовали результатам основного анализа. В группах 100 мг гуселькумаба Q4W, 100 мг гуселькумаба Q8W и плацебо были 1, 3 и 4 субъекта, для которых отсутствовали данные; анализ переломного момента продемонстрировал, что переломный результат был получен только при нереалистичных ожиданиях, предполагающих неэффективность гуселькумаба и/или пользу плацебо, что демонстрирует надежность результатов.

Ответ по HAQ DI на 24 неделе

На момент включения в исследование 110 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 112 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 110 субъектов в группе плацебо имели балл по шкале HAQ-DI ≥0,35. На 24 неделе более высокие частоты ответа по HAQ-DI (определяемые как улучшение на ≥0,35 от исходного балла) постоянно наблюдали в 2 группах гуселькумаба по сравнению с плацебо с течением времени. Отличие от плацебо наблюдали с 8 по 24 неделю для обеих групп лечения гуселькумабом. Пиковый эффект наблюдали на 16 неделе для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и на 20 неделе для группы 100 мг гуселькумаба Q8W. Величина эффекта была численно больше в группе гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W с 12 по 24 неделю. На 24 неделе среди субъектов с HAQ ≥0,35 на момент включения в исследование доля субъектов, достигших ответа по HAQ-DI, составляла 57,3% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (номинальное p <0,001) и 50,9% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (номинальное p = 0,001) по сравнению с 29,1% в группе плацебо.

Другие конечные показатели эффективности, связанные с кожным заболеванием

Конечные показатели, связанные с кожным заболеванием, оценивались у субъектов с ≥3% BSA с поражением кожи псориазом и баллом по IGA ≥2 (легкий) на момент включения в исследование: 89 субъекта в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 82 субъекта в группе

100 мг гуселькумаба Q8W и 78 субъектов в группе плацебо. Оценки по IGA и PASI получали на 0, 16 и 24 неделях.

IGA

Ответ по IGA псориаза до 24 недели

Из 249 (65,4%) субъектов с ≥3% BSA с поражением кожи псориазом и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование более высокие доли субъектов в группах 100 мг гуселькумаба Q4W (64,0%) и 100 мг гуселькумаба Q8W (62,2%) достигали ответа в отношении псориаза (IGA 0 [очищение] или 1 [минимальный] и снижения на ≥2 балла относительно исходного уровня) на 16 неделе по сравнению с группой плацебо (16,7%; номинальное p <0,001). На 24 неделе доля субъектов, достигших ответа по IGA, еще больше увеличилась в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и оставалась выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо (номинальное p <0,001; таблица 29). Размер эффекта была сопоставим между 2 группами лечения гуселькумабом на 16 неделе и численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой Q8W на 24 неделе.

Анализ переломного момента, основанный на оцениваемом показателе тактики лечения с использованием ИМ, был проведен в отношении количества субъектов, достигших балла по IGA, равного 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижения на ≥ 2 балла относительно исходного уровня на 16 неделе.

Балл по IGA на 0 (без проявлений) на 24 неделе

Среди 249 (65,4%) субъектов с ≥3% BSA с поражением кожи псориазом и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование, большая часть субъектов в группах гуселькумаба 100 мг Q4W и 100 мг Q8W достигла 0 баллов по IGA (без проявлений) по сравнению с группой плацебо на 16 неделе (номинальные p <0,001; **таблица 37**). • На 24-й неделе доля субъектов, достигших 0 баллов по шкале IGA (без проявлений), дополнительно увеличивалась 53,9% и 38,3% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 7,7% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001). Размер эффекта был численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W на 16 неделе, а разница между 2 группами лечения гуселькумабом еще больше увеличилась на 24 неделе. Число субъектов, достигших 0 баллов по IGA (без проявлений) у субъектов, подлежащих

оценке, на 24 неделе на основе оцениваемого показателя тактики лечения и среди субъектов с ≥ 3 % BSA с псориатическим поражением.

Таблица 37 Количество субъектов с баллом по IGA, равным 0 к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов, которые имеют псориатическое поражение ≥3% площади поверхности тела (BSA) и балл по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование	78	82	89
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки на IGA в 0 баллов[a]	76	81	86
Субъекты с баллом по IGA, равным 0[b,h]	7 (9,2 %)	27 (33,3 %)	36 (41,9 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	78	82	89
Субъекты с баллом по IGA, равным 0[b,c,h]	7 (9,0 %)	27 (32,9 %)	36 (40,4 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		24,3 (12,4, 36,1)	31,6 (19,8, 43,3)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки на IGA в 0 баллов[a]	78	81	89
Субъекты с баллом по IGA, равным 0[b,h]	6 (7,7 %)	31 (38,3 %)	48 (53,9 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	78	82	89
Субъекты с баллом по IGA, равным 0[b,c,h]	6 (7,7 %)	31 (37,8 %)	48 (53,9 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		30,5 (18,8, 42,2)	46,4 (34,6, 58,1)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по IGA, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяются как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до конкретного визита, во время которого оценивался конечный показатель.
[C] Субъекты с отсутствующими данными во время визита считаются субъектами, не ответившими на лечение, во время визита.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[E] Если критерий Мантеля-Флейсса не выполняется, используется точный критерий Фишера. В противном случае для расчета p-значений используется тест CMH, стратифицированный по применению на момент

Таблица 37 Количество субъектов с баллом по IGA, равным 0 к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию агентов против TNFα (да/нет). Символ «†» будет добавлен в качестве надстрочного индекса к тем p-значениям, которые рассчитываются с использованием точного критерия Фишера.

[h] В IGA документируется оценка исследователем псориаза у пациента, и поражения оцениваются по индурации, эритеме и шелушению по 5-балльной шкале: 0 (нет никаких признаков), 1 (минимальное), 2 (легкое), 3 (умеренное) и 4 (тяжелое). Оценка IGA при псориазе основана на средних баллах индурации, эритемы и шелушения.

[TEFIGA02.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFIGA02.SAS]
11APR2019, 21:35

PASI

Ответы PASI на 24 неделе

В **таблице 38 и таблице 39** представлено количество субъектов, которые достигли ответа по PASI 50, PASI 75, PASI 90 и PASI 100 на 24 неделе среди 249 (65,4%) субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование.

Среди этих субъектов большее количество субъектов с ответами по PASI 50, PASI 75, PASI 90 и PASI 100 на 16 неделе наблюдали в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо (все номинальные p≤0,006). Частота ответа увеличилась на 24 неделе для обеих групп лечения гуселькумабом.

На 24 неделе доля субъектов, достигших ответа по PASI 100, составляла 44,9% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 25,6% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 6,4% в группе плацебо (номинальное p <0,001).

Размер эффекта был численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W на 16 неделе, а разница между 2 группами лечения гуселькумабом еще больше увеличилась на 24 неделе.

Таблица 38. Количество субъектов, получивших ответ по PASI 75 к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов, которые имеют псориатическое поражение ≥3% площади поверхности тела (BSA) и балл по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование	78	82	89
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI 75[a]	76	81	87
Субъекты с ответом по PASI 75[b,h]	16 (21,1 %)	52 (64,2 %)	65 (74,7 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	78	82	89
Субъекты с ответом по PASI 75[b,c,h]	16 (20,5 %)	52 (63,4 %)	65 (73,0 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		43,0 (29,4, 56,6)	52,5 (39,9, 65,1)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI 75[a]	78	81	89
Субъекты с ответом по PASI 75[b,h]	11 (14,1 %)	62 (76,5 %)	77 (86,5 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	78	82	89
Субъекты с ответом по PASI 75[b,c,h]	11 (14,1 %)	62 (75,6 %)	77 (86,5 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		61,7 (49,8, 73,7)	72,6 (62,3, 82,8)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по PASI 75, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяются как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до конкретного визита, во время которого оценивался конечный показатель.
[C] Субъекты с отсутствующими данными во время визита считаются субъектами, не ответившими на лечение, во время визита.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[E] Если критерий Мантеля-Флейсса не выполняется, используется точный критерий Фишера. В противном случае для расчета p-значений используется тест СМН, стратифицированный по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию агентов против TNFα (да/нет). Символ «†» будет добавлен в качестве надстрочного индекса к тем p-значениям, которые рассчитываются с использованием точного критерия Фишера.
h 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 75 определяют как улучшение по индексу PASI на ≥ 75% относительно исходного уровня.

[TEFPASI04.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPASI03-TEFPASI06.SAS]
11APR2019, 21:38

Таблица 39. Количество субъектов, получивших ответ по PASI 90 к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки; полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥ 3 % площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥ 2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов, которые имеют псориатическое поражение ≥3% площади поверхности тела (BSA) и балл по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование	78	82	89
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI 90[a]	76	81	87
Субъекты с ответом по PASI 90[b,h]	8 (10,5 %)	37 (45,7 %)	47 (54,0 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	78	82	89
Субъекты с ответом по PASI 90[b,c,h]	8 (10,3 %)	37 (45,1 %)	47 (52,8 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		34,9 (22,2, 47,6)	42,6 (30,5, 54,8)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответа по PASI 90[a]	78	81	89
Субъекты с ответом по PASI 90[b,h]	9 (11,5 %)	41 (50,6 %)	56 (62,9 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	78	82	89
Субъекты с ответом по PASI 90[b,c,h]	9 (11,5 %)	41 (50,0 %)	56 (62,9 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		38,6 (25,8, 51,4)	51,7 (39,7, 63,7)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по PASI 90, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяются как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до конкретного визита, во время которого оценивался конечный показатель.
[C] Субъекты с отсутствующими данными во время визита считаются субъектами, не ответившими на лечение, во время визита.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[E] Если критерий Мантеля-Флейсса не выполняется, используется точный критерий Фишера. В противном случае для расчета p-значений используется тест СМН, стратифицированный по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию агентов против TNFα (да/нет). Символ «†» будет добавлен в качестве надстрочного индекса к тем p-значениям, которые рассчитываются с использованием точного критерия Фишера.
h 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 90 определяют как улучшение по индексу PASI на ≥ 90 % относительно исходного уровня.

[TEFPASI05.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPASI03-TEFPASI06.SAS] 11APR2019, 21:38

Изменение относительно исходного показателя в PASI на 24 неделе

В соответствии с данными о доле субъектов, достигших ответа по PASI с течением времени, большее снижение индекса PASI относительно исходного уровня наблюдали в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо на 16 неделе и 24 неделе (все номинальные p <0,001).

На 24 неделе снижение индекса PASI относительно исходного уровня было больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (изменение среднего значения по МНК относительно исходного уровня: –10,915) и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (изменение среднего значения по МНК относительно исходного показателя: –9,974) по сравнению с группой плацебо (изменение среднего значение по МНК относительно исходного показателя: –2,317; оба номинальных p <0,001). Следует отметить, что размер эффекта был численно сопоставим между 2 дозами гуселькумаба на 16 неделе и несколько больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W на 24 неделе.

Ответы по PASI 75 и ACR 20 на 24 неделе

На 16 неделе среди 249 (65,4%) субъектов ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование большее количество субъектов в обеих группах лечения гуселькумабом достигло ответа по PASI 75 и ACR 20 по сравнению с группой плацебо (оба номинальных p <0,001; **таблица 40**). Доля субъектов, достигших ответов по PASI 75 и ACR 20, увеличилась на 24 неделе для обеих групп гуселькумаба по сравнению с плацебо (оба номинальных p <0,001). Размер эффекта был численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W как на 16 неделе, так и на 24 неделе.

Таблица 40. Количество субъектов, достигших ответа по PASI 75 и ACR 20 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов, которые имеют псориатическое поражение ≥3% площади поверхности тела (BSA) и	78	82	89

Таблица 40. Количество субъектов, достигших ответа по PASI 75 и ACR 20 к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с псориатическим поражением ≥3% площади поверхности тела (BSA) и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
балл по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование			
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответов по PASI 75 и ACR 20[a]	76	81	87
Субъекты с ответами по PASI 75 и ACR 20[b,h]	5 (6,6 %)	29 (35,8 %)	43 (49,4 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	78	82	89
Субъекты с ответами по PASI 75 и ACR 20[b,c,h]	5 (6,4 %)	29 (35,4 %)	43 (48,3 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		29,1 (17,5, 40,7)	41,8 (30,2, 53,4)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответов по PASI 75 и ACR 20[a]	78	81	89
Субъекты с ответами по PASI 75 и ACR 20[b,h]	5 (6,4 %)	33 (40,7 %)	47 (52,8 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	78	82	89
Субъекты с ответами по PASI 75 и ACR 20[b,c,h]	5 (6,4 %)	33 (40,2 %)	47 (52,8 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		33,7 (21,9, 45,5)	46,7 (35,1, 58,3)
p-значение[e]		< 0,001	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответов по PASI 75 и ACR 20, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяются как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до конкретного визита, во время которого оценивался конечный показатель.
[C] Субъекты с отсутствующими данными во время визита считаются субъектами, не ответившими на лечение, во время визита.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[E] Если критерий Мантеля-Флейсса не выполняется, используется точный критерий Фишера. В противном случае для расчета p-значений используется тест СМН, стратифицированный по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию агентов против TNFα (да/нет). Символ «†» будет добавлен в качестве надстрочного индекса к тем p-значениям, которые рассчитываются с использованием точного критерия Фишера.
h 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 75 определяют как улучшение по индексу PASI на ≥ 75% относительно исходного уровня.
Ответ по ACR 20 определяется как улучшение на ≥ 20% от исходного уровня как по количеству болезненных суставов (68 суставов), так и по количеству опухших суставов (66 суставов), и ≥ 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.

[TEFPASI07.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFPASI07.SAS]
09AUG2019, 10:40

Ответы по PASI 75 и модифицированному PsARC на 24 неделе

Среди 249 (65,4%) субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование большее количество субъектов в группах как гуселькумаба 100 мг Q4W (55,1%), так и 100 мг Q8W (48,8%) достигли ответа как по PASI 75, так и по модифицированному PsARC по сравнению с группой плацебо на 16 неделе (9,0%; оба номинальных p <0,001). Приложение TEFPASI08). Доля субъектов, достигших ответов как по PASI 75, так и по PsARC, увеличилась на 24 неделе для группы 100 мг гуселькумаба Q4W (62,9%) и оставалась выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (50,0%) по сравнению с группой плацебо (5,1%; оба номинальных p <0,001). Размер эффекта был численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой 100 мг гуселькумаба Q8W как на 16 неделе, так и на 24 неделе.

Другие конечные показатели эффективности, связанные с энтезитом

Лидский индекс энтезопатий

В индексе LEI (0–6) оценивается болезненность следующих энтезов: левого и правого латерального эпикондилита плечевой кости, левого и правого медиального мыщелка бедренной кости, а также прикрепления левого и правого ахиллова сухожилия. LEI определяли на 0, 4, 8, 16 и 24 неделе. 73 субъекта в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 72 субъекта в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 77 субъектов в группе плацебо имели LEI >0 (**Таблица 41**).

Среди 222 (58,3%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование:

- Число субъектов, достигших разрешения энтезита, было численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W по сравнению с группой плацебо с 4 недели по 24 неделю, но отличие от плацебо наблюдали только на 24 неделе.
- Число субъектов, достигших разрешения энтезита, было численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо на 8 неделе и на 24 неделе.

Таблица 41. Количество субъектов, которым удалось достичь разрешения энтезита (LEI) к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (LEI) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (LEI) на момент включения в исследование	77	72	73

Таблица 41. Количество субъектов, которым удалось достичь разрешения энтезита (LEI) к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (LEI) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Неделя 4			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI)[a]	76	71	73
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)[b,h]	17 (22,4 %)	13 (18,3 %)	20 (27,4 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	77	72	73
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)[b,c,h]	17 (22,1 %)	13 (18,1 %)	20 (27,4 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		–4,2 (–16,9, 8,4)	4,7 (–8,9, 18,2)
p-значение[e]		0,525	0,511
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI)[a]	76	72	73
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)[b,h]	18 (23,7 %)	22 (30,6 %)	22 (30,1 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	77	72	73
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)[b,c,h]	18 (23,4 %)	22 (30,6 %)	22 (30,1 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		6,9 (–7,1, 20,9)	5,3 (–8,4, 19,1)
p-значение[e]		0,346	0,457
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI)[a]	75	72	72
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)[b,h]	29 (38,7 %)	25 (34,7 %)	33 (45,8 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	77	72	73
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)[b,c,h]	29 (37,7 %)	25 (34,7 %)	33 (45,2 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		–2,8 (–17,8, 12,1)	7,0 (–8,4, 22,4)
p-значение[e]		0,721	0,389
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки разрешения энтезита (LEI)[a]	77	72	73
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)[b,h]	21 (27,3 %)	29 (40,3 %)	35 (47,9 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	77	72	73
Субъекты с разрешением энтезита (LEI)[b,c,h]	21 (27,3 %)	29 (40,3 %)	35 (47,9 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		13,0 (–1,6, 27,5)	19,8 (4,9, 34,6)
p-значение[e]		0,094	0,013

Таблица 41. Количество субъектов, которым удалось достичь разрешения энтезита (LEI) к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов с энтезитом (LEI) на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние в виде разрешения энтезита, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяются как субъекты, которые достигли разрешения на основе данных наблюдений и которые не соответствовали никаким критериям TF до конкретного визита, во время которого оценивали конечный показатель.
[c] Субъекты с отсутствующими данными во время визита считаются субъектами, которые достигли разрешения к этому визиту.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[E] Если критерий Мантеля-Флейсса не выполняется, используется точный критерий Фишера. В противном случае для расчета p-значений используется тест CMH, стратифицированный по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию агентов против TNFα (да/нет). Символ «†» будет добавлен в качестве надстрочного индекса к тем p-значениям, которые рассчитываются с использованием точного критерия Фишера.
[h] Балл по индексу энтезопатий представляет собой общий балл 6 оцениваемых участков (левый и правый: латеральный эпикондилит плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости, прикрепление ахиллово 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.

[TEFENT05.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFENT05.SAS]
11APR2019, 21:33

Изменение в индексе энтезопатий LEI относительно исходного уровня в зависимости от времени

Среди 222 (58,3%) субъектов с энтезитом (LEI> 0) на момент включения в исследование, за исключением 100 мг гуселькумаба Q8W на 16 неделе, в обеих группах лечения гуселькумабом с 4 недели по 24 неделю наблюдали более сильное снижение по сравнению с исходным показателем по LEI с наибольшим эффектом на 24 неделе. Отличие от плацебо наблюдали на 4 и 24 неделе в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, но не в группе 100 мг гуселькумаба Q8W.

Индекс энтезопатий SPARCC

Индекс энтезопатий SPARCC определяли на 0, 4, 8, 16 и 24 неделях. На момент включения в исследование 84 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 86 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 84 субъектов в группе плацебо имел балл по индексу энтезопатий SPARCC >0. Разрешение энтезита и изменение относительно исходного уровня на основе индекса энтезопатий SPARCC были оценены в этой субпопуляции.

Разрешение энтезита на основе индекса энтезопатий SPARCC на 24 неделе. Среди 254 (66,7%) субъектов с индексом энтезопатий SPARCC> 0 на момент включения в исследование количество субъектов, достигших разрешения энтезита, было численно больше в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо с 8 недели по 24 неделю. На 24 неделе доля субъектов, достигших разрешения энтезита, составила 42,9% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 37,2% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 25,0% в группе плацебо (номинальное p = 0,019 и p = 0,106, соответственно).

Изменение относительно исходного показателя для энтезита на основании индекса энтезопатий SPARCC на 24 неделе. Среди 254 (66,7%) субъектов с индексом энтезопатий SPARCC> 0 на момент включения в исследование, численно большее снижение индекса энтезопатий SPARCC относительно исходного показателя наблюдалось в обеих группах лечения гуселькумабом с 4 недели по 24 неделю, при этом наибольшее снижение наблюдалось на 24 неделе. Отличие от плацебо наблюдали на 8 и 24 неделе для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и на 24 неделе для группы 100 мг гуселькумаба Q8W). На 24 неделе расчетное среднее значение по МНК для изменения относительно исходного показателя по индексу энтезопатий SPARCC в группе 100 мг гуселькумаба Q4W составляло -2,94 и -2,61 в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с -1,66 в группе плацебо (номинальное p = 0,008 и p = 0,048, соответственно).

Другие конечные показатели эффективности, связанные с дактилитом

Дактилит оценивали на 0, 4, 8, 16 и 24 неделях. На момент включения в исследование уровне 38 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 49 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 55 субъектов в группе плацебо имели дактилит.

Болезненность также оценивали при наличии дактилита. На момент включения в исследование уровне 36 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 49 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 49 субъектов в группе плацебо имели болезненный дактилит.

Разрешение дактилита вплоть до 24 недели

Среди 142 (37,3%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование доля субъектов, достигших разрешения дактилита, была численно выше в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с плацебо на 16 неделе и 24 неделе, а размер эффекта была сопоставим между 2 группами доз гуселькумаба.

Результаты, основанные на оцениваемом показателе тактики лечения, в целом соответствовали результатам, полученным на основе составной оценки, за исключением высокого ответа на плацебо, наблюдаемого на 24 неделе.

Изменение относительно исходной балльной оценки дактилита на 24 неделе

Среди 142 (37,3%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование численно большее снижение балльной оценки дактилита по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо с 8 недели по 24 неделю, а размер эффекта был сопоставим между 2 группами доз гуселькумаба.

Результаты, основанные на оцениваемом показателе тактики лечения, соответствовали результатам, основанным на составной оценке.

Болезненный дактилит

Среди 134 (35,2%) субъектов с болезненным дактилитом на момент включения в исследование доля субъектов, у которых не было болезненного дактилита, была численно больше в группах лечения 100 мг гуселькумабом Q4W и 100 мг гуселькумабом Q8W по сравнению с плацебо на 16 неделе (65,7% и 70,8% по сравнению с 52,2%, соответственно) и на 24 неделе (74,3% и 75,5% по сравнению с 69,8%, соответственно;).

Изменение относительно исходного уровня для болезненного дактилита на 24 неделе

Среди 134 (35,2%) субъектов с болезненным дактилитом на момент включения в исследование численно большее снижение оценки болезненного дактилита по сравнению с исходным уровнем наблюдалось с 16 недели в группе 100 мг гуселькумабом Q4W и с 8 недели в группе 100 мг гуселькумабом Q8W до 24 недели по сравнению с группой плацебо.

На 24 неделе расчетное среднее значение по МНК для изменения относительно исходной балльной оценки болезненного дактилита в группе 100 мг гуселькумаба Q4W составляло -3,2 и -3,1 в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с -2,1 в группе плацебо (номинальное p = 0,078 и p = 0,080, соответственно).

Другие конечные показатели эффективности, связанные с BASDAI

Показатель BASDAI определяли у субъектов со спондилитом с периферическим артритом в качестве первичного артритического проявления ПсА на 0, 8, 16 и 24 неделях. На момент включения в исследование было 20 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 24 субъекта в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 23 субъекта в группе плацебо со

спондилитом с периферическим артритом, которые имели показатель BASDAI на момент включения в исследование (**Таблица 42**). Все исходные показатели BASDAI среди этих субъектов были >0.

Среди этих субъектов 16 субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 22 субъекта в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 21 субъект в группе плацебо, также имели визуальное подтверждение спондилита в прошлом.

Изменение относительно исходного показателя в BASDAI на 24 неделе

Среди 67 (17,6%) субъектов со спондилитом и периферическим артритом и исходным показателем BASDAI >0, изменение среднего значения по МНК по сравнению с исходным показателем в BASDAI на 24 неделе составило -2,074 в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и -2,665 в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с -0,919 в группе плацебо (номинальное p = 0,067 и p = 0,004, в 100 мг Q4W и 100 мг Q8W, соответственно; таблица 42).

Таблица 42. Сводная информация об изменении относительно исходного уровня в Батском показателе активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI) к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки и с использованием модели MMRM; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1 среди субъектов со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование	24	26	25
Субъекты с исходным показателем BASDAI = 0[a,h]	0	0	0
Субъекты с исходным показателем BASDAI >0[a,h]	23	24	20
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	23	24	20
Среднее (СО)	–0,557 (1,2190)	–1,542 (1,4921)	–1,740 (2,3517)
Медиана	–0,540	–1,855	–1,140
Диапазон	(–3,59; 1,75)	(–4,48; 1,54)	(–7,55; 2,47)
Интервал IQ	(–1,070; 0,180)	(–2,245; –0,330)	(–3,120; –0,300)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	–0,595 (–1,351, 0,162)	–1,577 (–2,296, –0,859)	–1,976 (–2,779, –1,174)
Различие средних значений по		–0,982 (–1,988,	–1,382 (–2,435, –

Таблица 42. Сводная информация об изменении относительно исходного уровня в Батском показателе активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите (BASDAI) к визиту на 24 неделе, на основе составной оценки и с использованием модели MMRM; Полная выборка для анализа 1 среди субъектов со спондилитом и периферическим артритом на момент включения в исследование (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
МНК (95% ДИ)		0,023)	0,329)
p-значение[d]		0,055	0,011
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	23	24	20
Среднее (СО)	–1,566 (1,9359)	–2,384 (2,3112)	–2,232 (2,2327)
Медиана	–1,310	–2,290	–2,260
Диапазон	(–5,11; 1,97)	(–8,94; 1,65)	(–6,80; 0,83)
Интервал IQ	(–3,150; –0,140)	(–3,670; –1,050)	(–3,960; 0,120)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	–1,604 (–2,483, –0,725)	–2,419 (–3,261, –1,577)	–2,469 (–3,405, –1,533)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–0,815 (–2,000, 0,370)	–0,865 (–2,107, 0,377)
p-значение[d]		0,174	0,169
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	23	24	20
Среднее (СО)	–0,881 (1,5480)	–2,630 (2,4939)	–1,837 (2,0792)
Медиана	–0,450	–2,225	–1,900
Диапазон	(–5,09; 1,60)	(–9,23; 1,94)	(–7,65; 1,67)
Интервал IQ	(–1,080; 0,000)	(–4,285; –1,170)	(–2,990; –0,360)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	–0,919 (–1,795, –0,043)	–2,665 (–3,503, –1,826)	–2,074 (–3,006, –1,142)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		–1,746 (–2,926, –0,565)	–1,155 (–2,391, 0,082)
p-значение[d]		0,004	0,067

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF).
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Отсутствующие данные предположительно представляют собой MAR.
[d] Средние значения по МНК и p-значения основаны на анализе MMRM.
[h] BASDAI основан на 6 вопросах, касающихся 5 основных симптомов анкилозирующего спондилита, при субъективной оценке самим пациентом. Более высокий балл указывает на большую степень тяжести заболевания.

Среди субъектов с визуальным подтверждением спондилита в прошлом

Субъекты с улучшением на ≥20%, ≥50%, ≥70% и ≥90% относительно исходного показателя в BASDAI на 24 неделе

Среди 67 (17,6%) субъектов со спондилитом с периферическим артритом и исходным показателем BASDAI> 0 доля субъектов, достигших улучшения на ≥20% или ≥50% BASDAI, была численно выше в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо с 8 недели по 24 неделю. На 24 неделе процентное соотношение субъектов, достигших BASDAI ≥20% или ≥50% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо, было следующим:

- улучшение на ≥ 20 %: 65,0 % и 70,8 % по сравнению с 26,1 % (номинальное p=0,044 и p=0,007 соответственно)
- улучшение на ≥50%: 35,0 % и 41,7 % по сравнению с 13,0 % (номинальное p=0,148 и p=0,082 соответственно)

Немногие субъекты достигли улучшения а BASDAI на ≥70% к 24 неделе, большинство из которых были в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (7 [29,2%] субъектов) по сравнению с 1 [5,0] субъектом в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 2 (8,7%) субъектами в группе плацебо. Все 4 субъекта, которые достигли ≥90% улучшения в BASDAI на 24 неделе, были в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (16,7%).

Изменение относительно исходного показателя в компонентах BASDAI на 24 неделе

На 24 неделе численные улучшения с течением времени по сравнению с плацебо постоянно наблюдались только в отношении усталости и боли в спине в обеих группах лечения гуселькумабом.

На 24-й неделе медиана изменения компонентов BASDAI по сравнению с исходным уровнем в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг Q8W по сравнению с группой плацебо была следующей:

- энтезит: –1,700 и –2,250 по сравнению с –1,350 соответственно
- усталость: –1,250 и –3,250 по сравнению с –0,650 соответственно
- боль в суставах: –1,250 и –2,000 по сравнению с –1,300 соответственно
- качественная утренняя скованность: –1,450 и –1,700 по сравнению с –1,200 соответственно

- количественная утренняя скованность: –0,700 и –1,800 по сравнению с –0,100 соответственно
- боль в позвоночнике: –1,750 и –2,550 по сравнению с –0,750 соответственно

Другие конечные показатели, связанные с качеством жизни, обусловленным состоянием здоровья, и другими результатами, сообщаемыми пациентами

Показатели SF-36

SF-36 версии 2 использовали для оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья. SF-36 определяли на 0, 8, 16 и 24 неделях. Результаты для шкал PCS, MCS SF-36 и 8 нормированных подшкал описаны ниже.

Шкалы PCS SF-36

Изменение относительно исходного показателя в шкалах PCS SF-36 на 24 неделе

Численно большее улучшение в шкале PCS SF–36 по сравнению с исходным показателем наблюдали в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо с 8 недели по 24 неделю, с отличием от плацебо при номинальном $p \leq 0,05$, наблюдаемом с 8 недели в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q4W, и с 16 недели в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q8W (приложение TEFPCS08). Наибольший эффект наблюдали на 24 неделе для групп 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, а размер эффекта был численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W. Анализ переломного момента был проведен в отношении изменения в исходном показателе по шкале PCS SF-36 на 16 неделе на оцениваемом показателе тактики лечения и MI.

Улучшение на 5 баллов по сравнению с исходным показателем в шкале PCS SF-36 на 24 неделе

Численно большая часть субъектов достигла улучшения на ≥ 5 баллов по сравнению с исходным показателем по шкале PCS SF–36 с 8 недели (номинальное $p = 0,013$) по 24 неделю в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q4W, и с 16 недели (номинальное $p = 0,002$) в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q8W, по сравнению с группой плацебо (приложение TEFPCS06). Наибольший эффект наблюдали на 24 неделе для групп 100 мг гуселькумаба Q4W (53,9%) и Q8W (51,2%) по сравнению с плацебо

(28,6%, оба номинальных p <0,001), а размер эффекта был сопоставим между 2 дозами гуселькумаба на 16 и 24 неделе.

Шкалы MCS SF-36

Изменение относительно исходного показателя в шкалах MCS SF-36 на 24 неделе

По сравнению с группой плацебо, численно большее улучшение по шкале MCS SF-36 по сравнению с исходным показателем наблюдалось в обеих группах лечения гуселькумабом с 8 недели по 24 неделю. Наибольший эффект наблюдали на 24-й неделе для групп 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, а размер эффекта был сопоставим между дозами гуселькумаба.

Улучшение на 5 баллов по сравнению с исходным показателем в шкале MCS SF-36 на 24 неделе

Численно большая часть субъектов достигла улучшения на ≥ 5 баллов по сравнению с исходным показателем по шкале MCS SF–36 с 8 недели по 24 неделю в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q4W, и на 8 и 24 неделях в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q8W, по сравнению с группой плацебо (приложение TEFMCS06). Наибольший эффект наблюдали на 24-й неделе в группах 100 мг гуселькумаба Q4W (43,0%) и 100 мг гуселькумаба Q8W (37,8%) по сравнению с группой плацебо (25,4%; номинальное p=0,003 и p=0,036, соответственно), и размер эффекта был численно больше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W на 16 и 24 неделе.

Изменение относительно исходного уровня в нормированных показателях шкал SF-36

За некоторыми исключениями, улучшение нормированных показателей по подшкале SF-36 было в целом численно больше в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо, с 8 недели по 24 неделю, с наибольшим эффектом для каждой подшкалы на 24 неделе.

В группе 100 мг гуселькумаба Q4W отличие от плацебо наблюдали с 8 недели в отношении физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, телесной боли и жизненной активности; с 16 недели в отношении общего состояния здоровья и социальной функции; и на 24 неделе в отношении психического здоровья; численно большее улучшение ролевого функционирования,

обусловленного эмоциональным состоянием, наблюдалось на 16 недели и 24 неделе по сравнению с плацебо (номинальное p = 0,147 и p = 0,187, соответственно).

В группе 100 мг гуселькумаба Q8W отличие от плацебо наблюдали с 16 недели в отношении физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, телесной боли и общего состояния здоровья; и на 24 неделе в отношении жизненной активности и социальной функции; численно большее улучшение наблюдалось на 16 неделе в отношении ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и психического здоровья (номинальное p = 0,487 и p = 0,212, соответственно) и на 24 неделе в отношении психического здоровья (номинальное p = 0,074) по сравнению с плацебо.

На 24-й неделе расчетное среднее значение по МНК в отношении изменения относительно нормированного исходного показателя в подшкалах SF-36 в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо было следующим:

- физическое функционирование: 6,952 и 5,776 по сравнению с 1,636, соответственно, оба номинальных p <0,001
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием: 5,442 и 4,878 по сравнению с 2,319, номинальное p<0,001 и p=0,004, соответственно
- интенсивность боли: 7,490 и 6,840 по сравнению с 2,854 соответственно, оба номинальных p <0,001
- общее состояние здоровья: 5,174 и 4,349 по сравнению с 1,690, номинальное p<0,001 и p=0,001 соответственно
- жизненная активность: 6,426 и 5,596 по сравнению с 2,311, номинальное p<0,001 и p=0,001, соответственно
- социальное функционирование: 5,227 и 5,426 по сравнению с 2,582, номинальное p=0,005 и p=0,002, соответственно
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием: 3,531 и 2,415 по сравнению с 2,201, номинальное p=0,187 и p=0,832 соответственно
- психологическое здоровье: 4,356 и 3,818 по сравнению с 2,062, номинальное p=0,020 и p=0,074 соответственно

Шкала FACIT по показателю утомляемости

Усталость оценивали по шкале FACIT по показателю утомляемости на 0, 8, 16 и 24 неделях.

Изменение относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе

Численно большее улучшение по сравнению с исходным уровнем в шкале FACIT по показателю утомляемости наблюдали в обеих группах гуселькумаба по сравнению с плацебо с 8 недели по 24 неделю (**Таблица 43**). Для обеих групп лечения гуселькумабом отличие от плацебо наблюдали с 16 недели, а наибольший эффект наблюдали на 24 неделе (оба номинальных p <0,001), при этом размер эффекта был сопоставим между 2 дозами гуселькумаба.

Таблица 43. Сводная информация об изменении относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе на основании составной оценки с использованием модели MMRM; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Изменение относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости[a,h]			
Неделя 8			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	126	126	128
Среднее (СО)	2,302 (7,5834)	3,730 (7,9442)	3,180 (6,5706)
Медиана	2,000	2,000	3,000
Диапазон	(–27,00; 37,00)	(–12,00; 40,00)	(–14,00; 20,00)
Интервал IQ	(–1,000; 5,000)	(–1,000; 8,000)	(–1,000; 7,000)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	2,356 (1,081, 3,632)	3,643 (2,369, 4,917)	3,576 (2,306, 4,845)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		1,287 (–0,447, 3,020)	1,219 (–0,510, 2,948)
p-значение[d]		0,145	0,166
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	125	127	128
Среднее (СО)	2,080 (8,1375)	5,000 (8,4815)	4,148 (8,0247)

Таблица 43. Сводная информация об изменении относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе на основании составной оценки с использованием модели MMRM; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Медиана	1,000	4,000	4,000
Диапазон	(–20,00; 29,00)	(–14,00; 33,00)	(–24,00; 23,00)
Интервал IQ	(–2,000; 6,000)	(0,000; 9,000)	(0,000; 9,000)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	2,164 (0,782, 3,547)	4,853 (3,478, 6,228)	4,544 (3,171, 5,918)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		2,688 (0,802, 4,574)	2,380 (0,497, 4,263)
p-значение[d]		0,005	0,013
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки[b]			
N	126	127	128
Среднее (СО)	2,151 (7,8374)	5,756 (10,1776)	5,445 (7,7213)
Медиана	0,000	5,000	5,000
Диапазон	(–22,00; 28,00)	(–20,00; 40,00)	(–20,00; 24,00)
Интервал IQ	(–1,000; 5,000)	(–1,000; 12,000)	(0,000; 11,000)
Модельные оценки изменения среднего значения[a,c]			
Среднее значение по МНК (95% ДИ)[d]	2,206 (0,773, 3,638)	5,609 (4,181, 7,036)	5,841 (4,416, 7,267)
Различие средних значений по МНК (95% ДИ)		3,403 (1,442, 5,364)	3,636 (1,677, 5,594)
p-значение[d]		< 0,001	< 0,001

[a] Определяется как изменение от исходного уровня с использованием данных наблюдений или 0 (без улучшения), если субъект соответствовал критериям неэффективности лечения (TF).
[b] У субъектов либо наблюдали изменение от исходного уровня во время этого визита, либо они соответствовали критериям TF до визита.
[c] Отсутствующие данные предположительно представляют собой MAR.
[d] Средние значения по МНК и p-значения основаны на анализе MMRM.
[h] Оценка FACIT по показателю утомляемости рассчитывается на основе анкеты FACIT по показателю утомляемости, состоящей из 13 вопросов, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале (0–4). Баллы по шкале FACIT по показателю утомляемости могут находиться в диапазоне от 0 до 52, причем более высокие баллы указывают на меньшую усталость.

[TEFFACIT01.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFFACIT01.SAS]
11APR2019, 21:33

Среди субъектов с ответом по ACR 20 среднее улучшение по сравнению с исходным уровнем составило 7,0, 8,0 и 5,5 в группах 100 мг гуселькумаба Q4W, Q8W и плацебо, соответственно. Среди пациентов, которые не имели ответа по ACR 20, среднее улучшение по сравнению с исходным уровнем составило 2,0, 1,0 и 0 в группах 100 мг гуселькумаба Q4W, Q8W и плацебо, соответственно.

Улучшение в шкале FACIT по показателю утомляемости на ≥4 от исходного уровня на 24 неделе

Доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥4 балла по сравнению с исходным уровнем по шкале FACIT по показателю утомляемости, была численно выше в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с группой плацебо с 8 недели по 24 неделю, с отличием от плацебо с 16 недели и наибольший эффект наблюдали на 24 неделе (63,3% и 53,5% по сравнению с 34,9%, номинальное p <0,001 и p = 0,003, соответственно). Размер эффекта был сопоставим между 2 дозами гуселькумаба на 8 и 16 неделе, но на 24 неделе доля субъектов, достигших ≥4-балльного улучшения по сравнению с исходным уровнем по шкале FACIT по показателю утомляемости, была численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W.

Дополнительный анализ кривой кумулятивной функции распределения на 24 неделе показал, что разделение групп 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W и плацебо наблюдали в диапазоне пороговых значений от ≥2 баллов до улучшения на 10 баллов. Распределение изменения в шкале FACIT по показателю утомляемости на график плотности распределения на 24 неделе продемонстрировало отличие от плацебо для групп 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W. Анализ на уровне категории на 24 неделе показал, что улучшения были последовательными и одинаковыми по 13 отдельным категориям шкалы FACIT по показателю утомляемости.

Во всех группах лечения доля субъектов, достигших ≥4-балльного улучшения по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе, была намного выше у субъектов с ответом по ACR 20, чем у субъектов без ответа.

Среди субъектов с ответом по ACR 20 доля субъектов, достигших ≥4-балльного улучшения по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе, составила 73,7%, 68,2% и 67,9% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, группе 100 мг гуселькумаба Q8W и группе плацебо, соответственно.

Среди субъектов без ответа по ACR 20 доля субъектов, достигших ≥4-балльного улучшения по шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе, составила 48,1%, 37,7% и 25,5% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 100 мг гуселькумаба Q8W и группе плацебо, соответственно.

Анализ медиации и показателя предрасположенности по шкале FACIT по показателю утомляемости

Был проведен анализ медиации для изучения медиирующей роли ответа по ACR20 на влияние гуселькумаба на изменение по сравнению с исходным показателем утомляемости на 24 неделе (приложение TEFMD01A и приложение TEFMD01B). Результаты показали, что 28,9% и 83,4% воздействия лечения на шкалу FACIT по показателю утомляемости было опосредовано ответом по ACR 20 (естественный непрямой эффект) в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и Q8W (номинальное p = 0,032 и p <0,001, соответственно). Доля естественного прямого эффекта составила 71,1% (2,70/3,80, номинальное p = 0,005) и 16,8% (0,52/3,10, номинальное p = 0,619) в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и Q8W, соответственно.

В анализе подгрупп по субъектов с ответом и без ответа по ACR 20 с использованием анализа взвешенного показателя предрасположенности, демографических и исходных клинических характеристик, включая возраст, пол, ИМТ, исходный показатель утомляемости, СРБ (мг/дл), продолжительность ПсА (годы), общую оценку врачом, общую оценку пациентом, шкалу HAQ-DI, оценку боли и количество опухших и болезненных суставов, которые были скорректированы как ковариаты в статистической модели для оценки показателя предрасположенности. Взвешенные стандартизованные различия между группами лечения по этим исходным параметрам показали, что несоответствия с этими исходными параметрами были в значительной степени скорректированы (большинство ≤0,02 или приближается к 0,02). Результаты продемонстрировали независимый эффект лечения 100 мг гуселькумаба Q4W на шкалу FACIT по показателю утомляемости среди субъектов без ответа по ACR 20 (номинальное p = 0,002), но не среди субъектов с ответом по ACR20. Независимого эффекта лечения 100 мг гуселькумаба Q8W на шкалу FACIT по показателю утомляемости не наблюдалось, независимо от ответа по ACR 20 на 24 неделе.

Оценка PROMIS-29

Изменение относительно исходного балла по PROMIS-29 на 24 неделе

Численно большее улучшение по сравнению с исходным уровнем по каждому домену PROMIS-29 наблюдали в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо на 24 неделе. Отличие от плацебо наблюдалось в обеих группах лечения гуселькумабом с 8-й недели в отношении удовлетворенности участием в общественной

жизни и деятельности, и интенсивности боли, с 16-й недели в отношении депрессии, усталости и физического функционирования. В отношении тревожности отличие от плацебо наблюдали на 24 неделе в группе 100 мг гуселькумаб Q8W, но не в группе 100 мг гуселькумаба Q4W. В отношении влияния боли отличие от плацебо наблюдали с 16 недели в группе 100 мг гуселькумаб Q4W и на 24 неделе в группе 100 мг гуселькумаб Q8W. В отношении нарушения сна отличие от плацебо наблюдали на 16 неделе, но не на 24 неделе в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и на 16 и 24 неделе в группе 100 мг гуселькумаба Q8W.

Улучшение оценки домена PROMIS-29 на ≥3 и ≥5 на 24 неделе

На 24 неделе численно большая часть субъектов достигла улучшения на ≥3 балла по сравнению с исходным уровнем по каждому из 8 доменов, оцениваемых с помощью PROMIS-29 (тревожность, депрессия, усталость, влияние боли, физическое функционирование, нарушение сна, удовлетворенность участием в общественной жизни и деятельности, а также интенсивность боли) в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо. На 24 неделе большая часть субъектов в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W достигла улучшения на ≥3 и ≥5 баллов в оценках доменов, связанных с симптомами и воздействием ПсА, включая болевые ощущения, интенсивность боли, усталость, физическое функционирование и способность участвовать в общественной жизни и деятельности по сравнению с плацебо. Кроме того, большая часть субъектов в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W достигла улучшения на ≥3 или ≥5 баллов в таких доменах PROMIS-29, как тревожность, депрессия или нарушения сна, на 24 неделе по сравнению с группой плацебо.

Улучшение по составным показателям активности заболевания

Оценивали влияние гуселькумаба на несколько составных показателей активности ПсА, включая PASDAS, индекс GRACE и MDA/VLDA.

PASDAS

PASDAS, оцениваемая на 0, 8, 16 и 24 неделе, состоит из оценок артрита/псориаза, энтезита, дактилита и физического компонента качества жизни. Пороговые значения для активности заболевания: очень низкие (≤1,9), низкие (≤3,2), умеренные (> 3,2 и <5,4) и высокие (≥5,4).

Изменение относительно исходного показателя в PASDAS на 24 неделе

Большее снижение по сравнению с исходным баллом по PASDAS наблюдалось в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо с 8 неделе по 24 неделю (все

номинальные p <0,001), с наибольшим эффектом на 24 неделе и численно большим размером эффекта в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W.

На 24-й неделе расчетное среднее значение по МНК изменения от исходного балла по PASDAS составляло -2,407 в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и -2,124 в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с -0,959 в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).

Низкая или очень низкая активность заболевания на основании PASDAS до 24 недели

Низкая активность заболевания: Доля субъектов, достигших низкой активности заболевания на основе PASDAS, была численно выше в обеих группах лечения гуселькумабом с 8 недели по 24 неделю. Отличие от плацебо наблюдали с 8 недели для группы 100 мг гуселькумаба Q4W и с 16 недели для группы 100 мг гуселькумаба Q8W. На 24 неделе доля субъектов, достигших низкой активности заболевания на основе PASDAS, составила 36,7% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 30,7% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 11,1% в группе плацебо (оба номинальных p < 0,001).

Очень низкая активность заболевания: По сравнению с группой плацебо большее количество субъектов в обеих группах лечения гуселькумабом достигло VLDA на основе PASDAS на 24 неделе. На 24 неделе доля субъектов, достигших VLDA на основании PASDAS, составила 10,2% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (номинальное p = 0,006) и 5,5% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (номинальное p = 0,172) по сравнению с 1,6 % в группе плацебо.

Индекс GRACE

Индекс GRACE, оцениваемый на 0, 16 и 24 неделях, состоит из оценок артрита, псориаза, физического функционирования и качества жизни при ПсА. Пороговые значения в отношении активности заболевания: низкие (≤2,3), умеренные (> 2,3 и <4,7) и высокие (≥4,7).

Изменение относительно исходного балла по GRACE на 24 неделе

Большее снижение индекса GRACE по сравнению с исходным уровнем наблюдали в обеих группах гуселькумаба по сравнению с группой плацебо как на 16, так и на 24 неделе (все номинальные p <0,001), с наибольшим эффектом на 24 неделе и численно большим размером эффекта в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, чем в группе 100 мг гуселькумаба Q8W. На 24 неделе расчетное среднее значение по МНК изменения от исходного балла по индексу GRACE составляло -2,735 в группе 100 мг гуселькумаба Q4W

и -2,368 в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с -0,854 в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).

Низкая активность заболевания на основе индекса GRACE

Доля субъектов, достигших низкой активности заболевания на основе индекса GRACE, была выше на 16 и 24 неделе в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (28,9% и 42,2%, соответственно; оба номинальных p<0,001), так и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (22,0% и 30,7%, соответственно; номинальное p=0,016 и p<0,001, соответственно) по сравнению с группой плацебо (10,3% и 11,9%, соответственно;).

MDA и VLDA

Минимальная активность заболевания (MDA) считалась достигнутой, если выполнялись 5 из следующих 7 критериев: число болезненных суставов ≤1; число опухших суставов ≤ 1; PASI ≤ 1; оценка боли у пациента по VAS ≤15; оценка общей активности болезни у пациента по VAS (артрит и псориаз) ≤20; HAQ ≤0,5; и LEI ≤1.

Очень низкая активность заболевания (VLDA) считалась достигнутой, если выполнялись все 7 критериев. И MDA, и VLDA оценивали на 0, 16 и 24 неделях.

Критерии MDA на 24 неделе

Доля субъектов, достигших MDA, была выше как на 16, так и на 24 неделе при 100 мг гуселькумаба Q4W (18,0% и 30,5%; номинальное p = 0,010 и p <0,001, соответственно) и 100 мг гуселькумаба Q8W (15,7% и 22,8%, номинальное p = 0,034 и p = 0,012, соответственно) в группах по сравнению с группой плацебо (7,1% и 11,1%, соответственно; таблица 44).

Таблица 44. Количество субъектов, которые соответствовали критериям минимальной активности заболевания (MDA) к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
Популяция анализа: Полная выборка для анализа 1	126	127	128
Исходный уровень			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA[a]	126	127	128
Субъекты с ответом MDA[b,h]	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0
Неделя 16			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA[a]	125	126	127
Субъекты с ответом MDA[b,h]	9 (7,2 %)	20 (15,9 %)	23 (18,1 %)
Все субъекты (включая субъектов с	126	127	128

Таблица 44. Количество субъектов, которые соответствовали критериям минимальной активности заболевания (MDA) к визиту на 24 неделе на основе составной оценки; Полная выборка для анализа 1 (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб	
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W
подстановкой данных)			
Субъекты с ответом MDA[b,c,h]	9 (7,1 %)	20 (15,7 %)	23 (18,0 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		8,6 (0,9, 16,2)	10,8 (2,8, 18,7)
p-значение[e]		0,034	0,010
Неделя 24			
Субъекты, пригодные для оценки ответа MDA[a]	126	127	128
Субъекты с ответом MDA[b,h]	14 (11,1 %)	29 (22,8 %)	39 (30,5 %)
Все субъекты (включая субъектов с подстановкой данных)	126	127	128
Субъекты с ответом MDA[b,c,h]	14 (11,1 %)	29 (22,8 %)	39 (30,5 %)
% разницы (95% ДИ)[d]		11,9 (2,9, 20,9)	19,3 (9,7, 28,9)
p-значение[e]		0,012	< 0,001

[a] Субъекты либо имеют наблюдаемое состояние ответа по MDA, либо соответствуют критерию неэффективности лечения (TF).
[b] Определяются как наблюдаемые субъекты, ответившие на лечение, которые не соответствовали никаким критериям TF до конкретного визита, во время которого оценивался конечный показатель.
[C] Субъекты с отсутствующими данными во время визита считаются субъектами, не ответившими на лечение, во время визита.
[d] Доверительные интервалы основаны на статистике Вальда.
[E] Если критерий Мантеля-Флейсса не выполняется, используется точный критерий Фишера. В противном случае для расчета p-значений используется тест СМН, стратифицированный по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию агентов против TNFα (да/нет). Символ «†» будет добавлен в качестве надстрочного индекса к тем p-значениям, которые рассчитываются с использованием точного критерия Фишера.
[h] MDA достигается при соблюдении по меньшей мере 5 из 7 критериев (количество болезненных суставов ≤ 1, количество опухших суставов ≤ 1, активность и индекс степени тяжести псориаза ≤ 1, оценка боли пациентом ≤ 15, общая оценка пациентом активности заболевания ≤ 20, балл HAQ-DI ≤ 0,5, болезненные точки энтезов ≤ 1).

[TEFMDA01.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TEFMDA01.SAS]
09AUG2019, 10:20

Критерии VLDA на 24 неделе

Доля субъектов, которые соответствовали критериям VLDA на 16 неделе, была низкой и сопоставимой среди всех групп лечения. На 24-й неделе 12 (9,4%) субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 5 (3,9%) субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q8W достигли VLDA по сравнению с 2 (1,6%) субъектами в группе плацебо (номинальное p = 0,007 и p = 0,447, соответственно).

Эффективность и фармакокинетика

Взаимосвязь между выбранными конечными показателями эффективности и минимальной концентрацией гуселькумаба в сыворотке была оценена на основе выборки для ФК анализа (см. раздел 5.1). Данные клинической эффективности (составная оценка) без

подстановки для отсутствующих данных и соответствующие минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке использовались в следующих анализах:

- Ответы по ACR 20/50 или изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 12 неделе в зависимости от минимальной концентрации гуселькумаба в сыворотке на 12 неделе.
- Ответы по ACR 20/50 или изменение относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 20/24 неделе в зависимости от равновесной минимальной концентрации гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе
- Ответ по IGA на 24-й неделе по равновесной минимальной концентрации гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе (у субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование)

Ответы по ACR 20/50 и минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке.

Оказалось, что для частоты ответа по ACR 20 на 12 или 20 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 12 или 20 неделе, по-видимому, существует слабая взаимосвязь «экспозиция-ответ» (приложение GPKACR02A и приложение GPKACR01A). Не наблюдали взаимосвязи «экспозиция-ответ» для частоты ответа по ACR 20 на 24 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 20 неделе (**Фиг. 16**). Кроме того, оказалось, что существует слабая взаимосвязь «экспозиция-ответ» для частоты ответа по ACR 50 на 24 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 20 неделе (**Фиг. 17**). Однако не наблюдалось устойчивого тренда для взаимосвязи «экспозиция-ответ» в отношении частоты ответа по ACR 50 на 12 или 20 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 12 или 20 неделе.

Изменение от исходного балла по DAS28 (СРБ) в зависимости от концентрации гуселькумаба в сыворотке крови

Не наблюдали явной взаимосвязи «экспозиция-ответ» для среднего изменения относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 12 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 12 неделе (приложение GPKDAS02). Не наблюдали также очевидных взаимосвязей между воздействием и ответом для средних изменений относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 20 или 24 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 20 неделе.

Ответ по IGA и минимальные концентрации гуселькумаба в сыворотке

Наблюдалась очевидная взаимосвязь «экспозиция-ответ» в ответе по IGA на 24 неделе по квартилям минимальной концентрации гуселькумаба на 20-й неделе у субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование (**Фиг. 18**).

Сводные данные по эффективности

В этом исследовании Фазы 3 режимы дозирования гуселькумаба 100 мг Q4W и 100 мг Q8W продемонстрировали статистически значимое превосходство по сравнению с плацебо по следующим конечным показателям, основанным как на общепринятых (вне США), так и на специфических для США процедурах корректировки множественности: доля субъектов, которые достигли ответа по ACR 20 на 24 неделе, доля субъектов, которые достигли ответа по IGA псориаза на 24 неделе среди субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкий) на момент включения в исследование, изменение относительно балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе; и изменение относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья на 24 неделе.

Кроме того, на основе общепринятой (вне США) процедуры корректировки множественности, режимы дозирования гуселькумаба 100 мг Q4W и 100 мг Q8W также продемонстрировали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо по следующим конечным показателям: изменение относительно исходного балла по шкале DAS 28 (СРБ) на 24 неделе, доля субъектов с ответом по ACR 20 на 16 неделе и доля субъектов с ответом по ACR 50 на 24 неделе.

100 мг гуселькумаба Q4W также продемонстрировал статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо для ACR 50 на 16 неделе и ACR 70 на 24 неделе на основе общепринятой процедуры (вне США) тестирования. Улучшения по этим конечным показателям были численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с плацебо, но различия не были статистически значимыми.

Основной конечный показатель

Значительно большая доля субъектов в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W (59,4% и 52,0%, соответственно) достигла ответа по ACR 20 на 24-й неделе по сравнению с субъектами в группе плацебо (22,2%) на основании

общепринятых процедур (вне США), так и процедур множественного тестирования для США (оба скорректированных p <0,001).

Главные вторичные конечные показатели

Главные вторичные конечные показатели контролируются в отношении множественности как в общепринятых (вне США), так и в специфических для США процедурах тестирования

- Среди 249 (65,4%) субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование, значительно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (75,3% и 57,3%, соответственно) достигли ответа по IGA псориазе, равного 0. (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижения на ≥2 балла от исходного уровня по IGA псориаза на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (15,4%; как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p<0,001).
- Значительно большее снижение относительно исходного балла по шкале HAQ-DI на 24 неделе наблюдалось в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W (среднее значение по МНК изменения от исходного балла: –0,3968), так и 100 мг гуселькумаба Q8W (изменение среднего значения по МНК относительно исходного балла: –0,3225) по сравнению с группой плацебо (изменение среднего значения по МНК относительно исходного показателя: –0,0743; как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p<0,001).
- Существенно большее улучшение относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья наблюдали в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W (среднее значение по МНК: 6,87), так и 100 мг гуселькумаба Q8W (среднее значение по МНК: 6,10) на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: 1,96; как общепринятое, так и специфическое для США скорректированное p<0,001).

Главные вторичные конечные показатели контролируются в отношении множественности при помощи общепринятых (вне США) процедурах тестирования

- Значительно большее снижение относительно исходного балла по шкале DAS28 (СРБ) на 24 неделе наблюдалось в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W (среднее значение по МНК изменения от исходного балла: –1,61), так и 100 мг гуселькумаба Q8W (изменение среднего значения по МНК относительно исходного балла: –1,43) по

сравнению с группой плацебо (изменение среднего значение по МНК относительно исходного показателя: –0,70; оба общепринятых скорректированных p <0,001).

- Существенно большая доля субъектов в группах, получавших как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (60,2 % и 52,0 % соответственно), достигла ответа по ACR 20 на 16 неделе по сравнению с группой плацебо (25,4 %; оба общепринятых скорректированных p <0,001).
- Существенно большая доля субъектов в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W, так и 100 мг гуселькумаба Q8W (35,9% и 29,9%, соответственно) достигла ответа по ACR 50 на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (8,7%; оба общепринятых скорректированных p <0,001).
- Существенно большая доля субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (26,6%) достигла ответа по ACR50 на 16 неделе, чем в группе плацебо (12,7%, общепринятое скорректированное p = 0,006); Доля субъектов, достигших ответа по ACR50 на 16 неделе, была численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (22,8%), чем в группе плацебо (12,7%), но не достигла статистической значимости после корректировки множественности (общепринятое скорректированное p = 0,086).
- Существенно большая доля субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (20,3%) достигла ответа по ACR70 на 24 неделе, чем в группе плацебо (5,6%, общепринятое скорректированное p< 0,001); Доля субъектов, достигших ответа по ACR70 на 24 неделе, была численно выше в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (11,8%), чем в группе плацебо (5,6%), но не достигла статистической значимости (общепринятое скорректированное p = 0,069).

Главные вторичные конечные показатели не контролируются в отношении множественности

- Среди 222 (58,3%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование:
- На 24 неделе 47,9 % субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 40,3 % субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q8W достигли разрешения энтезита по сравнению с 27,3 % субъектов в группе плацебо (номинальное p = 0,013 и p = 0,094 соответственно).
- На 24-й неделе изменение среднего значения по МНК относительно показателя LEI составило –1,75 в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и –1,35 в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с –1,01 в группе плацебо (номинальное p = 0,004 и p = 0,185 соответственно).

- Среди 142 (37,3%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование:
- Численно большая доля субъектов в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W (63,2 % и 65,3 %, соответственно) достигла разрешения дактилита на 24 неделе по сравнению с группой плацебо (49,1 %; номинальное $p < 0,212$ и $p = 0,088$ соответственно).
- Численно большее снижение по сравнению с исходным уровнем показателя дактилита на 24-й неделе наблюдалось в группах как 100 мг гуселькумаба Q4W (среднее значение по МНК изменения от исходного показателя: –5,82) и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (изменение среднего значения по МНК относительно исходного показателя: -6,11) по сравнению с группой плацебо (изменение среднего значение по МНК относительно исходного показателя: –4,30; номинальное $p < 0,225$ и $p = 0,121$ соответственно).
- Численно большее улучшение относительно исходного показателя SF-36 по психологическому компоненту здоровья на 24 неделе наблюдалось в группе 100 мг гуселькумаба Q4W (среднее значение по МНК: 3,60), и в группе 100 мг гуселькумаба Q8W (среднее значение по МНК: 3,20) по сравнению с группой плацебо (среднее значение по МНК: 2,37; Номинальное $p < 0,214$ и $p = 0,398$, соответственно).

Другие вторичные ожидаемые результаты эффективности

Другие конечные показатели эффективности, связанные с уменьшением признаков и симптомов, которые имеют отношение к суставам

- На 24 неделе частоты ответа по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 были постоянно выше в 2 группах гуселькумаба, чем в группе плацебо.
- Численно большее улучшение постоянно наблюдалось для обеих групп лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо для каждого компонента ACR на 24 неделе.
- Улучшение DAS28 (СРБ) относительно исходного уровня, частота ответа по DAS28 (СРБ) и частота ремиссии DAS28 (СРБ) были стабильно выше в 2 группах гуселькумаба, чем в группе плацебо с течением времени. На 24 неделе 35,9% субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 23,6% субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q8W достигли ремиссии DAS28 (СРБ) по сравнению с группой плацебо (12,7%; номинальное $p < 0,001$ и номинальное $p = 0,025$, соответственно).

- На 24 неделе доля субъектов, достигших ответа по модифицированному PsARC, была постоянно выше в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с плацебо. На 24 неделе доля субъектов, достигших модифицированного ответа по PsARC, составила 72,7% и 59,8% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 31,0% в группе плацебо (оба номинальных p<0,001).
- Улучшение изменения в DAPSA относительно исходного балла и пропорции субъектов, достигших низкой активности заболевания или ремиссии на основе индекса DAPSA, были стабильно выше в 2 группах гуселькумаба, чем в группе плацебо с течением времени. На 24 неделе доля субъектов, достигших низкой активности заболевания по индексу DAPSA, составила 49,2% и 40,9% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 16,7% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).

Другие конечные показатели эффективности, связанные с физическим функционированием

Более значительное снижение в HAQ-DI относительно исходного уровня и более высокий ответ по HAQ-DI (определяемый как улучшение на ≥ 0,35 от исходного уровня) постоянно наблюдалось в 2 группах гуселькумаба по сравнению с плацебо на 24 неделе. На 24 неделе частота ответа по HAQ-DI среди субъектов с баллом по HAQ-DI ≥0,35 на момент включения в исследование составила 57,3% и 50,9% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 29,1% в группе плацебо (номинальное p<0,001 и p=0,001, соответственно).

Другие конечные показатели эффективности, связанные с кожным заболеванием

Среди 249 (65,4%) субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 (легкая) на момент включения в исследование:

- Стабильно большее количество субъектов в 2 группах лечения гуселькумабом достигло балла по IGA, равного 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), и снижения на ≥2 балла относительно исходного уровня или балла по IGA, равного 0 (без проявлений), чем плацебо на 24 неделе. На 24 неделе доля субъектов, достигших 0 баллов по шкале IGA (без проявлений), составляла 53,9% и 38,3% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг

гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 7,7% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).

- На 24 неделе частоты ответа по PASI 50, PASI 75, PASI 90 и PASI 100 были стабильно выше в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо. На 24 неделе частоты ответа по PASI 75, PASI 90 и PASI 100 составили 87,6%, 64,0% и 44,9% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 76,5%, 50,6% и 25,9% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 20,0%, 12,9% и 7,1% в группе плацебо (все номинальные p <0,001).

Другие конечные показатели эффективности, связанные с энтезитом и дактилитом

- Среди 222 (58,3%) субъектов с энтезитом на момент включения в исследование доля субъектов, достигших разрешения энтезита, была выше в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо до 24 недели, а также постоянно наблюдалось численное снижение относительно исходного показателя LEI наблюдали в обеих группах лечения гуселькумабом до 24 недели. Аналогичные результаты наблюдались при использовании индекса энтезопатий SPARCC.
- Среди 142 (37,3%) субъектов с дактилитом на момент включения в исследование доля субъектов, достигших разрешения дактилита, была выше в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо с течением времени до 24 недели, и численно большее снижение относительно исходной балльной оценки дактилита было также последовательно наблюдались в обеих группах лечения гуселькумабом на 24 неделе. Стабильные результаты наблюдались в отношении болезненного дактилита.

Другие конечные показатели эффективности, связанные с BASDAI

Среди 67 (17,6%) субъектов со спондилитом и периферическим артритом и показателем BASDAI> 0 на момент включения в исследование:

- На 24-й неделе изменение среднего значения по МНК относительно исходного показателя по BASDAI составило -2,074 группе 100 мг гуселькумаба Q4W и -2,665 в группе 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с -0,919 в группе плацебо (номинальное p = 0,067 и p = 0,004, соответственно).

- На 24 неделе 35,0% субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q4W и 41,7% субъектов в группе 100 мг гуселькумаба Q8W достигли улучшения в BASDAI на ≥50% по сравнению с 13,0% в группе плацебо (номинальное p = 0,148 и p = 0,082, соответственно).
- На 24 неделе численные улучшения с течением времени по сравнению с плацебо постоянно в компонентах BASDAI наблюдались только в отношении усталости и боли в спине в обеих группах лечения гуселькумабом.

Другие конечные показатели, связанные с качеством жизни, обусловленным состоянием здоровья, и другими результатами, сообщаемыми пациентами

- На 24 неделе в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо наблюдали численно большее улучшение показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья и большую долю субъектов, достигших ≥5-балльного улучшения показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья. На 24 неделе доля субъектов, достигших улучшения на ≥5 баллов относительно исходного показателя SF-36 по физическому компоненту здоровья, составила 53,9% и 51,2% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 28,6% в группе плацебо (оба номинальных p <0,001).
- На 24 неделе в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо наблюдали численно большее улучшение показателя SF-36 по психологическому компоненту здоровья и большую долю субъектов, достигших ≥5-балльного улучшения показателя SF-36 по психологическому компоненту здоровья. Вплоть до 24-й недели доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥5 баллов по сравнению с исходным показателем SF-36 по психологическому компоненту здоровья, составила 43,0% и 37,8% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 25,4% в группе плацебо (номинальное p = 0,003 и p = 0,036, соответственно).
- Численно большее улучшение по сравнению с исходным уровнем в шкале FACIT по показателю утомляемости наблюдали в обеих группах гуселькумаба по сравнению с плацебо на 24 неделе. На 24 неделе расчетное среднее значение по МНК изменения от исходного уровня в шкале FACIT по показателю утомляемости составило 5,841 для групп 100 мг гуселькумаба Q4W и 5,609 для групп 100 мг гуселькумаба Q8W по сравнению с 2,206 в группе плацебо (оба номинальных p <0,001) и 63,3 % и 53,5% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W достигли улучшения на ≥4 балла относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости,

соответственно, по сравнению с 34,9% в группе плацебо (номинальное p <0,001 и p = 0,003, соответственно).

- На 24 неделе в обеих группах лечения гуселькумабом наблюдались численно более значительные улучшения по сравнению с исходным уровнем в Т-баллах каждого из 7 доменов PROMIS 29 по сравнению с группой плацебо. На 24-й неделе доля субъектов, которые достигли улучшения на ≥3 или ≥5 баллов по сравнению с исходным уровнем в баллах доменов PROMIS-29, которые напрямую связаны с симптомами и воздействием ПсА, включая влияние боли, интенсивность боли, усталость, физическое функционирование и способность участвовать в общественной жизни и активностях были численно выше в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо.

Улучшение по составным показателям активности заболевания

- На 24 неделе большее количество субъектов в 2 группах лечения гуселькумабом достигли уровня MDA по сравнению с плацебо. На 24 неделе доля субъектов, достигших MDA, составила 30,5% и 22,8% в группах 100 мг гуселькумаба Q4W и 100 мг гуселькумаба Q8W, соответственно, по сравнению с 11,1% в группе плацебо (номинальное p <0,001 и p = 0,012, соответственно). Более значительное улучшение PASDAS и индекса GRACE также наблюдали в обеих группах лечения гуселькумабом по сравнению с группой плацебо на 24 неделе (все номинальные p <0,001).

Эффективность и фармакокинетика

- Оказалось, что существует слабая взаимосвязь «экспозиция-ответ» для скорости ответа по ACR 50 на 24 неделе в зависимости от квартилей равновесной минимальной концентрации гуселькумаба на 20 неделе, в то время как для скорости ответа по ACR 20 на 24 неделе явной взаимосвязи «экспозиция-ответ» не наблюдалось.
- Не наблюдали явных зависимостей «экспозиция-ответ» для средних изменений относительно исходного балла по DAS28 (СРБ) на 20-й или 24-й неделе по квартилям равновесной минимальной концентрации гуселькумаба на 20 неделе.
- Наблюдалась очевидная взаимосвязь «экспозиция-ответ» в частоте ответа по IGA на 24 неделе потока: по квартилям равновесной минимальной концентрации гуселькумаба на 20-й неделе у субъектов с ≥3% BSA с псориатическим поражением и баллом по IGA ≥2 на момент включения в исследование.

Эффективность и антитела к гуселькумабу

• Присутствие антител к гуселькумабу, по-видимому, не препятствовало ответу по ACR 20 у субъектов, у которых обнаружены антитела к гуселькумабу до 24 недели (3 из 5 субъектов были субъектами с ответом по ACR 20 на 24 неделе). Однако небольшое количество субъектов, которые были положительными по антителам к гуселькумабу (n = 5), не позволяет сделать окончательный вывод о влиянии антител к гуселькумабу на клиническую эффективность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНИВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

Общий обзор ключевых результатов по безопасности, полученных на основании НЯ, зарегистрированных на 24 неделе, представлен в **Таблице 45.** Средняя продолжительность последующего наблюдения и количество введений исследуемого агента были сопоставимы в группах лечения.

Таблица 45. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям на 24 неделе; Выборка для анализа безопасности (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб		
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Популяция анализа: Выборка для анализа безопасности	126	127	128	255
Ср. продолжительность последующего наблюдения (нед.)	23,7	23,9	23,9	23,9
Среднее число введений исследуемого агента	5,8	5,9	5,9	5,9
Среднее число введений плацебо	5,8	2,0	0,0	1,0
Среднее число введений гуселькумаба	0,0	4,0	5,9	4,9
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями	75 (59,5 %)	68 (53,5 %)	71 (55,5 %)	139 (54,5 %)
Субъекты с 1 или более серьезными нежелательными явлениями	5 (4,0 %)	4 (3,1 %)	0	4 (1,6 %)
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями, приведшими к прекращению применения исследуемого агента	3 (2,4 %)	3 (2,4 %)	1 (0,8 %)	4 (1,6 %)
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями сильной интенсивности	3 (2,4 %)	2 (1,6 %)	0	2 (0,8 %)
Субъекты с 1 или более инфекциями:	32 (25,4 %)	33 (26,0 %)	31 (24,2 %)	64 (25,1 %)
Субъекты с 1 или более серьезными инфекциями	2 (1,6 %)	0	0	0
Субъекты с 1 или более реакциями в месте инъекции	0	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	3 (1,2 %)

Таблица 45. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям на 24 неделе; Выборка для анализа безопасности (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб		
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Субъекты с 1 или более злокачественными новообразованиями	0	1 (0,8 %)	0	1 (0,4 %)
Субъекты с 1 или более оппортунистическими инфекциями	0	0	0	0
Субъекты с 1 или более явлениями, ведущими к смерти	1 (0,8 %)	0	0	0

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Нежелательные явления кодируются с помощью MedDRA версии 21.1

[TSFAE01.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE01.SAS]
15MAY2019, 16:14

Доля субъектов, испытывающих НЯ на 24 неделе, в целом была сопоставима в группах лечения: 55,5 % в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 53,5 % в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 59,5 % в группе плацебо.

Наиболее частым СКО из зарегистрированных НЯ были инфекции и инвазии (22,7% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 26,8% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 25,4% в группе плацебо), за которыми следовали заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (17,2% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 14,2% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 19,0% в группе плацебо).

Наиболее распространенные РТ с частотой ≥5% в любой группе лечения на 24 неделе представлены в **Таблице 46**. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит (5,5% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 12,6% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 6,3% в группе плацебо) с последующей инфекцией верхних дыхательных путей (8,6% в группе 100 мг гуселькумаба Q4W, 5,5% в группе 100 мг гуселькумаба Q8W и 6,3% в группе плацебо). Распространенные РТ с частотой ≥ 1 % в любой группе лечения на 24 неделе представлены в приложении TSFAE10. В целом, повышение трансаминаз регистрировали как НЯ у субъектов, получавших лечение гуселькумабом, чаще, чем у субъектов, получавших плацебо, но для этих НЯ не отмечали дозозависимого характера.

Таблица 46. Количество субъектов с нежелательными явлениями, возникшими в результате лечения (исключая серьезные нежелательные явления), с частотой по меньшей мере 5% в любой группе лечения на 24 неделе по системно-органному классу и предпочтительному термину согласно MedDRA; Выборка для анализа безопасности (исследование CNTO1959PSA3001)

		Гуселькумаб		
	Плацебо	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные
Популяция анализа: Выборка для анализа безопасности	126	127	128	255
Ср. продолжительность последующего наблюдения (нед.)	23,7	23,9	23,9	23,9
Среднее число введений исследуемого агента	5,8	5,9	5,9	5,9
Субъекты с 1 или более нежелательными явлениями (за исключением серьезных нежелательных явлений)	75 (59,5 %)	67 (52,8 %)	71 (55,5 %)	138 (54,1 %)
Система MedDRA – системно-органный класс / предпочтительный термин				
Инфекции и инвазии	32 (25,4 %)	34 (26,8 %)	29 (22,7 %)	63 (24,7 %)
Назофарингит	8 (6,3 %)	16 (12,6 %)	7 (5,5 %)	23 (9,0 %)
Инфекция верхних дыхательных путей	8 (6,3 %)	7 (5,5 %)	11 (8,6 %)	18 (7,1 %)
Лабораторные исследования	7 (5,6 %)	15 (11,8 %)	9 (7,0 %)	24 (9,4 %)
Повышение аланинаминотрансферазы	3 (2,4 %)	8 (6,3 %)	5 (3,9 %)	13 (5,1 %)
Повышение аспартатаминотрансферазы	3 (2,4%)	9 (7,1 %)	3 (2,3 %)	12 (4,7 %)

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Нежелательные явления кодируются с помощью MedDRA версии 21.1

[TSFAE11.RTF] [CNTO1959\PSA3001\DBR_WEEK_24\RE_WEEK_24\PROD\TSFAE11.SAS]
19APR2019, 14:25

Пример 3. Гуселькумаб продемонстрировал улучшение в PROMIS-29 и независимый эффект лечения на утомляемость после коррекции на клинический ответ (ACR20) у пациентов с псориатическим артритом, которые ранее не получали биологические препараты, и у пациентов, которые ранее получали лечение биологическим агентом(-ами) против TNFα

Информационная система-29 для измерения оценок результатов, полученных от пациентов - PROMIS-29 (PROMIS-29)

PROMIS-29 на 24 неделе: Пациенты с псориатическим артритом (ПсА) испытывают общие системные симптомы, включая боль, усталость, депрессию, нарушение сна, плохое физическое функционирование и снижение социальной активности. PROMIS-29 (Информационная система-29 для измерения оценок результатов, полученных от пациентов)

представляет собой проверенный универсальный инструмент для оценки состояния здоровья, используемый для оценки лечебного эффекта GUS на симптомы у пациентов с ПсА. PROMIS-29 состоит из 7 доменов (депрессия, тревожность, физическое функционирование, влияние боли, усталость, нарушение сна и социальная активность) и цифровой шкалы оценки интенсивности боли от 0 до 10 (NRS). Необработанная оценка для каждого домена преобразуется в стандартизованный Т-балл со средним значением 50 (среднее значение для генеральной совокупности) и стандартным отклонением (станд. откл.) 10. Более высокие баллы PROMIS представляют собой большую часть оцениваемой концепции. Улучшение на ≥5 баллов (1/2 стандартного отклонения от Т-балла) определяется как клинически значимое. На момент включения в исследование средние Т-баллы PROMIS-29 для физического функционирования, социальной активности, нарушения сна, боли и утомляемости были хуже, чем у населения США в целом. На 24 неделе пациенты, получавшие GUS Q8W, достигли более значительных улучшений по сравнению с исходным показателем во всех доменах PROMIS-29 по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) (**Таблица 47 и Фиг. 19**). Результаты были стабильными в группе GUS Q4W, за исключением тревожности и нарушения сна. Больше пациентов, получавших GUS, достигло клинически значимого улучшения по сравнению с плацебо, за исключением депрессии и тревожности в группе GUS Q4W, для которой наблюдали улучшение в численном выражении (Фиг. 6). P-значения основаны на тесте Кохрана - Мантеля - Хенселя, стратифицированном по применению на момент включения в исследование небиологических БМАРП (да, нет) и предшествующему воздействию агентов против TNFα (да/нет). Пациенты с активным ПсА, получавшие GUS, достигли клинически значимого уменьшения симптомов и улучшения физического функционирования и социальной активности по сравнению с плацебо на 24 неделе (**Фиг. 20**).

Таблица 47. Среднее по методу наименьших квадратов (МНК) изменение Т-баллов домена PROMIS-29 по сравнению с исходным уровнем

	Среднее по МНК изменение относительно исходного уровня		
	PBO	GUS Q8W	GUS Q4W
Тревожность	–1,37	–3,23*	–2,92
Депрессия	–0,85	–3,4**	–2,67*
Утомляемость	–1,86	–4,79**	–5,08**
Влияние боли	–2,30	–5,49**	–5,69**
Физическое функционирование	1,34	3,89**	5,05**
Нарушение сна	–1,17	–3,48**	–2,46
Социальная активность	1,45	4,90**	4,52**

Интенсивность боли	–0,56	–1,98**	–2,32**
Номинальные p-значения и плацебо: *<0,05, **<0,01			

FACIT-утомляемость

Шкалу FACIT по показателю утомляемости на основании сообщаемых пациентом результатов (PRO), которая продемонстрировала содержательную валидность и сильные психометрические свойства в клинических исследованиях, использовали для оценки влияния GUS на утомляемость у пациентов, участвовавших в исследованиях, описанных выше.

Способ. В DISC 1 и DISC 2 были включены пациенты с активным ПсА, несмотря на небиологические БМАРП и/или НПВП, которые в большинстве ранее не получали лечение биологическими препаратами, за исключением ~ 30% пациентов в DISC 1, которые получали 1-2 TNFi. Субъекты были рандомизированы (1: 1: 1) слепым способом на подкожное введение 100 мг GUS на 0 неделе и 4 неделе, а затем каждые (Q) 8 недель, на 100 мг GUS Q4W или на соответствующее плацебо. Допускалось сопутствующее лечение выбранными небиологическими БМАРП, пероральными кортикостероидами и НПВП. Шкала FACIT по показателю утомляемости представляет собой инструмент PRO с 13 пунктами, оценивающий утомляемость и ее влияние на повседневную деятельность и функции за последние семь дней, с общим баллом от 0 до 52, более высокий балл означает меньшую утомляемость. Изменение на ≥4 баллов было определено как клинически значимое (Cella et al. *Journal of Patit-Reported Outdomated*. 2019;3:30). Изменение относительно исходного уровня в шкале FACIT по показателю утомляемости анализировали с использованием MMRM (**Фиг. 19**). Независимость эффекта лечения на FACIT по показателю утомляемости от эффекта на ACR20 оценивали с помощью анализа медиации (Valeri et al. *Psychologic Meth*. 2013; 18: 137) (**Таблица 48**), чтобы оценить естественный прямой эффект (NDE) и естественный непрямой эффект (NIE), опосредованный ответом по ACR20.

На момент включения в исследование в DISC 1 и 2 средние оценки (станд. откл.) по шкале FACIT по показателю утомляемости составляли 30,4 (10,4) и 29,7 (9,7), соответственно, что указывает на утомляемость от умеренной до тяжелой. В обоих исследованиях DISCOVER 1 и 2 лечение с использованием гуселькумаба (GUS) привело к значительному

улучшению показателей FACIT по показателю утомляемости по сравнению с группой плацебо уже на 8 неделе (**Фиг. 21А–В**). 54-63% пациентов на GUS по сравнению с 35-46% пациентов на плацебо достигли клинически значимого улучшения (≥4 балла) в шкале FACIT по показателю утомляемости (P≤0,003). Анализ медиации показал, что независимое влияние лечения на утомляемость после корректировки ответа по ACR20 (естественный прямой эффект [NDE], таблица 26) составило 12–36 % в группе дозирования GUS Q8W и 69–70 % в группе GUS Q4W (**Фиг. 21**).

Таблица 48. Анализ медиации эффекта ответа по ACR 20 на изменение по сравнению с исходным уровнем в шкале FACIT по показателю утомляемости на 24 неделе

	Эффект	**100 мг GUS Q8W и плацебо** Оценка (95% ДИ)	**100 мг GUS Q4W и плацебо** Оценка (95% ДИ)
DISC 1	NDE	0,36 (–1,7, 2,4)	2,60 (0,6, 4,5)*
	NIE	2,75 (1,4, 4,3)*	1,20 (0,3, 2,3)*
	Общий эффект	3,12 (1,0, 5,2)*	3,79 (1,9, 5,4)*
	Независимый от пропорции	11,7 %	68,5 %
	Опосредованный пропорцией	88,3 %	31,5 %
DISC 2	NDE	1,44 (–0,1, 3,0)	2,49 (1,0, 4,1)*
	NIE	2,53 (1,6, 3,6)*	1,09 (0,4, 1,9)*
	Общий эффект	3,97 (2,4, 5,5)*	3,58 (2,1, 5,0)*
	Независимый от пропорции	36,3 %	69,7 %
	Опосредованный пропорцией	63,7 %	30,3 %

* P и плацебо<0,02
NDE = естественный прямой эффект (эффект на FACIT по шкале утомляемости выше эффекта на ACR20),
NIE = естественный непрямой эффект (эффект на FACIT по шкале утомляемости, опосредованный ACR20)
В анализе медиации использовали модели линейной регрессии и логистической регрессии с бутстрэппингом

Вывод. В 2 исследованиях Фазы 3 лечение GUS субъектов с активным ПсА привело к значительным улучшениям по сравнению с плацебо в отношении усталости, включая существенный эффект на шкалу FACIT по показателю утомляемости, которое не зависело от эффектов на ACR 20, особенно в группе, принимавшей дозу Q4W.

Пример 4. Специфическое ингибирование ИЛ-23 гуселькумабом при активном псориатическом артрите: годовые результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования фазы 3 с участием пациентов, которые ранее не получали лечение биологическими препаратами или принимали ингибитор TNFα (CNTO1959PSA3002).

В то время как цель анализа на 24 неделе заключалась в сравнении групп лечения (т. е. гуселькумаба и плацебо), основное внимание в исследовании продолжительностью

52 недели было представление данных о поддержании эффективности с 24 по 52 неделю (последняя запланированная оценка данных об эффективности) по улучшению суставных и кожных признаков и симптомов, физического функционирования и качества жизни, связанного со здоровьем. В исследовании также обобщены совокупные результаты безопасности при первом введении исследуемого агента с 0 недели по 60 неделю (конец исследования). Анализируемая популяция на 52 неделе включает всех рандомизированных пациентов, продолжающих получать исследуемое лечение на 24 неделе.

Анализ на 52 неделе не контролировался плацебо или активным контролем, поскольку все пациенты, получавшие плацебо, на 24 неделе перешли на лечение Q4W. Следовательно, для неконтролируемого периода невозможно провести формальную статистическую проверку (недели 24-52), и предоставляются только описательные статистические данные. Данные основаны на «наблюдаемой» совокупности и поэтому носят только описательный характер без проведения формального статистического тестирования

Способ

В исследовании участвовал 381 пациент, в том числе пациенты, получавшие TNF (31%) в течение 48 недель лечения. Взрослые с активным ПсА (≥3 опухших + ≥3 болезненных суставов; СРБ ≥0,3 мг/дл), несмотря на стандартную терапию. Прибл. 30% пациентов могли ранее получить ≤2 TNFi. Пациенты были рандомизированы 1: 1: 1, стратифицированы по БМАРП на 0 неделю [да/нет] и предшествующему применению TNFi (да/ нет), для получения 100 мг GUS Q4W; 100 мг GUS на 0 неделю, 4 неделю и Q8W; или плацебо. На 24 неделю пациенты с плацебо перешли на 100 мг GUS Q4W (PBO→Q4W). 48 неделя – последняя доза исследуемого агента. Показаны частоты ответа по ACR на 52 неделю, основанные на подстановке данных при отсутствии ответа (NRI) для отсутствующих данных и наблюдаемых у пациентов, все еще принимающих исследуемый агент на 24 неделе. Показаны наблюдаемые данные для дополнительных конечных показателе. НЯ регистрируются на 60 неделе.

Результаты

362/381 (95%) рандомизированных пациентов продолжили исследование агента на 24-й неделе (125 Q4W, 123 Q8W, 114 плацебо→Q4W), 347/381 (91%) пациентов завершили лечение и 343/381 (90%) завершили исследование. Частота ответа по NRI ACR20 сохранялась на 52 неделе (Q4W – 73%, Q8W – 60%; **ФИГ. 22А–В**). Аналогичные модели ответов наблюдались для более строгих критериев ACR50/70 (**ФИГ. 23А–В, ФИГ. 24А–**

B). Наблюдаемые ответы по ACR в целом (**ФИГ. 25A–B, ФИГ. 26A–B, ФИГ. 27A–B**) и у пациентов с предшествующим применением TNFi (**ФИГ. 25A, ФИГ. 26A, ФИГ. 27A**) и без такого применения (**ФИГ. 25B, ФИГ. 26B, ФИГ. 27B**) также сохранялись на 52 неделе. Улучшение других клинических результатов также сохранялось на 52 неделе (**ФИГ. 28–ФИГ. 34**), и ответы пациентов, переходящих на препарат с плацебо→Q4W на 24 неделе, в целом соответствовали другим пациентам, получавшим GUS, к 52 неделе (**Таблица 49**). На 24 неделе у 4 (2%) пациентов, получавших GUS, и у 5 (4%) пациентов, получавших плацебо, были серьезные НЯ; ни один из пациентов, получавших GUS, и 2 (2%) пациента, получавших плацебо, не имели серьезной инфекции. На 60 неделе серьезные НЯ и серьезные инфекции наблюдались, соответственно, у 4% и 1% из всех 369 пациентов, получавших GUS; ни один пациент, получавший GUS, не умер или не имел ВЗК, оппортунистических инфекций / активного туберкулеза или реакций, подобных анафилактической реакции / реакции по типу сывороточной болезни.

Таблица 49

Наблюдаемая активность[1]	**GUS Q4W**		**GUS Q8W**		**Плацебо (O-24 недели) →Q4W(24-52 недели)**	
Данные представлены в %, если не указано иное	**W24**	**52 нед.**	**W24**	**52 нед.**	**W24**	**52 нед.**
Дактилит на 0 нед., n	37	37	49	44	47	43
Разрешение	64,9	78,4	67,3	79,5	61,7	81,4
Энтезит на 0 нед., n	71	70	71	64	71	63
Разрешение	49,3	62,9	40,8	56,3	31,0	69,8
≥3% BSA с псориазом, IGA ≥2 на 0 нед., n	88	88	81	75	68	66
IGA 0/1 + снижение на ≥2 баллов	76,1	83,0	58,0	69,3	17,6	81,5[2]
PASI75	87,5	94,3	76,5	80,0	20,6	84,8
PASI90	63,6	76,1	50,6	66,7	13,2	72,7
PASI100	45,5	64,8	25,9	48,0	7,4	62,1
HAQ-DI, n	125	124	123	114	114	104
Среднее по МНК изменение	–0,4	–0,5	–0,3	–0,4	–0,1	–0,4
Показатели SF-36, n (среднее изменение)	124	124	123	114	114	104
Физический компонент здоровья - PCS	6,6	8,5	6,5	7,3	2,7	6,9
Психологический компонент здоровья - MCS	3,8	4,9	3,0	5,1	1,8	4,2
MDA, n	125	124	123	112	114	103
Ответ по MDA	31,2	40,3	23,6	33,9	12,3	31,1
VLDA, n	125	124	123	114	113	104

Наблюдаемая активность[1]	GUS Q4W		GUS Q8W		Плацебо (О-24 недели) →Q4W(24-52 недели)	
Данные представлены в %, если не указано иное	W24	52 нед.	W24	52 нед.	W24	52 нед.
Ответ по VLDA	9,6	16,9	4,1	12,3	1,8	14,4

[1]Рандомизированные пациенты все еще принимают исследуемый агент на 24 неделе; [2]n=65

Как показано выше, обе дозы гуселькумаба (Q4W и Q8W) либо поддерживали, либо демонстрировали количественные улучшения по всем клиническим конечным показателям за период с 24 по 52 неделю. Данные также показали, что обе дозы гуселькумаба были безопасными и хорошо переносились до 52 недели. Профиль безопасности гуселькумаба в этой популяции пациентов с псориатическим артритом до 52 недели в целом соответствовал профилю, продемонстрированному в показаниях для лечения псориаза. Подобно первичному анализу на 24 неделе, 52-недельный анализ демонстрируют отсутствие общего ответа на дозу в областях эффективности (суставы, энтезит, дактилит, физическое функционирование или качество жизни) между режимами дозирования Q8W и Q4W. Наблюдалась численная разница в доле субъектов с кожным ответом между режимами дозирования Q4W и Q8W (то есть ответ по IGA 83% в Q4W и 69% в Q8W. Эта разница меньше, чем то, что было замечено в анализе на 24 неделе (например, ответ по IGA 75,3% в Q4W и 57,3% в Q8W).

С 24 недели по 52 неделю, оценка безопасности

Режимы дозирования GUS 100 мг Q4W и Q8W были безопасными и хорошо переносились до конца исследования (**таблица 50**). Профиль безопасности GUS в этой популяции пациентов с псориатическим артритом до конца исследования в целом соответствовал профилю, продемонстрированному в показаниях для лечения псориаза.

Таблица 50. Обобщенная информация по возникающим в ходе лечения нежелательным явлениям до конца исследования

	Отчетный период до конца исследования				
	100 мг GUS Q8W	GUS 100 мг Q4W	PBO→GUS 100 мг Q4W	GUS Комб. 100 мг Q4W	Все комбинированные GUS
Выборка для анализа: выборка для анализа безопасности	127	128	114	242	369

Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	58,3	59,5	35,3	48,1	51,6
Среднее кол-во введений исследуемого агента	12,4	12,7	6,8	9,9	10,8
НЯ	87 (68,5 %)	89 (69,5 %)	55 (48,2 %)	144 (59,5 %)	231 (62,6 %)
СНЯ	8 (6,3 %)	4 (3,1 %)	4 (3,5 %)	8 (3,3 %)	16 (4,3 %)
НЯ, приводящие к прекращению лечения	5 (3,9 %)	1 (0,8 %)	3 (2,6 %)	4 (1,7 %)	9 (2,4 %)
НЯ сильной интенсивности	5 (3,9 %)	4 (3,1 %)	1 (0,9 %)	5 (2,1 %)	10 (2,7 %)
Инфекции	54 (42,5 %)	49 (38,3 %)	30 (26,3 %)	79 (32,6 %)	133 (36,0 %)
Серьезные инфекции	2 (1,6 %)	0	2 (1,8 %)	2 (0,8 %)	4 (1,1 %)
Реакции в месте инъекции	2 (1,6 %)	4 (3,1 %)	2 (1,8 %)	6 (2,5 %)	8 (2,2 %)
Суицидальные мысли - уровень 1	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)	2 (0,8 %)	4 (1,1 %)
СССНЯ	0	0	0	0	0
Летальный исход	0	0	0	0	0
Злокачественное новообразование	1 (0,8 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,4 %)	2 (0,5 %)

Заключение

Данные демонстрируют заметное влияние на признаки и симптомы, которые сохранялись и в дальнейшем улучшались у пациентов, ранее не получавших биологический препарат, и пациентов, получавших анти-TNF, на 52 неделе, подтверждая надежную и устойчивую эффективность и безопасность, наблюдаемую на 24 неделе.

Результаты на 52 неделе продемонстрировали постоянное улучшение по сравнению с ранее сообщенными результатами на 24 неделе, что является дополнительным доказательством того, что стойкость ответа является важной характеристикой терапии путем ингибирования ИЛ-23. Оба режима дозирования продемонстрировали клинически значимое повышение эффективности в отношении признаков и симптомов псориаза суставов и кожи, физического функционирования, энтезита, дактилита и качества жизни, связанного со здоровьем, в течение 1 года экспозиции, в том числе у пациентов, которые

были пациентами, ранее принимавшими TNF. Режимы дозирования гуселькумаба 100 мг Q4W и Q8W были безопасными и хорошо переносились вплоть до 52 недели.

Пример 5. Специфическое ингибирование ИЛ-23 гуселькумабом при активном псориатическом артрите: Результаты второго года рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования фазы 3 с участием пациентов, которые ранее не получали лечение биологическими препаратами или принимали ингибитор TNFα (CNTO1959PSA3002).

В центре внимания данного анализа на 112-й неделе (конец исследования) находятся данные о сохранении эффективности препарата с 52 по 100 неделю (последняя запланированная оценка эффективности) в отношении улучшения признаков и симптомов ПсА, физической функции, качества жизни, связанного со здоровьем, и замедления прогрессирования структурных повреждений. В исследовании также обобщены совокупные результаты безопасности при первом введении исследуемого агента с 0 недели по 112 неделю. Анализируемая популяция на 112 неделе включает всех рандомизированных пациентов, продолжающих получать исследуемое лечение на 52 неделе. С учетом этих данных гуселькумаб является единственным ингибитором ИЛ–23 с положительными данными фазы 3 по рентгенографическому прогрессированию и долгосрочными данными второго года.

В связи с отсутствием контрольной группы после 24 недели все анализы носили характер описательной статистики и основывались на наблюдаемых данных.

Способ

Что касается выборки для анализа эффективности, то полная выборка для анализов 3 (неделя 52 - неделя 100), использованная для определения всех конечных точек клинической эффективности, включает всех рандомизированных субъектов, продолжающих лечение на 52 неделе исследования (N = 687). При анализе эффективности испытуемых анализируют в соответствии с рандомизированной группой лечения, в которую они были распределены, независимо от того, какое лечение они фактически получали. Аналогично определяют полную выборку для анализа 3 в отношении структурных повреждений (Кампания прочтения 3), используемую для рентгенографических конечных точек (N = 687).

Что касается выборки для анализа безопасности (неделя 0 - неделя 112), то в эту выборку включают всех субъектов, получивших хотя бы 1 (полную или неполную) дозу

исследуемого агента (N = 739). При анализе безопасности субъектов анализируют с учетом получаемого ими лечения, независимо от того, на какое лечение они были рандомизированы. Субъектов, перешедших с плацебо на гуселькумаб 100 мг Q4W, анализировали как получающих гуселькумаб, начиная с первой дозы гуселькумаба, а их данные по безопасности до приема первой дозы гуселькумаба учитывали в группе плацебо.

Результаты

<u>Информация о субъектах и лечении</u>

В общей сложности был рандомизирован 741 субъект на 0 неделе на 119 площадках в 13 странах (Малайзия, Тайвань, Болгария, Чехия, Эстония, Латвия, Литва, Польша, Россия, Испания, Турция, Украина и США), и 739 получили по крайней мере одну дозу исследуемого агента (245, 248 и 246 соответственно в группах гуселькумаба 100 мг Q4W, Q8W и плацебо); 712 продолжали и получали лечение на 24 неделе или позже, включая 234, 240 и 238 соответственно в группах гуселькумаба 100 мг Q4W, Q8W и плацебо, перешедших на гуселькумаб 100 мг Q4W; 687 продолжали и получали лечение на 52 неделе или позже, в том числе 227 в группе гуселькумаба 100 мг Q4W, 232 в группе гуселькумаба 100 мг Q8W и 228 в группе плацебо, перешедшей на гуселькумаб 100 мг Q4W.

В целом 87 (11,8 %) из 739 рандомизированных и получавших лечение субъектов прекратили прием препарата до 100 недели, а 652 (88,2 %) субъектов завершили лечение на 100 неделе. Наиболее частой причиной прекращения приема препарата были нежелательные явления, о которых сообщили 33 (4,5 %) субъекта. Из 687 субъектов, продолжавших и получавших лечение на 52 неделе и далее, 35 (5,1 %) прекратили прием исследуемого агента до 100 недели, то есть 3,5 % (8/227), 3,9 % (9/232) и 7,9 % (18/228) субъектов соответственно в группах гуселькумаба 100 мг Q4W, Q8W и плацебо, перешедших на прием гуселькумаба 100 мг Q4W. Наиболее частой причиной прекращения приема исследуемого агента после 52 недели были нежелательные явления, о которых сообщили 2,2 % (15/687) субъектов, то есть 1,3 % (3/227), 2,2 % (5/232) и 3,1 % (7/228) соответственно в группах гуселькумаба 100 мг Q4W, Q8W и плацебо, перешедших на гуселькумаб 100 мг Q4W.

Эффективность

Конечные показатели клинической эффективности

Анализ конечных показателей клинической эффективности, включая конечные показатели по суставным и кожным признакам и симптомам, физической функции, энтезиту, дактилиту и качеству жизни, связанному со здоровьем, проводили на каждом визите с 52 по 100 неделю. На всех графических материалах конечных показателей ответа отображаемые доверительные интервалы были основаны на статистике Вальда.

Ответы по ACR 20/50/70

После 52 недели данные ответа по ACR собирали на 68, 76, 84 и 100 неделях. Доли субъектов, достигших ответов по ACR 20, 50 и 70 в период с 52 до 100 недели, представлены на ФИГ. 35A–C.

В группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и Q8W, наблюдали улучшение, и показатели ответа по ACR20, ACR50 и ACR70 дополнительно увеличивались численно с 52 по 100 неделю. С 52 по 100 неделю наблюдаемые показатели ответов по ACR 20, 50, 70 в группе Q4W составили соответственно от 77,0 % (174/226) до 84,9 % (186/219), от 49,6 % (112/226) до 62,3 % (137/220) и от 28,3 % (64/226) до 38,6 % (85/220), а в группе Q8W соответственно от 78,9 % (183/232) до 82,1 % (183/223), от 50,9 % (118/232) до 60,7 % (136/224) и от 29,7 % (69/232) до 39,3 % (88/224). Улучшение также сохранялось во всех компонентах ACR до недели 100.

В группе плацебо, перешедшей на 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, также сохранялось улучшение, и показатели ответа по ACR20, ACR50 и ACR70 также дополнительно увеличивались численно с 52 по 100 неделю. С 52 по 100 неделю наблюдаемые показатели ответов по ACR 20, ACR 50 и ACR 70 составили от 68,7 % (156/227) до 79,2 % (168/212), от 44,3 % (101/228) до 55,2 % (117/212) и от 19,5 % (44/226) до 34,3 % (73/213) соответственно. Улучшение также наблюдалось во всех компонентах ACR до недели 100.

Шкала HAQ-DI (изменение относительно исходного уровня)

После 52 недели данные по шкале HAQ-DI собирали на 68, 76, 84 и 100 неделях. На ФИГ. 36 показаны средние изменения по шкале HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем в период с 52 недели по 100 неделю.

В группах, получавших 100 мг гуселькумаба как в режиме Q4W, так и в режиме Q8W, снижение (улучшение) показателей по шкале HAQ-DI продолжалось и хорошо

сохранялось с 52 по 100 неделю. С 52 по 100 неделю среднее изменение (СО) по шкале HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем составило от –0,51 (0,583) до –0,60 (0,569) в группе Q4W и от –0,48 (0,562) до –0,59 (0,582) в группе Q8W.

В группе, перешедшей с плацебо на 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W, снижение (улучшение) показателей по шкале HAQ-DI также продолжалось и хорошо сохранялось с 52 по 100 неделю. С 52 по 100 неделю среднее изменение (СО) по шкале HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем составило от –0,39 (0,583) до –0,54 (0,567).

Ответы IGA/PASI 90 среди лиц с псориатическим поражением ≥ 3 % BSA и баллом IGA ≥ 2 на исходном уровне

После 52 недели данные ответа по IGA и PASI собирали на 76 и 100 неделях. Доли субъектов, достигших ответов по IGA или PASI 90 в период с 52 до 100 недели, представлены на ФИГ. 37A и 37B.

В группах, получавших 100 мг гуселькумаба как в режиме Q4W, так и в режиме Q8W, сохранялись показатели ответов как по IGA, так и по PASI 90 с 52 по 100 неделю. С 52 по 100 неделю наблюдаемые показатели ответа по IGA и PASI 90 в группе Q4W составили соответственно от 84,4 % (146/173) до 82,4 % (140/170) и от 81,5 % (141/173) до 80,0 % (136/170), а в группе Q8W— от 76,9 % (130/169) до 76,4 % (126/165) и от 76,9 % (130/169) до 75,0 % (123/164).

В группе плацебо→гуселькумаб 100 мг Q4W показатели ответа по IGA и PASI 90 также сохранялись с 52 по 100 неделю. С 52 по 100 неделю наблюдаемые показатели по IGA и PASI 90 составили от 84,2 % (144/171) до 88,1 % (141/160) и от 76,6 % (131/171) до 87,5 % (140/160) соответственно.

Разрешение энтезита и изменение среди субъектов с ентезитом на момент включения в исследование

После 52 недели на 76 и 100 неделях проводили оценку энтезита по индексу Лидскому индексу энтезопатий (LEI). На ФИГ. 38A и 38B показана доля испытуемых, достигших разрешения энтезита, и изменение по сравнению с исходным уровнем оценки энтезита (по LEI) в период с 52 по 100 неделю.

В группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и Q8W, показатели разрешения по LEI сохранялись от 52 до 100 недели: от 61,0 % (97/159) до 67,7 % (105/155) в группе Q4W и от 66,0 % (97/147) до 77,5 % (110/142) в группе Q8W. Средний показатель LEI уменьшается по сравнению с исходным уровнем и сохраняется с 52 по 100 неделю. С

52 по 100 неделю среднее изменение (СО) по шкале LEI по сравнению с исходным уровнем составило от –2,08 (1,721) до –2,22 (1,802) в группе Q4W и от –1,90 (1,658) до –2,15 (1,652) в группе Q8W.

В группе плацебо→гуселькумаб 100 мг Q4W показатели разрешения по LEI также сохранялись от 52 до 100 недели: от 67,3 % (111/165) до 75,2 % (115/153). Среднее изменение (СО) показателя LEI по сравнению с исходным уровнем составляет –2,09 (1,594) на 52 неделе и –2,38 (1,697) на 100 неделе.

Разрешение дактилита среди субъектов с дактилитом на момент включения в исследование

После 52 недели степень дактилита оценивали на неделе 76 и 100. На ФИГ. 39А и 39В показана доля испытуемых, достигших разрешения дактилита, и изменение по сравнению с исходным уровнем оценки дактилита в период с 52 по 100 неделю.

В группах, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и Q8W, показатели разрешения дактилита сохранялись от 52 до 100 недели: от 80,7 % (88/109) до 82,9 % (87/105) в группе Q4W и от 81,7 % (85/104) до 91,1 % (92/101) в группе Q8W. С 52 по 100 неделю среднее изменение (СО) показателей дактилита по сравнению с исходным уровнем составило от –7,43 (8,659) до –7,90 (9,138) в группе Q4W и от –7,29 (9,783) до –7,94 (10,118) в группе Q8W.

В группе плацебо–гуселькумаб 100 мг Q4W показатели разрешения дактилита также сохранялись от 52 до 100 недели: от 78,3 % (72/92) до 83,7 % (72/86). Среднее изменение (СО) показателя дактилита по сравнению с исходным уровнем составляет –7,45 (9,221) на 52 неделе и –8,07 (9,629) на 100 неделе.

Шкала SF–36 MCS/ PCS (изменение относительно исходного уровня)

После 52 недели данные по шкале SF–36 собирали на 76 и 100 неделях. На ФИГ. 40А и 40В показано изменение по сравнению с исходным уровнем показателей по шкале SF–36 MCS и PCS в период с 52 по 100 неделю.

В группах, получавших 100 мг гуселькумаба как в режиме Q4W, так и в режиме Q8W, улучшение показателей по шкале SF–36 PCS продолжалось с 52 по 100 неделю. С 52 по 100 неделю среднее изменение (СО) по шкале SF–36 PCS по сравнению с исходным уровнем составило от 9,02 (8,626) до 10,56 (8,745) в группе Q4W и от 9,44 (8,285) до 11,28 (9,275) в группе Q8W. Улучшения по шкале SF–36 MCS по существу сохранялись с 52 недели до 100 недели. С 52 по 100 неделю среднее изменение (СО) по шкале SF–36

MCS по сравнению с исходным уровнем составило от 4,13 (9,137) до 4,94 (9,593) в группе Q4W и от 4,54 (9,785) до 4,72 (9,901) в группе Q8W.

В группе плацебо→100 мг гуселькумаба Q4W улучшение показателей по шкале SF–36 PCS также продолжалось с 52 по 100 неделю. Среднее изменение (CO) показателя по шкале SF–36 PCS по сравнению с исходным уровнем составляет 8,17 (8,219) на 52 неделе и 10,51 (8,682) на 100 неделе. Улучшения по шкале SF–36 MCS по существу сохранялись с 52 недели до 100 недели. Среднее изменение (CO) показателя по шкале SF–36 MCS по сравнению с исходным уровнем составляет 4,38 (10,940) на 52 неделе и 4,61 (11,253) на 100 неделе.

Радиографические конечные показатели

Анализ рентгенографических конечных показателей в этом исследовании TLR на 112 неделе основывался на данных кампании прочтения 3, в которую вошли те субъекты, у которых был сделан хотя бы один рентгенографический снимок после 52 недели до 100 недели. В этой кампании прочтения все радиографические изображения для субъекта (включая изображения на момент включения в исследование, 24 неделе, 52 неделе, 100 неделе и/или на момент досрочного прекращения приема исследуемого препарата или участия в исследовании) считывались вместе независимо друг от друга, каждым из двух основных экспертов, которые работали в режиме анонимности в отношении личности субъекта и временного порядка изображений. Анализы проводили на основе полной выборки для анализа 3 в отношении структурного повреждения (N = 687) на наблюдаемых данных без учета недостающих данных. На всех графических материалах конечных показателей ответа отображаемые доверительные интервалы были подсчитаны на основе статистики Вальда.

Ингибирование прогрессирования структурного повреждения с 52 недели до 100 недели по сравнению с исходным уровнем до 52 недели

<u>Изменение модифицированного балла по vdH-S, показателя эрозии (ERN) и оценки JSN</u>

На ФИГ. 41A–C показаны средние изменения этих показателей от 52 до 100 недели по сравнению с исходным уровнем до 52 недели для групп, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и Q8W. Следует отметить, что группа плацебо → гуселькумаб 100 мг Q4W не включена в это графическое изображение, так как перекрестный переход произошел на 24 неделе.

В группах, получавших 100 мг гуселькумаба как в режиме Q4W, так и в режиме Q8W, ингибирование радиографического прогрессирования в основном сохранялось с 52 по 100 неделю. Среднее изменение (СО) модифицированного балла по vdH-S по сравнению с исходным уровнем до 52 недели и от 52 недели до 100 недели составило 1,06 (4,464) и 0,75 (4,021) в группе Q4W и 0,99 (2,980) и 0,46 (2,419) в группе Q8W. Аналогичные результаты также наблюдались для показателей эрозии и оценки JSN. Среднее изменение (СО) показателей эрозии по сравнению с исходным уровнем до 52 недели и от 52 недели до 100 недели составило 0,63 (2,972) и 0,45 (2,900) в группе Q4W и 0,71 (2,362) и 0,26 (1,751) в группе Q8W. Среднее изменение (СО) оценки по JSN по сравнению с исходным уровнем до 52 недели и от 52 недели до 100 недели составило 0,43 (1,917) и 0,30 (1,319) в группе Q4W и 0,28 (0,944) и 0,20 (0,917) в группе Q8W.

В группе плацебо→гуселькумаб 100 мг Q4W среднее изменение (СО) модифицированного балла по vdH-S составило 1,12 (3,804) (n = 215) от исходного уровня до 24 недели (при приеме плацебо), 0,34 (2,786) (n = 213) от 24 до 52 недели (при приеме гуселькумаба 100 мг Q4W) и 0,13 (3,742) (n = 202) с 52 по 100 неделю (при приеме гуселькумаба 100 мг Q4W), что свидетельствует о значительно меньшем прогрессировании рентгенографических показателей в течение 1,5 лет после приема гуселькумаба по сравнению с первыми 24 неделями при приеме плацебо. Аналогичный эффект наблюдался как для оценки эрозии (0,73 [2,203, n = 215], 0,25 [1,845, n = 213] и 0,09 [1,978, n = 202]), так и для оценки JSN (0,39 [1,717, n = 215], 0,09 [1,113, n = 213] и 0,04 [1,904, n = 202]) для изменений от исходного уровня до 24 недели, от 24 недели до 52 недели и от 52 недели до 100 недели.

<u>Доли субъектов без радиографического прогрессирования по модифицированным показателям vdH-S, показателям эрозии и оценке JSN (изменение показателя ≤ 0, 0,5, наименьших обнаруживаемых изменений [SDC])</u>

Доли субъектов без радиографического прогрессирования (определяемые как изменение показателя ≤ 0, ≤ 0,5 или ≤ SDC) с 52 по 100 неделю по сравнению с исходным уровнем до 52 недели представлены на ФИГ. 42 для групп, получавших 100 мг гуселькумаба в режиме Q4W и Q8W. Следует отметить, что группа плацебо → гуселькумаб 100 мг Q4W не включена в это графическое изображение, так как перекрестный переход произошел на 24 неделе.

В обеих группах гуселькумаба 100 мг Q4W и Q8W доля субъектов без радиографического прогрессирования по модифицированному баллу vdH-S, показателю эрозии и оценке JSN по сравнению с исходным уровнем до 52 недели сохранялась от 52 до 100 недели. От исходного уровня до 52 недели и с 52 недели до 100 недели доля субъектов с изменением показателя ≤ 0, ≤ 0,5 и ≤ SDC в группе Q4W составила соответственно 64,3 %/66,8 %, 75,1 %/82,5 % и 90,0 %/89,1 % по модифицированному баллу vdH-S, 67,4 %/73,5 %, 77,4 %/86,7 % и 90,5 %/90,5 % по показателю эрозии и 74,2 %/79,1 %, 85,1 %/87,7 % и 88,2 %/92,4 % по оценке JSN, а в группе Q8W соответственно 54,4 %/68,5 %, 65,4 %/78,2 % и 88,2 %/89,4 % по модифицированной оценке vdH-S, 61,0 %/72,2 %, 71,5 %/81,9 % и 87,7 %/90,3 % по показателю эрозии и 72,4 %/77,3 %, 84,2 %/88,4 % и 89,5 %/93,1 % по оценке JSN.

В группе плацебо–гуселькумаб 100 мг Q4W от исходного уровня до 24 недели (при приеме плацебо), от 24 до 52 недели (при приеме гуселькумаба 100 мг Q4W) и от 52 до 100 недели (при приеме гуселькумаба 100 мг Q4W) доли субъектов без рентгенографического прогрессирования составили 55,8 %/71,8 %/75,7 % (изменение ≤ 0), 71,2 %/81,7 %/82,7 % (изменение ≤ 0,5) и 88,4 %/92,0 %/93,1 % (изменение ≤ SDC) для модифицированного показателя по шкале vdH-S, 60,5 %/74,2 %/80,2 % (изменение ≤ 0), 75,3 %/84,5 %/87,1 % (изменение ≤ 0,5) и 87,0 %/91,1 %/94,1 % (изменение ≤ SDC) для показателя эрозии, а также 81,4 %/82,6 %/83,7 % (изменение ≤ 0), 87,4 %/93,4 %/90,6 % (изменение ≤ 0,5) и 90,2 %/93,4 %/93,1 % (изменение ≤ SDC) для оценки JSN. Доли субъектов без рентгенографического прогрессирования численно увеличились с 24 по 100 неделю по сравнению с периодом от исходного уровня до 24 недели.

Графики вероятности изменения модифицированного показателя по шкале vdH-S:

Графики вероятности изменения модифицированного показателя по шкале vdH-S с 52 по 100 неделю по сравнению с исходным уровнем на 52 неделе представлены на ФИГ. 43A и 43B для групп, получавших 100 мг гуселькумаба Q4W и Q8W. На графиках вероятностей представлены эмпирические кумулятивные проценты субъектов (горизонтальная ось; слева направо) с изменением модифицированного балла по шкале vdH-S ≤ срезов изменений (вертикальная ось; от низкого к высокому). Графики вероятностей показывают, что рентгенографическое прогрессирование во второй год происходит медленнее, чем в первый год в обеих группах, получавших гуселькумаб 100 мг Q4W и Q8W.

Ингибирование прогрессирования структурного повреждения от уровня на момент включения в исследование до 100 недели

Изменение модифицированного балла по vdH-S, показателя эрозии и оценки JSN от уровня на момент включения в исследование до 100 недели

Изменения от исходного уровня до 100 недели в этих оценках представлены на ФИГ. 44A–C. Средние изменения (CO) от исходного уровня на 100 неделе в группах гуселькумаба 100 мг Q4W, Q8W и плацебо→гуселькумаб 100 мг Q4W составили, соответственно, 1,68 (7,018), 1,50 (4,393) и 1,49 (6,859) по модифицированной шкале vdH-S, 1,02 (4,676), 1,01 (3,355) и 1,01 (4,034) по шкале эрозии и 0,66 (2,722), 0,50 (1,387) и 0,49 (2,984) по шкале JSN.

Доли субъектов без радиографического прогрессирования по модифицированным показателям vdH-S, показателям эрозии и оценке JSN (изменение показателя ≤ 0, 0,5, SDC) на 100 неделе по сравнению с исходным уровнем

На ФИГ. 45 показана доля субъектов, у которых на 100 неделе не наблюдалось рентгенографического прогрессирования (изменение в баллах ≤ 0, ≤ 0,5 или ≤ SDC) по сравнению с исходным уровнем. К 100 неделе доля субъектов с отсутствием рентгенографического прогрессирования по сравнению с исходным уровнем, определяемая как изменение баллов ≤ 0, ≤ 0,5 и ≤ SDC, была одинаковой в группах, получавших гуселькумаб 100 мг Q4W, Q8W и плацебо→гуселькумаб 100 мг Q4W по модифицированной шкале vdH-S, шкале эрозии и шкале JSN. Явных различий между тремя группами лечения не наблюдается.

Графики вероятностей изменения модифицированного балла по vdH-S, показателя эрозии и оценки JSN на 100 неделе по сравнению с уровнем на момент включения в исследование

Графики вероятности изменения этих показателей по сравнению с исходным уровнем на 100 неделе представлены на ФИГ. 46A–C для групп, получавших 100 мг гуселькумаба Q4W и Q8W. На графиках вероятностей представлены эмпирические кумулятивные распределения изменений баллов по сравнению с исходным уровнем на 100 неделе по группам лечения. Явных различий между двумя группами лечения не наблюдается.

Безопасность

Основной целью анализа безопасности в конце исследования (112 неделя) является сравнение профилей безопасности гуселькумаба в режимах дозирования 100 мг Q4W и Q8W после 2 лет воздействия и изучение изменений в профиле безопасности гуселькумаба у субъектов с ПсА по сравнению с теми, которые наблюдались в плацебо-контролируемом периоде. Основные явления, связанные с безопасностью, до конца исследования показаны в таблице 51.

Плацебо-контролируемый период в данной таблице включал дополнительное наблюдение за безопасностью (до 12 недель после приема последней дозы), которое проводилось после 24 недели для тех испытуемых, которые прекратили участие в исследовании досрочно и не получали никакого препарата на 24 неделе или после нее.

Таблица 51. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям до конца исследования; выборка для анализа безопасности

	Плацебо-контролируемый период[a]				До окончания исследования				
		Гуселькумаб			Гуселькумаб				
	Плацебо[b]	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо → 100 мг Q4W[c]	Комб. 100 мг Q4W	Все комб.[c]
Популяция анализа: Выборка для анализа безопасности	246	248	245	493	248	245	238	483	731
Средняя продол-жительность последую-щего наблюдения (недели)	24,4	24,1	24,2	24,1	107,1	106,4	84,2	95,4	99,4
Среднее кол-во введений исследуемого агента	5,9	5,9	5,9	5,9	24,4	24,2	18,8	21,5	22,5
Среднее количество введений плацебо	5,9	2,0	0,0	1,0	11,2	0,0	0,0	0,0	3,8
Среднее кол-во введений	0	3,9	5,9	4,9	13,2	24,2	18,8	21,5	18,7

Таблица 51. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям до конца исследования; выборка для анализа безопасности

	Плацебо-контролируемый период[a]				До окончания исследования				
		Гуселькумаб			Гуселькумаб				
	Плацебо[b]	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо → 100 мг Q4W[c]	Комб. 100 мг Q4W	Все комб.[c]
гуселькумаба									
Субъекты с 1 или более НЯ	101 (41,1 %)	114 (46,0 %)	114 (46,5 %)	228 (46,2 %)	178 (71,8 %)	172 (70,2 %)	126 (52,9 %)	298 (61,7 %)	476 (65,1 %)
Субъекты с 1 или более серьезными НЯ	7 (2,8 %)	3 (1,2 %)	8 (3,3 %)	11 (2,2 %)	22 (8,9 %)	22 (9,0 %)	16 (6,7 %)	38 (7,9 %)	60 (8,2 %)
Субъекты с 1 или более НЯ, ведущими к прекращению применения исследуемого агента	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	7 (2,9 %)	9 (1,8 %)	8 (3,2 %)	13 (5,3 %)	10 (4,2 %)	23 (4,8 %)	31 (4,2 %)
Субъекты с 1 или более НЯ сильной интенсивности	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)	3 (0,6 %)	9 (3,6 %)	10 (4,1 %)	10 (4,2 %)	20 (4,1 %)	29 (4,0 %)
Субъекты с 1 или более инфекциями:	45 (18,3 %)	40 (16,1 %)	49 (20,0 %)	89 (18,1 %)	94 (37,9 %)	82 (33,5 %)	61 (25,6 %)	143 (29,6 %)	237 (32,4 %)
Субъекты с COVID–19	0	0	0	0	0	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)	1 (0,1 %)
Субъекты с 1 или более серьезными инфекциями	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)	4 (0,8 %)	8 (3,2 %)	5 (2,0 %)	8 (3,4 %)	13 (2,7 %)	21 (2,9 %)
Субъекты с 1 или более реакциями в месте инъекции	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)	3 (1,2 %)	6 (1,2 %)	8 (3,2 %)	7 (2,9 %)	5 (2,1 %)	12 (2,5 %)	20 (2,7 %)
Субъекты с 1 или более ССНЯ (смерть от сердечно-сосудистых	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)	0	3 (1,2 %)	0	3 (0,6 %)	3 (0,4 %)

Таблица 51. Обобщенная информация по возникшим в ходе лечения нежелательным явлениям до конца исследования; выборка для анализа безопасности

	Плацебо-контролируемый период[a]				До окончания исследования				
		Гуселькумаб			Гуселькумаб				
	Плацебо[b]	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Объединенные данные	100 мг Q8W	100 мг Q4W	Плацебо → 100 мг Q4W[c]	Комб. 100 мг Q4W	Все комб.[c]
осложнений, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульт)									
Субъекты с 1 или более злокачественными новообразованиями	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)	1 (0,4 %)	0	0	0	1 (0,1 %)
Субъекты с 1 или более оппортунистическими инфекциями	0	0	0	0	2 (0,8 %)	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)	3 (0,4 %)
Субъекты с 1 или более явлениями, ведущими к смерти	0	0	0	0	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)	1 (0,1 %)

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Нежелательные явления кодируются с помощью MedDRA версии 23.0

[a] Включает все данные, полученные в течение плацебо-контролируемого периода до 24 недели. Исключение составляют субъекты во всех группах, которые досрочно прекратили лечение, получив последнюю дозу исследуемого препарата (плацебо или гуселькумаб) до 24 недели, и не получали никакого исследуемого препарата (плацебо или гуселькумаб) на 24 неделе или после с дополнительным наблюдением после 24 недели, что включено в этот период.

[b] Для субъектов в группе плацебо, получавших гуселькумаб на 24 неделе или в другой момент времени, в эту группу были включены только данные до первого введения гуселькумаба. Данные во время или после первого введения гуселькумаба не включали в эту группу.

[c] Для субъектов в группе плацебо, получавших гуселькумаб на 24 неделе или в другой момент времени, в эту группу были включены только данные в момент или после первого введения гуселькумаба. Данные до первого введения гуселькумаба не включали в эту группу.

До конца исследования среди субъектов, получавших гуселькумаб, не наблюдалось непропорционального увеличения частоты нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СНЯ), НЯ, приведших к прекращению лечения, инфекций или серьезных инфекций, а также реакций в месте инъекции по сравнению с таковыми в плацебо-контролированный период, принимая во внимание продолжительность наблюдения. Среди субъектов в группах гуселькумаб 100 мг Q4W, Q8W и плацебо–гуселькумаб 100 мг Q4W соответственно:

- 70,2 % (172/245), 71,8 % (178/248) и 52,9 % (126/238) имели по меньшей мере одно НЯ.
- 9,0 % (n = 22), 8,9 % (n = 22) и 6,7 % (n = 16) имели по меньшей мере одно серьезное НЯ.
- 5,3 % (n = 13), 3,2 % (n = 8) и 4,2 % (n = 10) имели НЯ, которые привели к прекращению введения исследуемого агента.
- 4,1 % (n = 10), 3,6 % (n = 9) и 4,2 % (n = 10) имели по меньшей мере одно НЯ сильной интенсивности.
- 33,5 % (n = 82), 37,9 % (n = 94) и 25,6 % (n = 61) имели по меньшей мере одну инфекцию, в том числе пневмонию, вызванную Covid–19 (n = 1) в группе гуселькумаба 100 мг Q4W.
- 2,0 % (n = 5), 3,2 % (n = 8) и 3,4 % (n = 8) имели по меньшей мере одну серьезную инфекцию.
- 2,9 % (n = 7), 3,2 % (n = 8) и 2,1 % (n = 5) имели по меньшей мере одну реакцию в месте инъекции.
- 1,2 % (n = 3), 0,0 % (n = 0) и 0,0 % (n = 0) сообщили о серьезных острых сердечно-сосудистых явлениях (СССНЯ: смерть от сердечно-сосудистых осложнений, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульт), включая острый инфаркт миокарда (n = 1) в группе гуселькумаба 100 мг Q4W и ишемический инсульт (n = 2) в группе гуселькумаба 100 мг Q4W.
- 0,0 % (n = 0), 0,4 % (n = 1) и 0,0 % (n = 0) сообщили о злокачественных новообразованиях: злокачественная меланома *in situ* (n = 1) в группе гуселькумаба 100 мг Q8W.
- Не сообщалось об анафилактической или сывороточной реакции.
- Не сообщалось об активной форме туберкулеза.

- 0,0 % (n = 0), 0,8 % (n = 2) и 0,4 % (n = 1) имели оппортунистические инфекции, в том числе грибковый эзофагит (n = 1), в группе, получавшей гуселькумаб 100 мг Q8W, диссеминированный опоясывающий герпес (n = 1) в группе, получавшей гуселькумаб 100 мг Q8W, и листериозный менингит (n = 1) в группе, перешедшей от плацебо к 100 мг гуселькумаба Q4W.
- В группе, перешедшей от плацебо к 100 мг гуселькумаба Q4W было зарегистрировано 1 событие с летальным исходом: дорожно-транспортное происшествие (n = 1).

Наиболее частым НЯ системно-органного класса (СОК) являются инфекции и инвазии (31,2 %), зарегистрированные у 31,0 % (76/245), 37,1 % (92/248), 25,2 % (60/238) субъектов в группах гуселькумаба 100 мг Q4W, гуселькумаба 100 мг Q8W, перешедшей от плацебо к гуселькумабу 100 мг Q4W соответственно. Наиболее распространенными НЯ, встречавшимися не менее чем у 5 % субъектов, получавших гуселькумаб, являются повышение уровня аланиновой аминотрансферазы (9,7 %), инфекция верхних дыхательных путей (8,5 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (7,7 %), назофарингит (7,5 %).

Суицидальные мысли, суицидальное поведение и самотравмирующее поведение без суицидальных намерений, наблюдавшиеся после 24 недели, были сопоставимы с таковыми в период плацебо-контроля. До окончания исследования не наблюдалось непропорционального увеличения числа этих событий:

- Ни у одного субъекта не было зарегистрировано суицидального поведения.
- Ни у одного субъекта не было зарегистрировано самотравмирующего поведения без суицидальных намерений.
- 0,4 % (3/731) субъектов имели суицидальные мысли первого уровня (желание умереть): 1 (0,4 %) в группе гуселькумаба 100 мг Q4W и 2 (0,8 %) в группе гуселькумаба 100 мг Q8W.

Лабораторные отклонения, наблюдаемые после 24 недели, были сопоставимы с теми, которые наблюдались в период плацебо-контроля. До окончания исследования не наблюдалось непропорционального увеличения числа лабораторных отклонений:

- Повышение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и билирубина крови относительно исходного уровня 2-й степени или выше по критериям CTCAE:

- Повышение ур-ня ALT: 7,0 % (17/243) со 2-й степенью (>3,0 - 5,0 x ULN, если исходный уровень был нормальным; >3,0 - 5,0 x ULN, если исходный уровень был ненормальным) и 2,1 % (5/243) с 3-й степенью (5,0 - 20,0 x ULN, если исходный уровень был нормальным; >5,0–20,0 x ULN, если исходный уровень был ненормальным) в группе гуселькумаба 100 мг Q4W, 2,4 % (6/247) со 2-й степенью и 1,6 % (4/247) с 3-й степенью в группе гуселькумаба 100 мг Q8w, и 2,9 % (7/238) со 2-й степенью и 0,4 % (1/238) с 3-й степенью в группе плацебо и гуселькумаба 100 мг Q4w.
- Повышение ур-ня AST; 4,5 % (11/243) со 2-й степенью и 3,3 % (8/243) с 3-й степенью в группе гуселькумаба 100 мг Q4W, 3,6 % (9/247) со 2-й степенью и 1,2 % (3/247) с 3-й степенью в группе гуселькумаба 100 мг Q8W и 1,7 % (4/238) со 2-й степенью и 0,8 % (2/238) с 3-й степенью в группе, перешедшей от плацебо к гуселькумабу 100 мг Q4W.
- Повышение ур-ня билирубина: 1,6 % (4/243) со 2-й степенью в группе гуселькумаба 100 мг Q4W, 2,8 % (7/247) со 2-й степенью в группе гуселькумаба 100 мг Q8W и 0,8 % (2/238) со 2-й степенью в группе, перешедшей от плацебо к гуселькумабу 100 мг Q4W.

• Снижение количества нейтрофилов, лейкоцитов и тромбоцитов относительно исходного уровня 2-й степени или выше по критериям CTCAE:
  - Снижение количества нейтрофилов: 4,9 % (12/243) со 2-й степенью (<1,5–1,0 x 109/л) и 0,8 % (2/243) с 3-й степенью (<1,0–0,5 x 109/л) и 0,4 % (1/243) с 4-й степенью (<0,5 x 109/л) в группе гуселькумаба 100 мг Q4W, 4,5 % (11/247) со 2-й степенью и 0,8 % (2/247) с 3-й степенью в группе гуселькумаба 100 мг Q8W, а также 2,5 % (6/238) со 2-й степенью и 0,4 % (1/238) с 3-й степенью в группе, перешедшей от плацебо к гуселькумабу 100 мг Q4W.
  - Снижение количества лейкоцитов: 2,5 % (6/243) со 2-й степенью (<3,0 –2,0 x 109/л) в группе гуселькумаба 100 мг Q4W, 3,2 % (8/247) со 2-й степенью в группе гуселькумаба 100 мг Q8W и 1,3 % (3/238) со 2-й степенью в группе, перешедшей от плацебо к гуселькумабу 100 мг Q4W.
  - Снижение количества тромбоцитов: отсутствует в группе гуселькумаба 100 мг Q4W, 0,4 % (1/247) со 2-й степенью (<75,0–50,0 x 109/L) и 0,4 % (1/247) с 3-й степенью (<50,0–25,0 x 109/L) в группе гуселькумаба 100 мг

Q8W, отсутствует в группе, перешедшей от плацебо к гуселькумабу 100 мг Q4W.

Выводы

Оба режима дозирования 100 мг гуселькумаба, как Q4W, так и Q8W, сохраняли клиническую эффективность в отношении признаков и симптомов псориаза суставов и кожи, физической функции, энтезита, дактилита и качества жизни, связанного со здоровьем, в течение 2 лет воздействия. Четкой дозовой реакции не наблюдается.

Ингибирование рентгенографического прогрессирования также сохранялось с 52 по 100 неделю по сравнению с исходным уровнем до 52 недели в группе, получавшей 100 мг гуселькумаба Q4W. Кроме того, в обеих группах, получавших 100 мг гуселькумаба, как Q4W, так и Q8W, на втором году (с 52 по 100 неделю) наблюдалось значительно меньшее прогрессирование рентгенографических показателей по сравнению с первым годом (с исходного уровня до 52 недели). На 100 неделе средняя модифицированная оценка по шкале vdH-S была одинаковой в группах, получавших 100 мг гуселькумаба Q4W и Q8W.

Режимы дозирования гуселькумаба 100 мг Q4W и Q8W были безопасными и хорошо переносились до конца исследования. Повышение уровня печеночных ферментов наблюдалось в группе, получавшей гуселькумаб Q4W, по сравнению с группой, получавшей гуселькумаб Q8W. Профиль безопасности гуселькумаба в этой популяции пациентов с псориатическим артритом до конца исследования в целом соответствует профилю, продемонстрированному в показаниях для лечения псориаза.

Управление по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США одобрило TREMFYA® (гуселькумаб) для лечения псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов в США по состоянию на 13 июля 2020 г.

Настоящее изобретение дополнительно включает фармацевтическую композицию антитела к ИЛ–23 и упаковку продукта, причем указанное антитело содержит: (i) вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; а вариабельная область легкой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой

цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:9 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10.

Специалистам в данной области будет понятно, что в варианты осуществления, описанные выше, можно вносить изменения без отступления от общей концепции изобретения. Таким образом, следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, но предполагается, что оно охватывает модификации в пределах сущности и объема данной заявки, определяемые данным описанием.

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

1. Применение антитела к ИЛ–23 для лечения псориатического артрита у нуждающегося в этом субъекта, причем от около 50 мг до около 150 мг антитела вводят субъекту подкожно один раз в 4 недели (Q4W) или один раз в 8 недель (Q8W) и при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) с SEQ ID NO: 4, CDRL2 с SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с SEQ ID NO: 6, и при этом после лечения у субъекта достигается улучшение по меньшей мере на 20 % индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20), и/или лечение ингибирует или уменьшает рентгенографическое прогрессирование псориатического артрита, которое сохраняется в течение периода лечения, составляющего по меньшей мере около 100 недель.

2. Применение по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью

SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8.

3. Применение по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 10.

4. Применение по вариантам осуществления 1–3, в котором антитело вводят в дозе около 100 мг на введение.

5. Применение по вариантам осуществления 1–4, в котором ACR20 достигается и сохраняется после периода лечения продолжительностью около 100 недель.

6. Применение по вариантам осуществления 1–5, в котором после лечения субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение в 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 болезни 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 психологическому и физическому 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).

7. Применение по вариантам осуществления 1–6, в котором после лечения субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около

100 недель, по меньшей мере 50 % улучшение по индексу на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50).

8. Применение по вариантам осуществления 1–7, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение по опроснику оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 недель.

9. Применение по вариантам осуществления 1–8, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение по индексу активности болезни 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 недель.

10. Применение по вариантам осуществления 1–9, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет балл по общей оценке исследователем (IGA), равный 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), или снижение по IGA на 2 или более баллов после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 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.

11. Применение по вариантам осуществления 1–10, в котором субъект имел недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА, при этом субъекту, необязательно, также проводят стандартную терапию во время лечения.

12. Применение антитела к ИЛ–23 для лечения псориатического артрита у нуждающегося в этом субъекта, причем от около 50 мг до около 150 мг антитела к ИЛ–23 вводят субъекту подкожно один раз на неделе 0, один раз на неделе 4 и потом один раз каждые 4 недели (Q4W) или один раз каждые 8 недель (Q8W), и при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) с SEQ ID NO: 4, CDRL2 с SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с SEQ ID NO: 6, и при этом субъект имеет по

меньшей мере одну псориатическую бляшку диаметром ≥ 2 см, или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденный анамнез бляшечного псориаза до лечения, а субъект достигает и сохраняет по меньшей мере 20 % улучшение индекса на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) во время периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 недель.

13. Применение по варианту осуществления 12, в котором антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8.

14. Применение по варианту осуществления 13, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 10.

15. Применение по вариантам осуществления 12–14, в котором антитело вводят в дозе около 100 мг на введение.

16. Применение по вариантам осуществления 12–15, в котором ACR20 достигается и сохраняется после периода лечения продолжительностью около 100 недель.

17. Применение по вариантам осуществления 12–16, в котором после лечения субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение в 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 болезни 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 психологическому и физическому 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).

18. Применение по вариантам осуществления 12–17, в котором после лечения субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, по меньшей мере 50 % улучшение по индексу на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50).

19. Применение по вариантам осуществления 12–18, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение по опроснику оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель.

20. Применение по вариантам осуществления 12–19, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет улучшение по индексу активности болезни 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 недель.

21. Применение по вариантам осуществления 12–20, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, балл по общей оценке исследователем (IGA), равный 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), или снижение 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.

22. Применение по вариантам осуществления 1–21, в котором субъекта имел недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА.

23. Применение по варианту осуществления 22, в котором субъекту также проводят стандартную терапию во время лечения.

24. Применение по вариантам осуществления 1–23, в котором лечение ингибирует или уменьшает радиографическое прогрессирование псориатического артрита в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 112 недель.

25. Фармацевтическая композиция антитела к ИЛ–23, содержащая:

a. антитело, содержащее: (i) вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; а вариабельная область легкой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:9 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10; и

b. причем антитело полезно для лечения взрослых мужчин и женщин с активным псориатическим артритом от умеренной до тяжелой степени, является клинически подтвержденным безопасным и эффективным в течение периода лечения по меньшей мере 112 недель.

26. Способ продажи лекарственного препарата, содержащего гуселькумаб, включающий: производство гуселькумаба; распространение информации о том, что терапия, включающая гуселькумаб, безопасна и эффективна для лечения субъекта с псориатическим артритом при оценке через по меньшей мере 100 недель после начальной стадии лечения, причем за выполнением стадий a) и b) 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	IIDPSNSYTR 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 YKTTPPVLDS 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 (ПсА) у нуждающегося в этом субъекта, включающий подкожное введение субъекту от около 50 мг до около 150 мг антитела к ИЛ–23 один раз каждые 4 недели (Q4W) или один раз каждые 8 недель (Q8W), причем 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) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) с SEQ ID NO: 4, CDRL2 с SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с SEQ ID NO: 6, и при этом после лечения у субъекта достигается улучшение по меньшей мере на 20 % индекса на основе базового набора показателей заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20), и/или лечение ингибирует или уменьшает рентгенографическое прогрессирование псориатического артрита, которое сохраняется в течение периода лечения, составляющего по меньшей мере около 100 недель.

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 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8.

3. Способ по п. 1, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи с 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 и сохраняется после периода лечения продолжительностью около 100 недель.

6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором после лечения субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение в 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 болезни 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 психологическому и физическому 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).

7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором после лечения субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, по меньшей мере 50 % улучшение по индексу на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50).

8. Способ по любому из пп. 1–7, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение по опроснику оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 недель.

9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение по индексу активности болезни 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 недель.

10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет балл по общей оценке исследователем (IGA), равный 0 (без проявлений) или

1 (минимальный), или снижение по IGA на 2 или более баллов после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 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.

11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором субъект имел недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА, при этом субъекту, необязательно, также проводят стандартную терапию во время лечения.

12. Способ лечения псориатического артрита у нуждающегося в этом субъекта, включающий подкожное введение субъекту от около 50 мг до около 150 мг антитела к ИЛ–23 один раз в неделю 0, один раз в неделю 4 и один раз каждые 4 недели (Q4W) или один раз каждые 8 недель (Q8W) после этого, причем 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) с SEQ ID NO: 1, CDRH2 с SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с SEQ ID NO: 3; и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) с SEQ ID NO: 4, CDRL2 с SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с SEQ ID NO: 6, и при этом субъект имеет по меньшей мере одну псориатическую бляшку диаметром ≥ 2 см, или изменения ногтей, соответствующие псориазу, или документально подтвержденный анамнез бляшечного псориаза до лечения, а субъект достигает и сохраняет по меньшей мере 20 % улучшение индекса на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR20) во время периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 недель.

13. Способ по п. 12, в котором антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8.

14. Способ по п. 13, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи с SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность легкой цепи с SEQ ID NO: 10.

15. Способ по любому из пп. 12–14, в котором антитело вводят в дозе около 100 мг на введение.

16. Способ по любому из пп. 12–15, в котором ACR20 достигается и сохраняется после периода лечения продолжительностью около 100 недель.

17. Способ по любому из пп. 12–16, в котором после лечения субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение в 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 болезни 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 психологическому и физическому 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).

18. Способ по любому из пп. 12–17, в котором после лечения субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, по меньшей мере 50 % улучшение по индексу на основе базового набора показателей активности заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR50).

19. Способ по любому из пп. 12–18, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, улучшение по опроснику оценки здоровья и функционального индекса нарушения

жизнедеятельности (HAQ-DI) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 24 недель.

20. Способ по любому из пп. 12–19, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет улучшение по индексу активности болезни 28 (DAS28) на основании С-реактивного белка (СРБ) после периода лечения продолжительностью по меньшей мере около 100 недель.

21. Способ по любому из пп. 12–20, в котором субъект дополнительно достигает и сохраняет после периода лечения, составляющего около 100 недель, балл по общей оценке исследователем (IGA), равный 0 (без проявлений) или 1 (минимальный), или снижение 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.

22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором субъект имел недостаточный ответ на стандартную терапию ПсА.

23. Способ по п. 22, в котором субъекту также проводят стандартную терапию во время лечения.

24. Способ по любому из пп. 1–23, в котором лечение ингибирует или уменьшает радиографическое прогрессирование псориатического артрита в течение периода лечения продолжительностью по меньшей мере 112 недель.

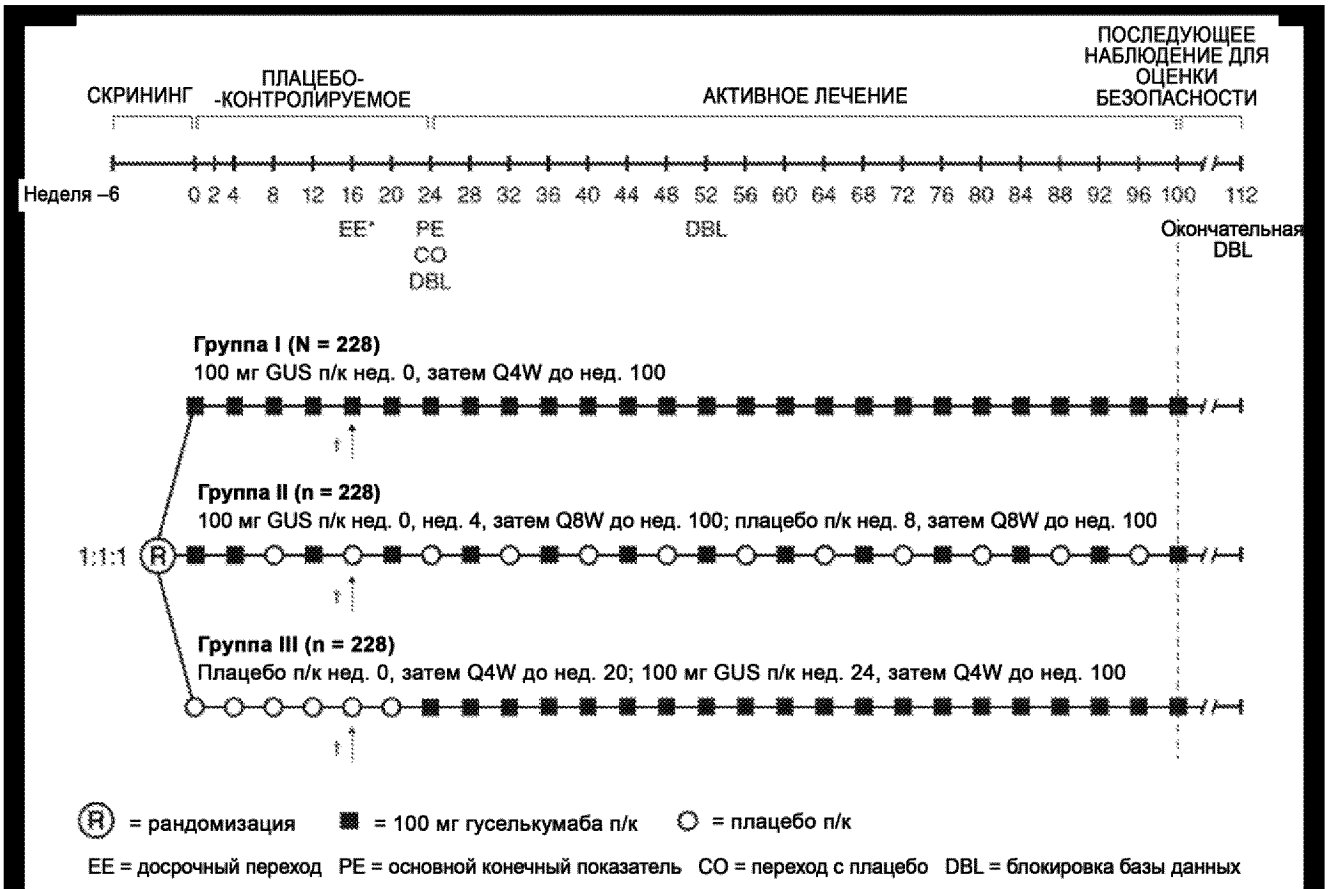
25. Фармацевтическая композиция антитела к ИЛ–23, содержащая:

a. антитело, содержащее: (i) вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO:1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO:2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO:3; а вариабельная область легкой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO:4; аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO:5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO:6; (ii) вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной

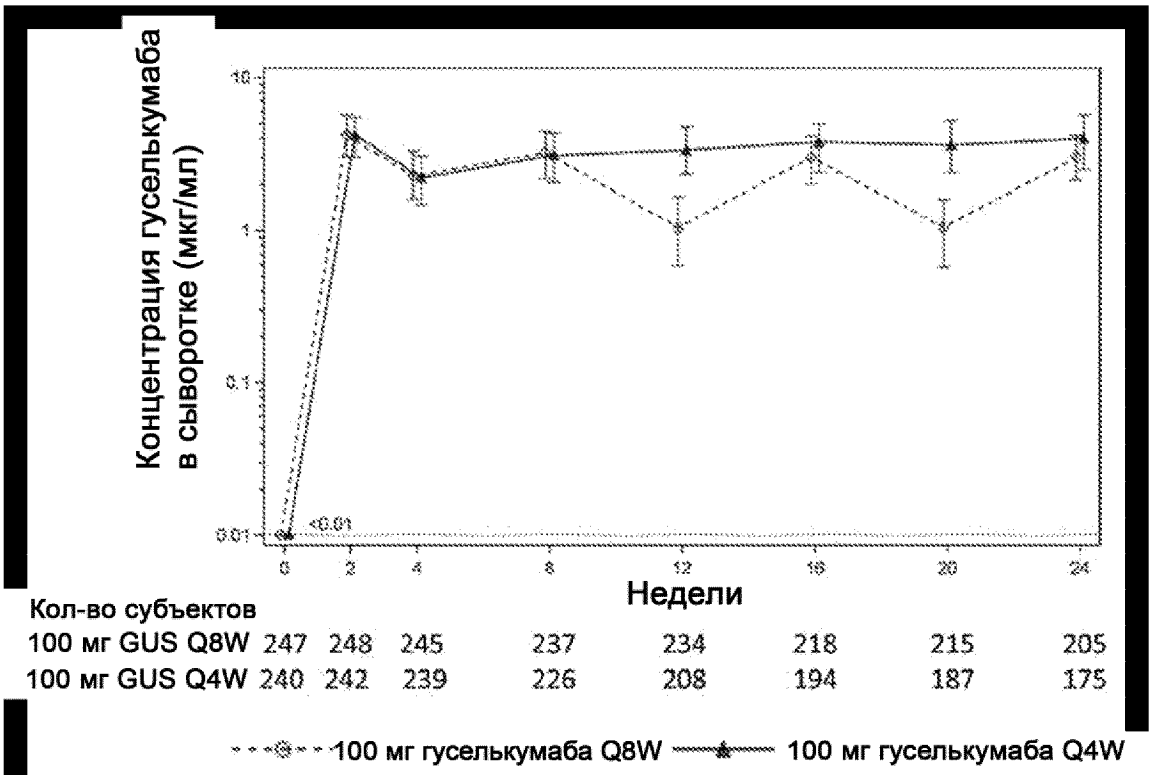
последовательностью SEQ ID NO:7 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8; или (iii) тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:9 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10; и

b. причем антитело полезно для лечения взрослых мужчин и женщин с активным псориатическим артритом от умеренной до тяжелой степени, является клинически подтвержденным безопасным и эффективным в течение периода лечения по меньшей мере 112 недель.

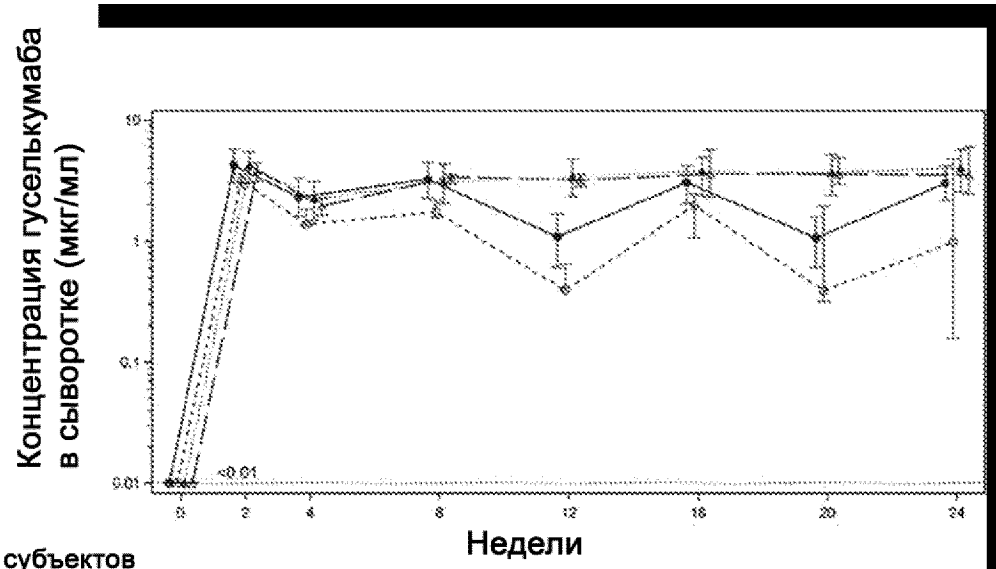
26. Способ продажи лекарственного препарата, содержащего гуселькумаб, включающий: производство гуселькумаба; распространение информации о том, что терапия, включающая гуселькумаб, безопасна и эффективна для лечения субъекта с псориатическим артритом при оценке через по меньшей мере 100 недель после начальной стадии лечения, причем за выполнением стадий a) и b) следует приобретение лекарственного препарата медицинским работником; и, таким образом, последующая продажа лекарственного препарата.


СКРИНИНГ
ПЛАЦЕБО-
-КОНТРОЛИРУЕМОЕ
АКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ
Неделя –6
0 2 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72 76 80 84 88 92 96 100 112
EE*
PE
CO
DBL
DBL
Окончательная DBL
Группа I (N = 228)
100 мг GUS п/к нед. 0, затем Q4W до нед. 100
Группа II (n = 228)
100 мг GUS п/к нед. 0, нед. 4, затем Q8W до нед. 100; плацебо п/к нед. 8, затем Q8W до нед. 100
1:1:1
R
Группа III (n = 228)
Плацебо п/к нед. 0, затем Q4W до нед. 20; 100 мг GUS п/к нед. 24, затем Q4W до нед. 100
R = рандомизация
= 100 мг гуселькумаба п/к
= плацебо п/к
EE = досрочный переход PE = основной конечный показатель CO = переход с плацебо DBL = блокировка базы данных

ФИГ. 1


Концентрация гуселькумаба в сыворотке (мкг/мл)
10
1
0.1
0.01
<0.01
0
2
4
8
12
16
20
24
Недели
Кол-во субъектов
100 мг GUS Q8W 247 248 245 237 234 218 215 205
100 мг GUS Q4W 240 242 239 226 208 194 187 175
100 мг гуселькумаба Q8W
100 мг гуселькумаба Q4W

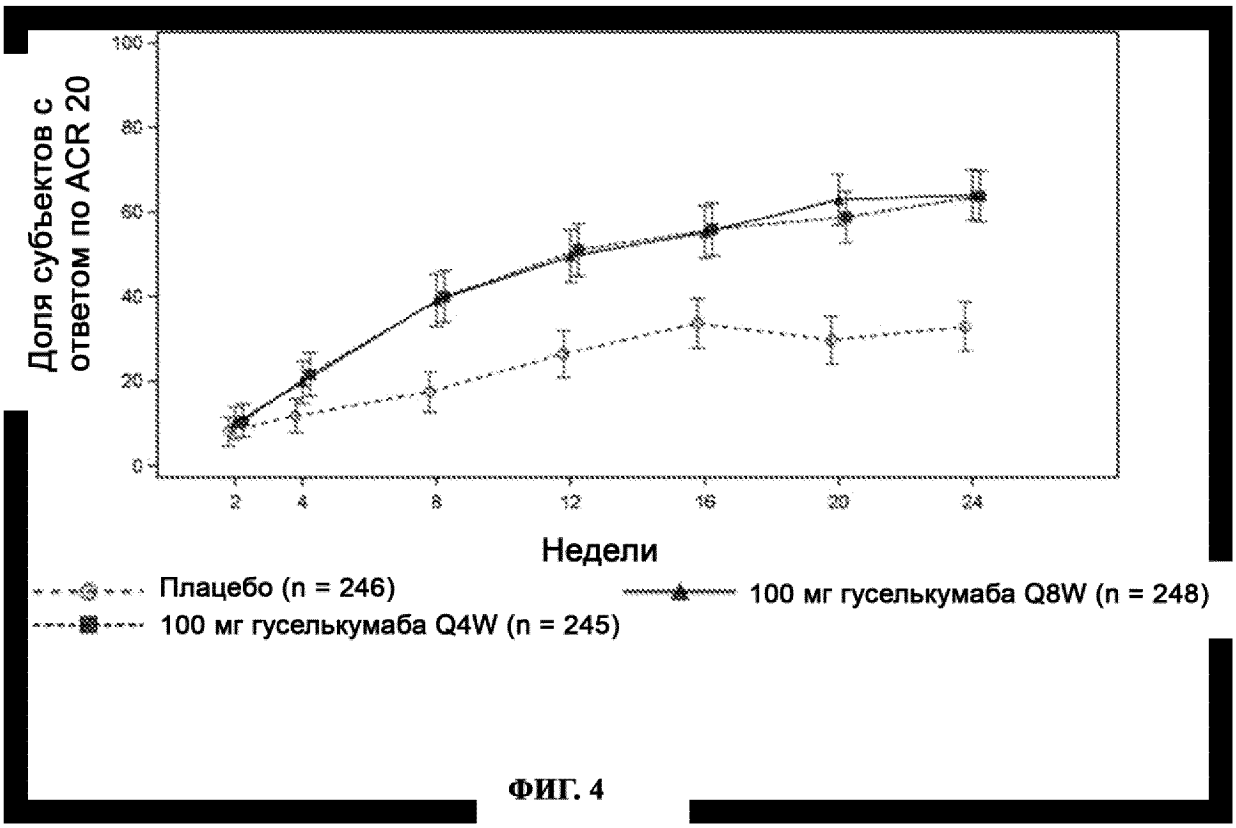
ФИГ. 2



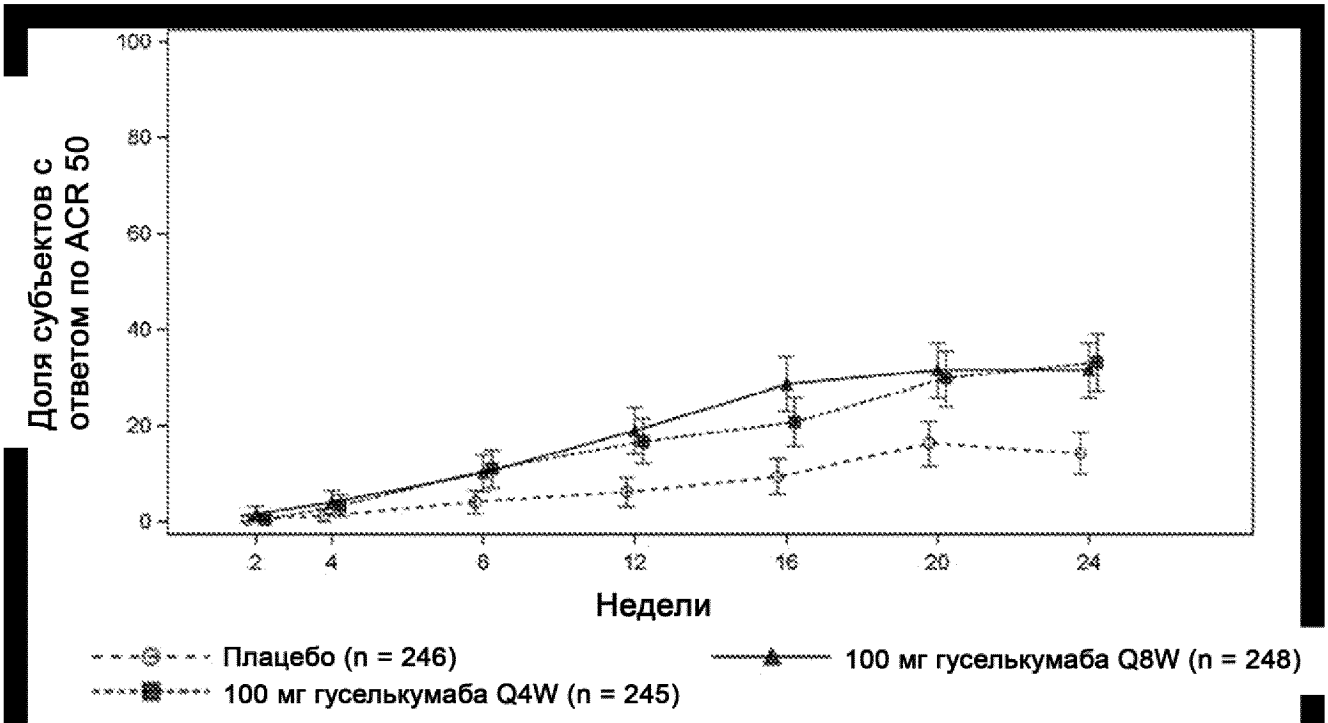
Кол-во субъектов								
GUS Q8W, отриц.	241	242	240	232	229	213	210	202
GUS Q8W, положит.	5	5	5	5	5	5	5	3
GUS Q4W, отриц.	234	236	234	221	204	190	183	172
GUS Q4W, положит.	5	5	5	5	4	4	4	3

GUS Q8W, отриц. — GUS Q8W, положит.
GUS Q4W, отриц. — GUS Q4W, положит.

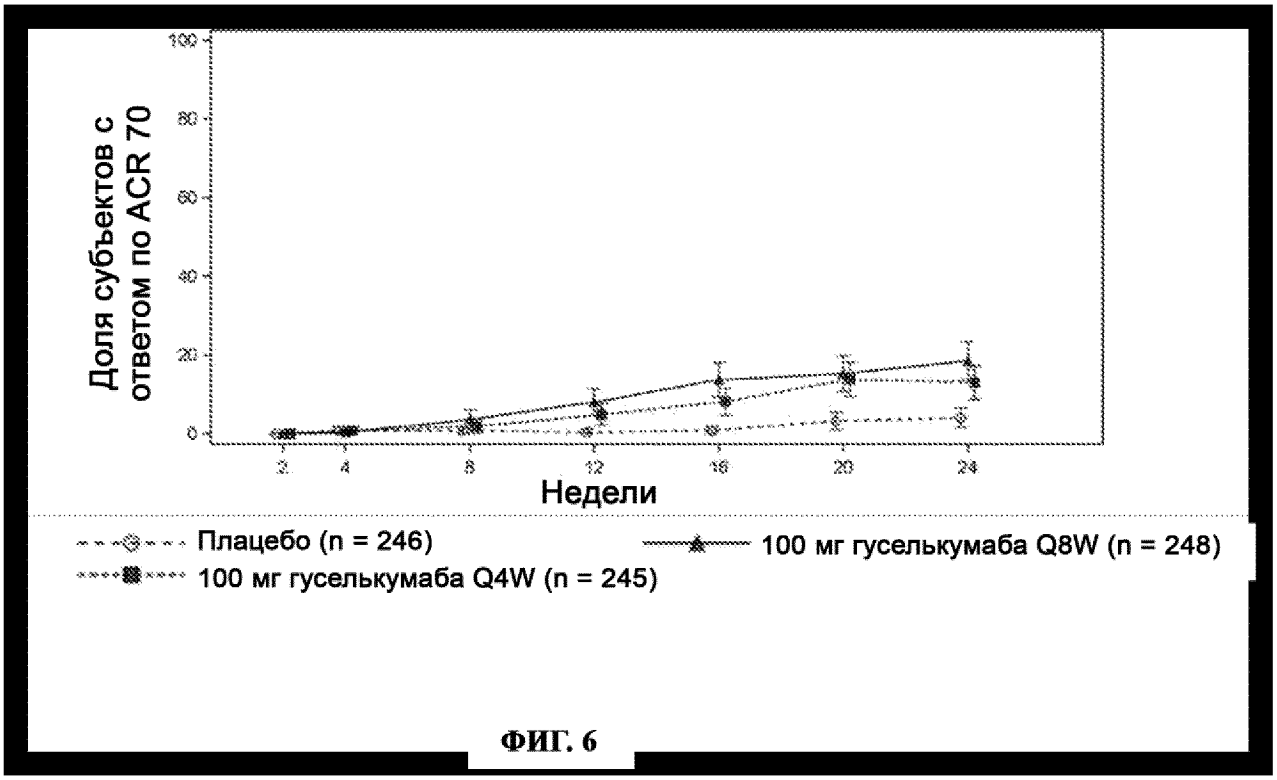
ФИГ. 3


Доля субъектов с ответом по ACR 20
100
80
60
40
20
0
2
4
8
12
16
20
24
Недели
Плацебо (n = 246)
100 мг гуселькумаба Q8W (n = 248)
100 мг гуселькумаба Q4W (n = 245)

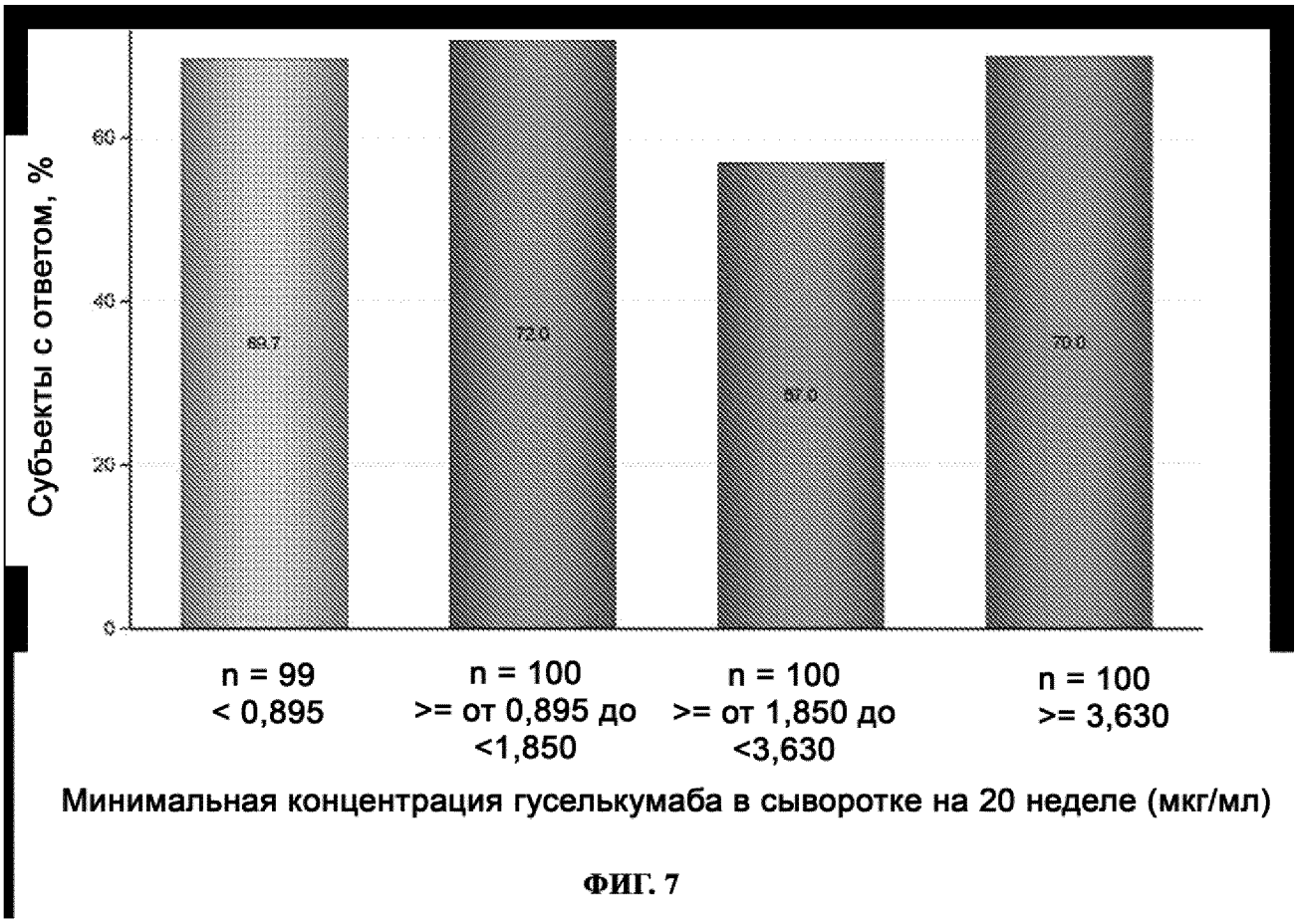
ФИГ. 4


Доля субъектов с ответом по ACR 50
100
80
60
40
20
0
2
4
8
12
16
20
24
Недели
Плацебо (n = 246)
100 мг гуселькумаба Q8W (n = 248)
100 мг гуселькумаба Q4W (n = 245)

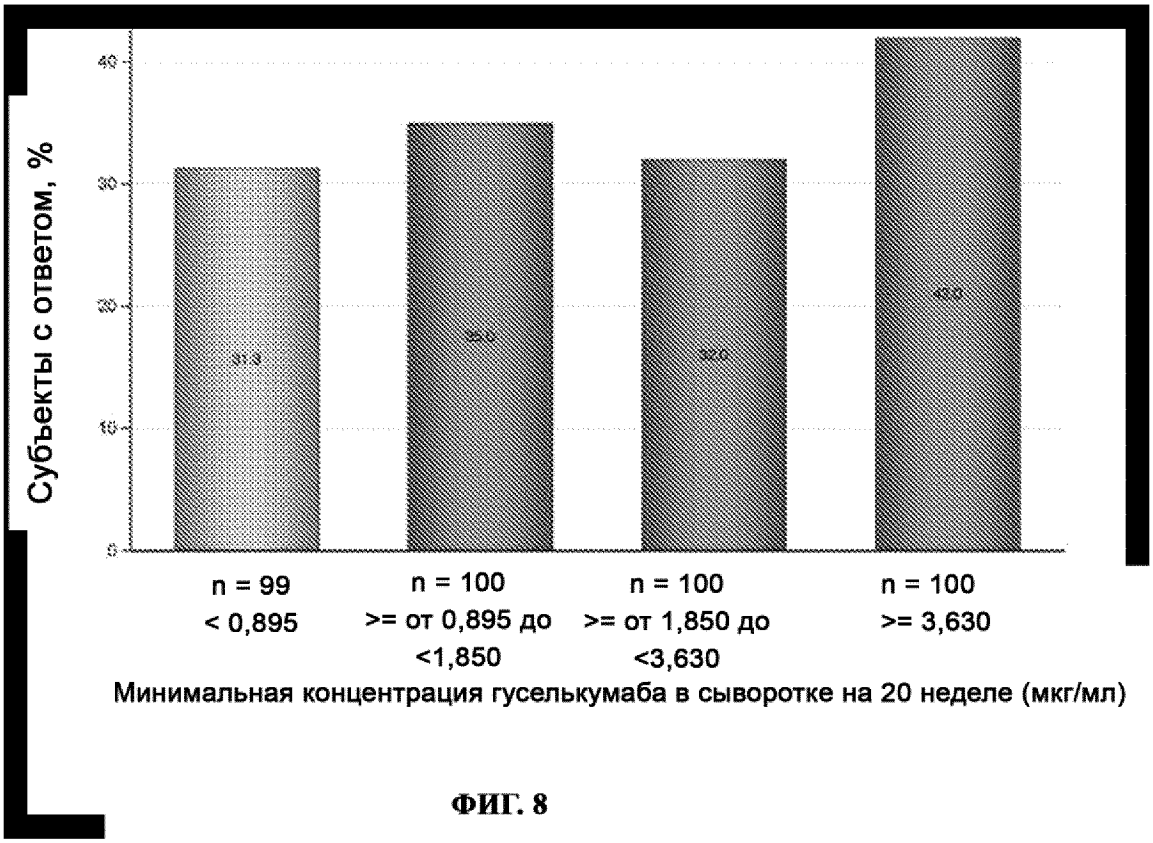
ФИГ. 5


Доля субъектов с ответом по ACR 70
100
80
60
40
20
0
2
4
8
12
16
20
24
Недели
Плацебо (n = 246)
100 мг гуселькумаба Q8W (n = 248)
100 мг гуселькумаба Q4W (n = 245)

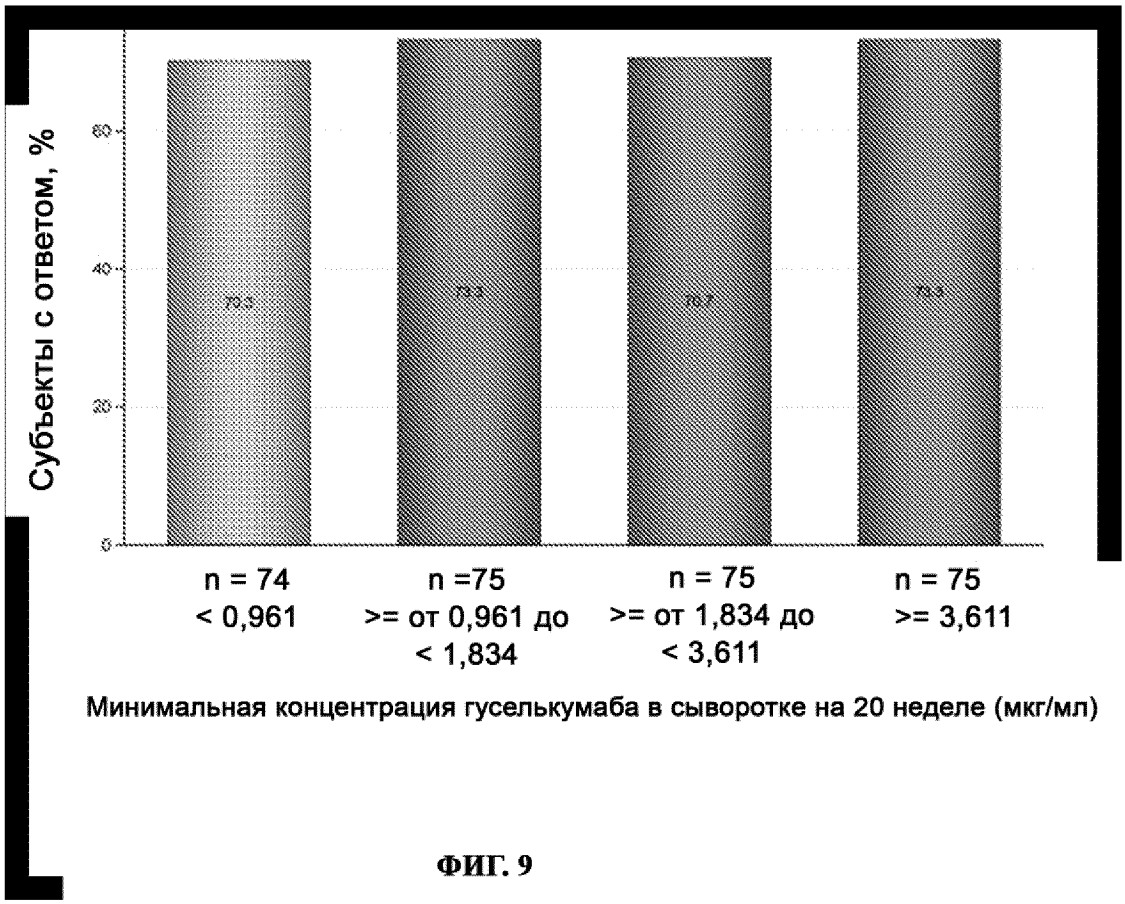
ФИГ. 6


Субъекты с ответом, %
60
40
20
0
83,7
72,0
57,0
70,0
n = 99
< 0,895
n = 100
>= от 0,895 до
<1,850
n = 100
>= от 1,850 до
<3,630
n = 100
>= 3,630
Минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе (мкг/мл)

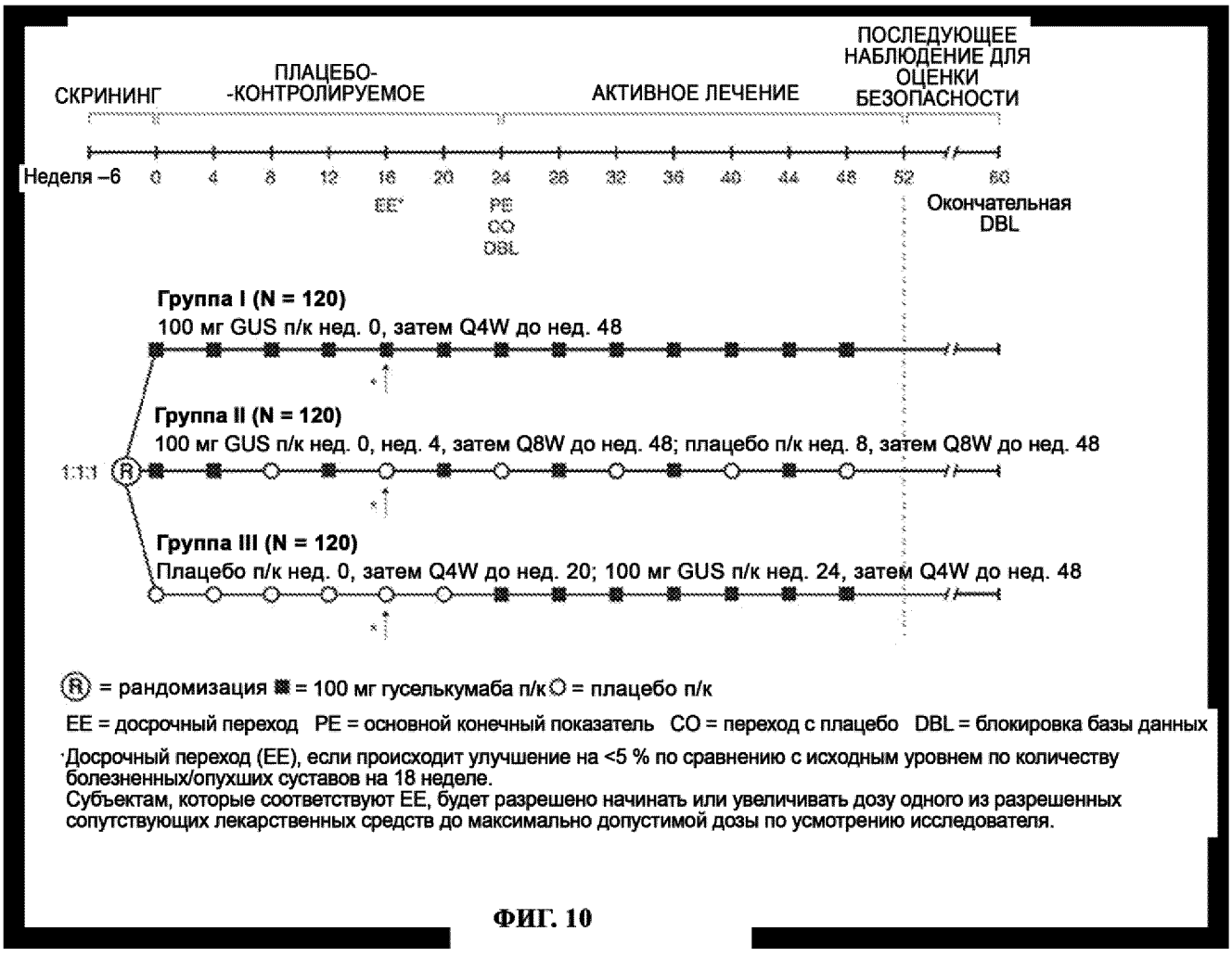
ФИГ. 7


Субъекты с ответом, %
40
30
20
10
0
31,8
35,0
32,0
40,0
n = 99
< 0,895
n = 100
>= от 0,895 до
<1,850
n = 100
>= от 1,850 до
<3,630
n = 100
>= 3,630
Минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе (мкг/мл)

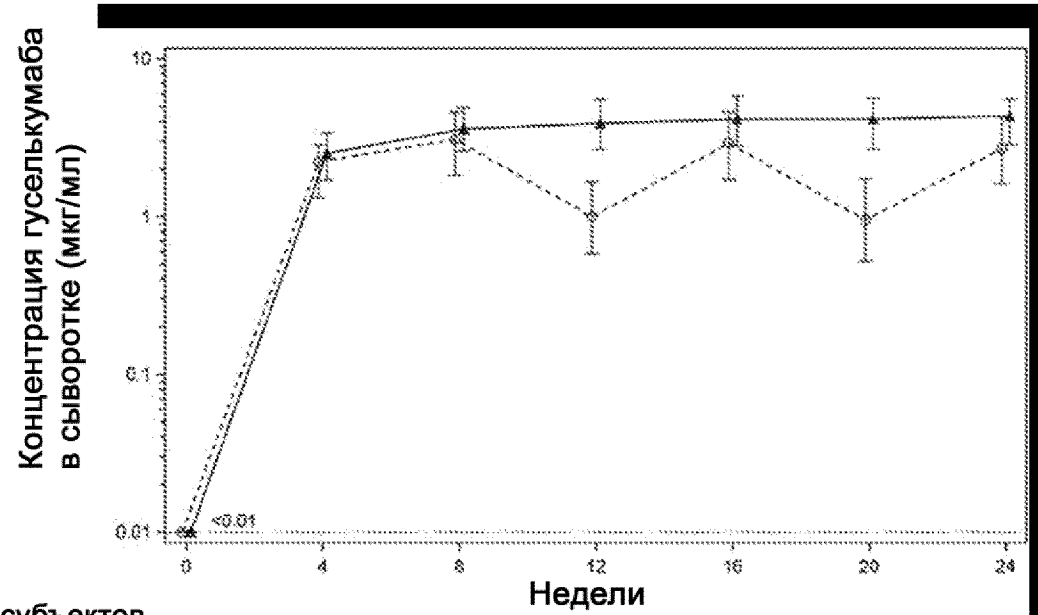
ФИГ. 8


Субъекты с ответом, %
60
40
20
0
70,3
73,3
70,7
73,3
n = 74
< 0,961
n =75
>= от 0,961 до
< 1,834
n = 75
>= от 1,834 до
< 3,611
n = 75
>= 3,611
Минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе (мкг/мл)

ФИГ. 9


СКРИНИНГ
ПЛАЦЕБО-
-КОНТРОЛИРУЕМОЕ
АКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ
Неделя –6 0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 60
EE*
PE
CO
DBL
Окончательная DBL
Группа I (N = 120)
100 мг GUS п/к нед. 0, затем Q4W до нед. 48
Группа II (N = 120)
100 мг GUS п/к нед. 0, нед. 4, затем Q8W до нед. 48; плацебо п/к нед. 8, затем Q8W до нед. 48
1:1:1
R
Группа III (N = 120)
Плацебо п/к нед. 0, затем Q4W до нед. 20; 100 мг GUS п/к нед. 24, затем Q4W до нед. 48
R = рандомизация ■ = 100 мг гуселькумаба п/к ○ = плацебо п/к
EE = досрочный переход PE = основной конечный показатель CO = переход с плацебо DBL = блокировка базы данных
*Досрочный переход (EE), если происходит улучшение на <5 % по сравнению с исходным уровнем по количеству болезненных/опухших суставов на 18 неделе.
Субъектам, которые соответствуют EE, будет разрешено начинать или увеличивать дозу одного из разрешенных сопутствующих лекарственных средств до максимально допустимой дозы по усмотрению исследователя.

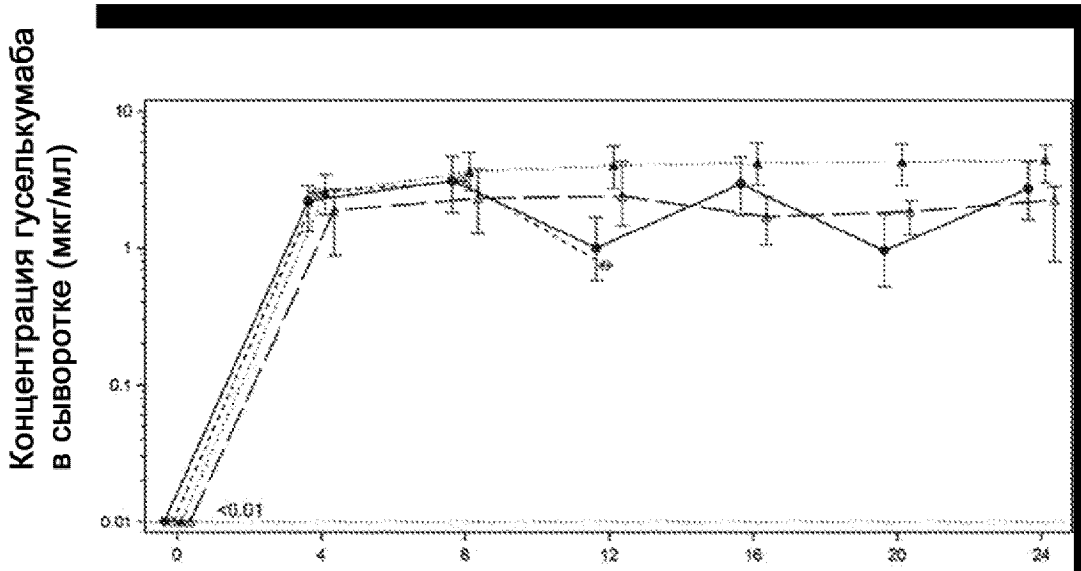
ФИГ. 10



Кол-во субъектов							
100 мг GUS Q8W	126	126	121	121	113	112	104
100 мг GUS Q4W	127	127	119	110	105	101	94

100 мг гуселькумаба Q8W — 100 мг гуселькумаба Q4W

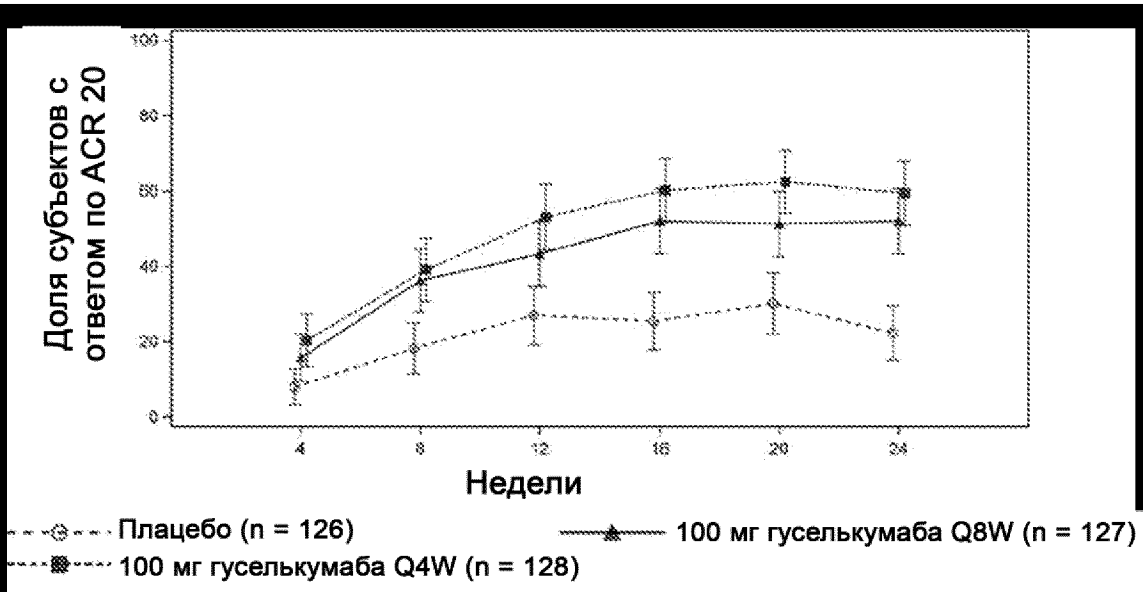
ФИГ. 11



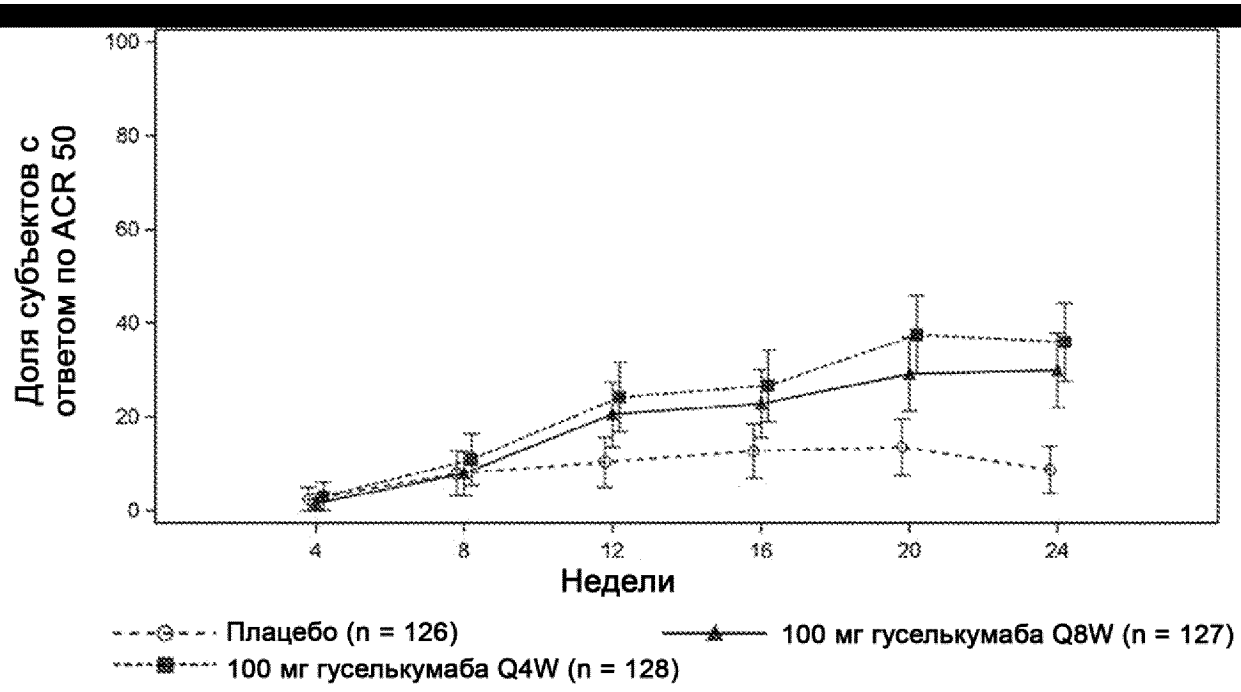
Кол-во субъектов							
GUS Q8W, отриц.	125	125	120	120	113	112	104
GUS Q8W, положит.	1	1	1	1			
GUS Q4W, отриц.	123	123	115	106	101	97	91
GUS Q4W, положит.	4	4	4	4	4	4	3

GUS Q8W, отриц. — GUS Q8W, положит. — GUS Q4W, отриц. — GUS Q4W, положит.

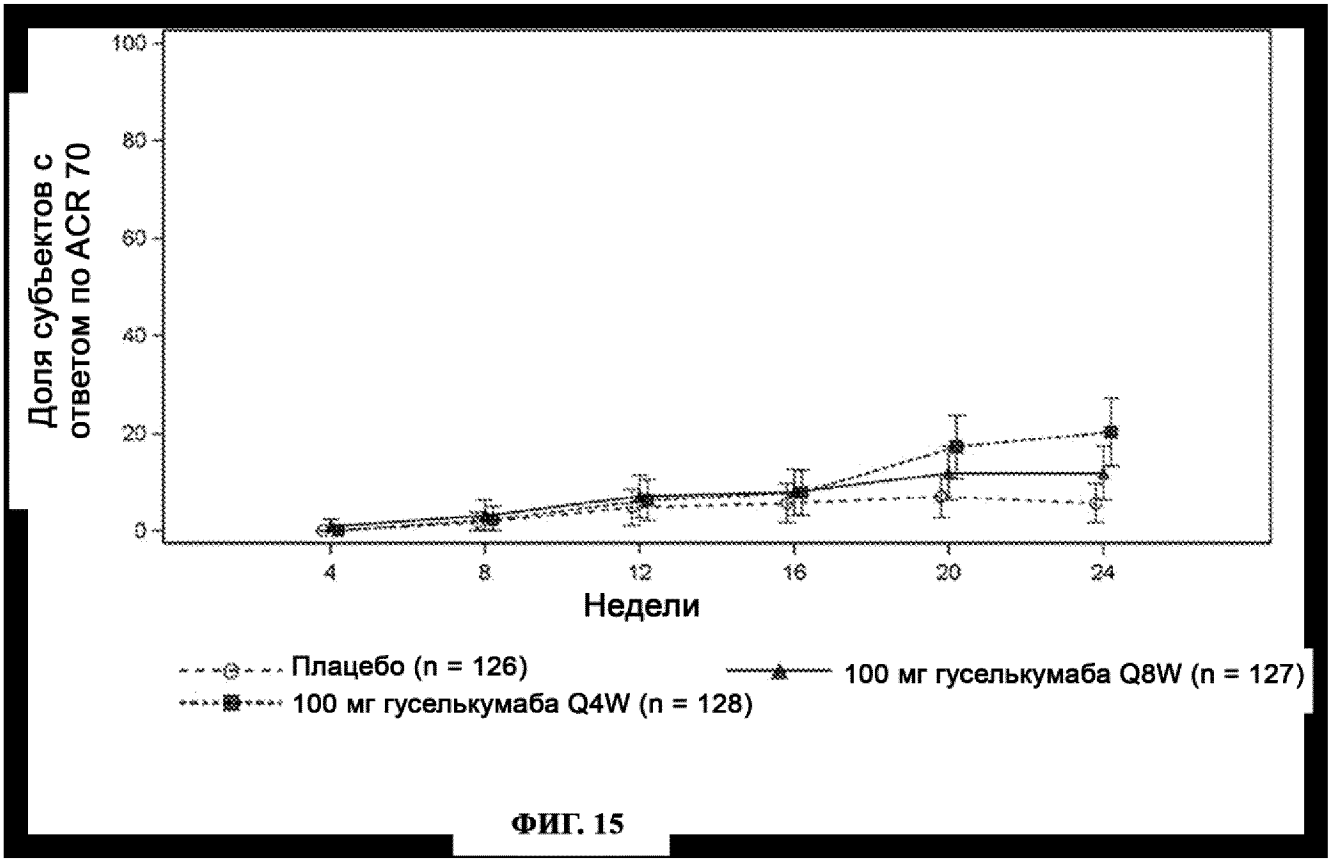
ФИГ. 12


Доля субъектов с ответом по ACR 20
100
80
60
40
20
0
4
8
12
16
20
24
Недели
Плацебо (n = 126)
100 мг гуселькумаба Q8W (n = 127)
100 мг гуселькумаба Q4W (n = 128)

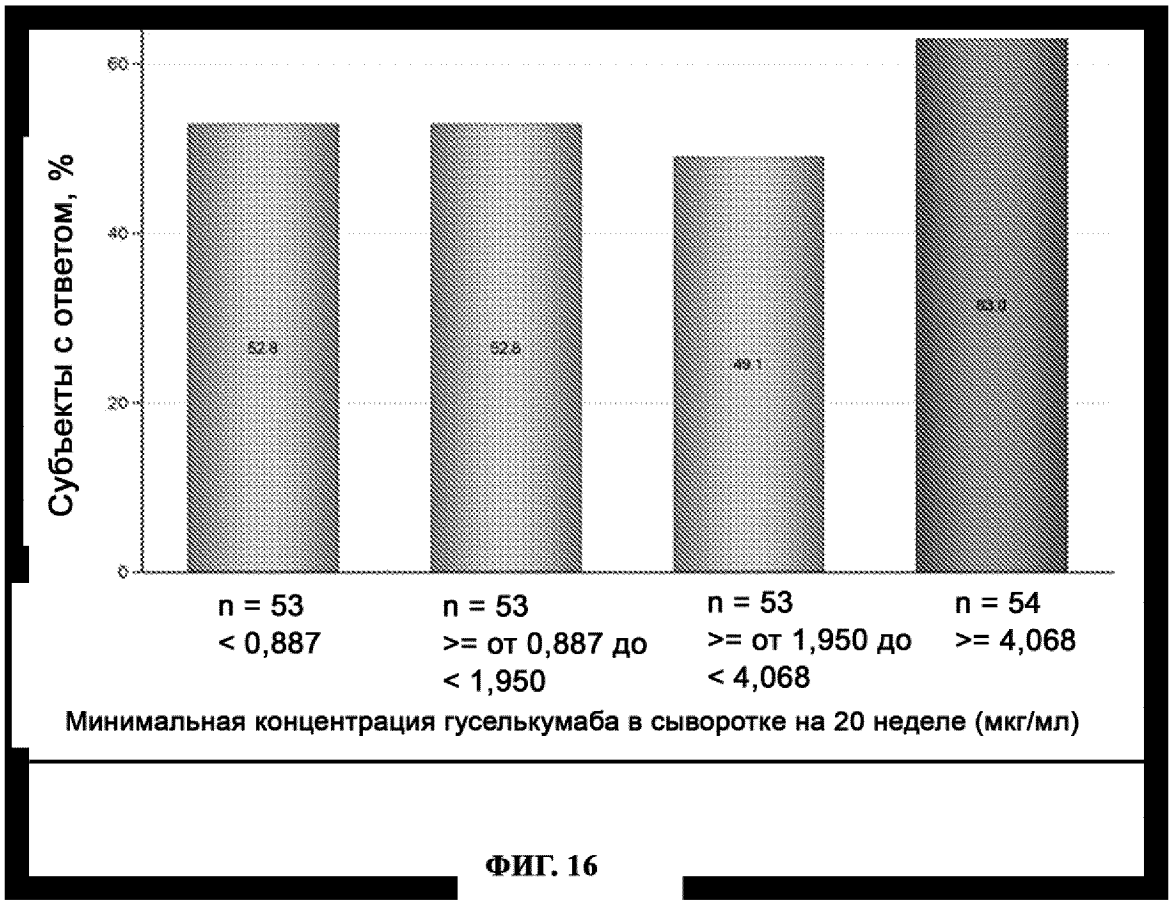
ФИГ. 13


Доля субъектов с ответом по ACR 50
100
80
60
40
20
0
4
8
12
16
20
24
Недели
Плацебо (n = 126)
100 мг гуселькумаба Q8W (n = 127)
100 мг гуселькумаба Q4W (n = 128)

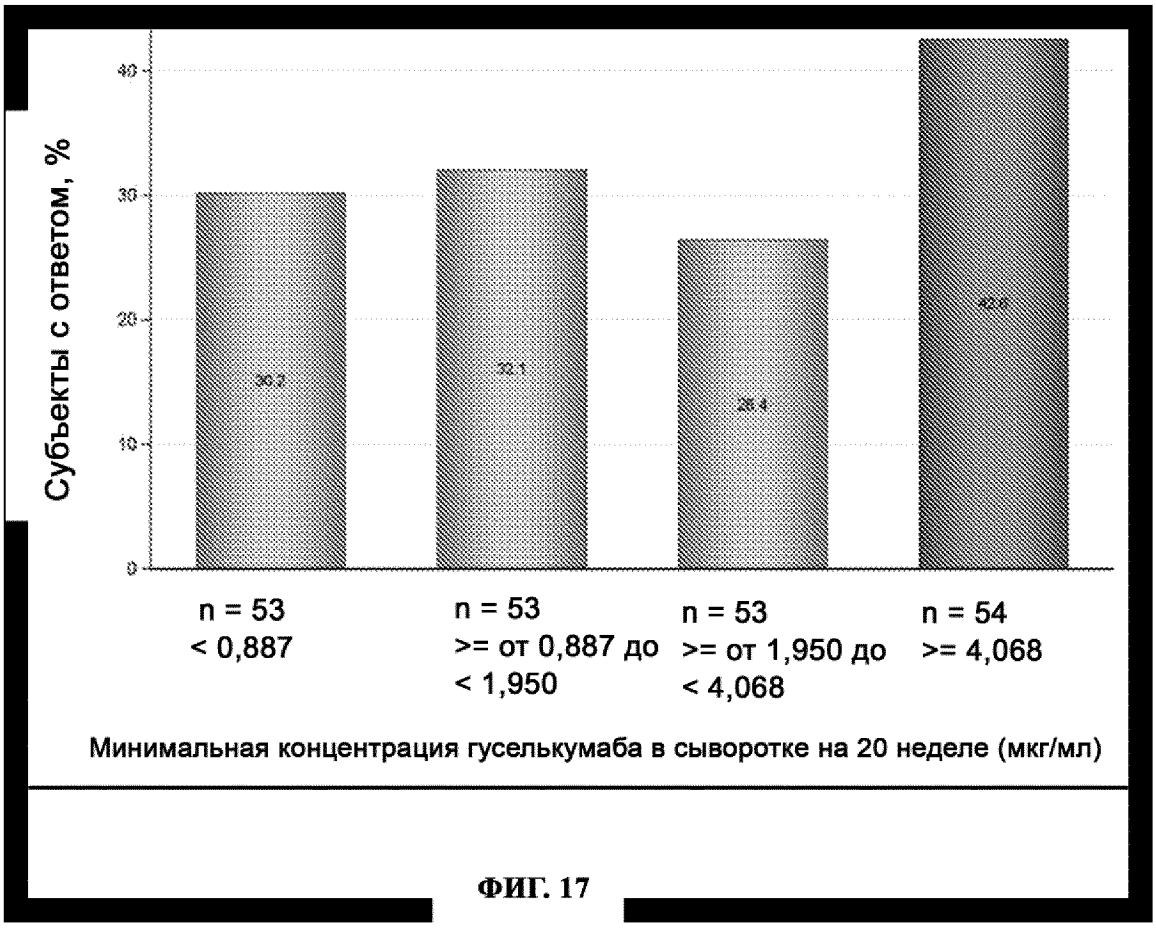
ФИГ. 14


Доля субъектов с ответом по ACR 70
100
80
60
40
20
0
4
8
12
16
20
24
Недели
Плацебо (n = 126)
100 мг гуселькумаба Q8W (n = 127)
100 мг гуселькумаба Q4W (n = 128)

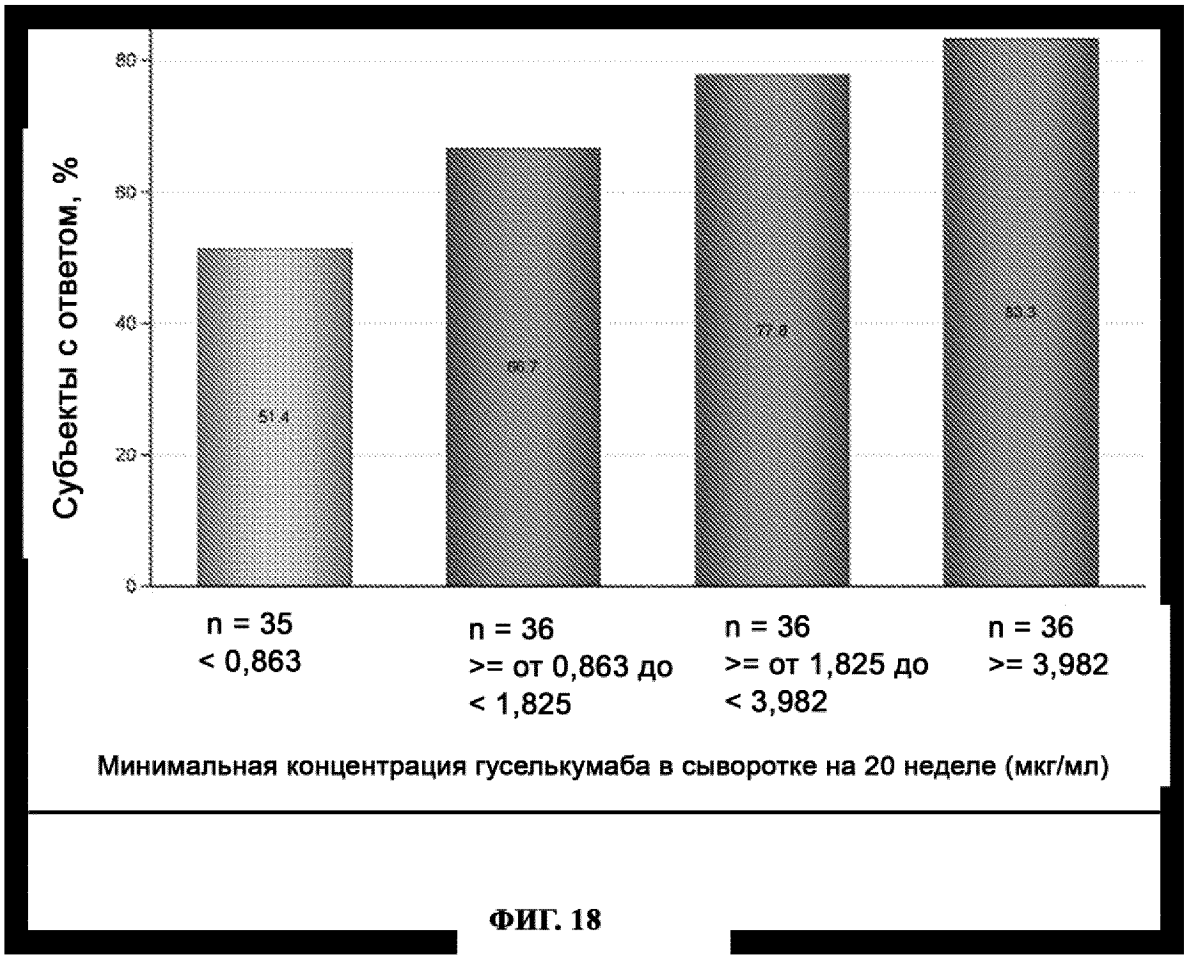
ФИГ. 15


Субъекты с ответом, %
60
40
20
0
52,8
52,8
49,1
63,0
n = 53
< 0,887
n = 53
>= от 0,887 до
< 1,950
n = 53
>= от 1,950 до
< 4,068
n = 54
>= 4,068
Минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе (мкг/мл)

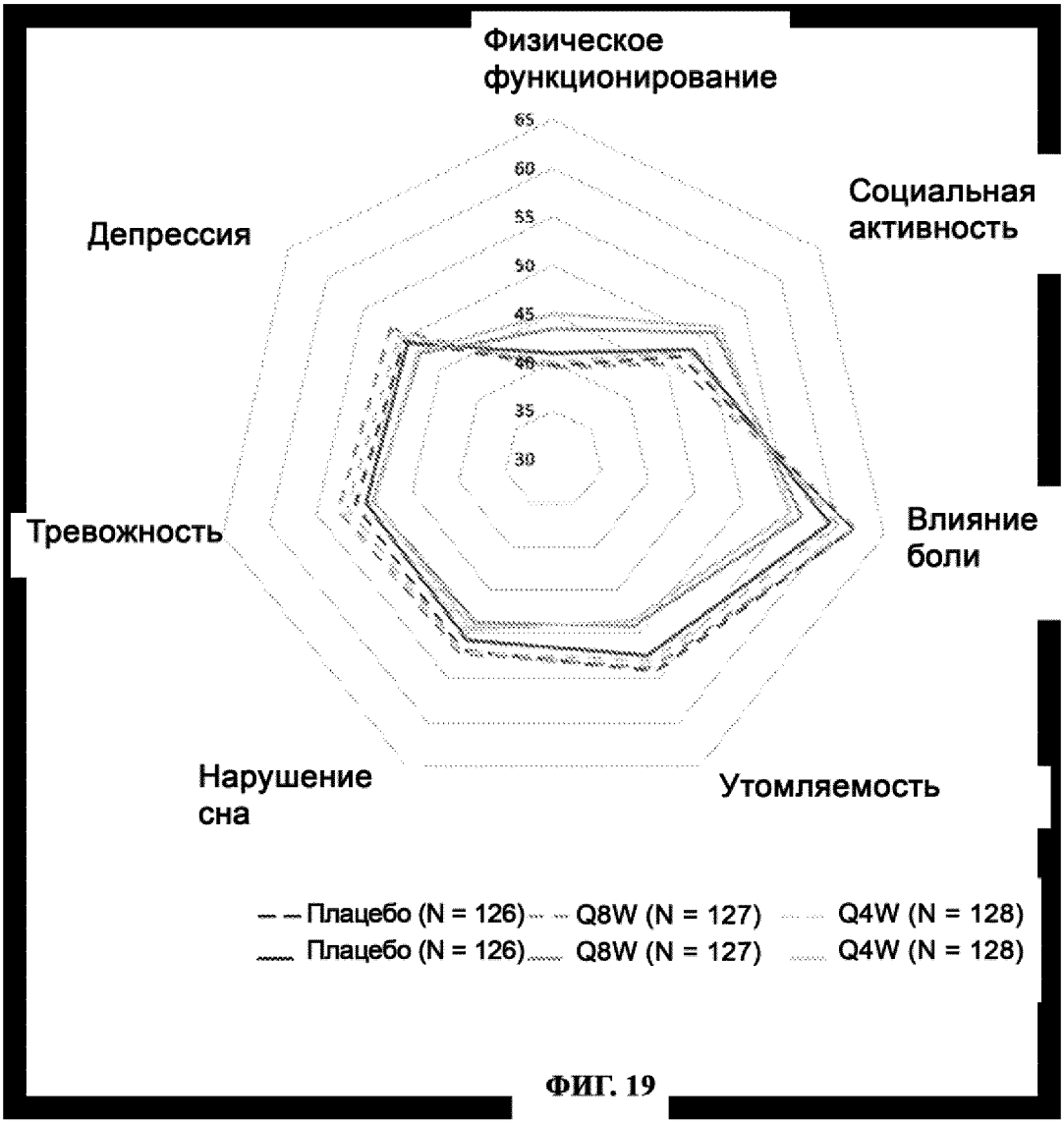
ФИГ. 16


Субъекты с ответом, %
40
30
20
10
0
30.2
32.1
26.4
42.6
n = 53
< 0,887
n = 53
>= от 0,887 до
< 1,950
n = 53
>= от 1,950 до
< 4,068
n = 54
>= 4,068
Минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе (мкг/мл)

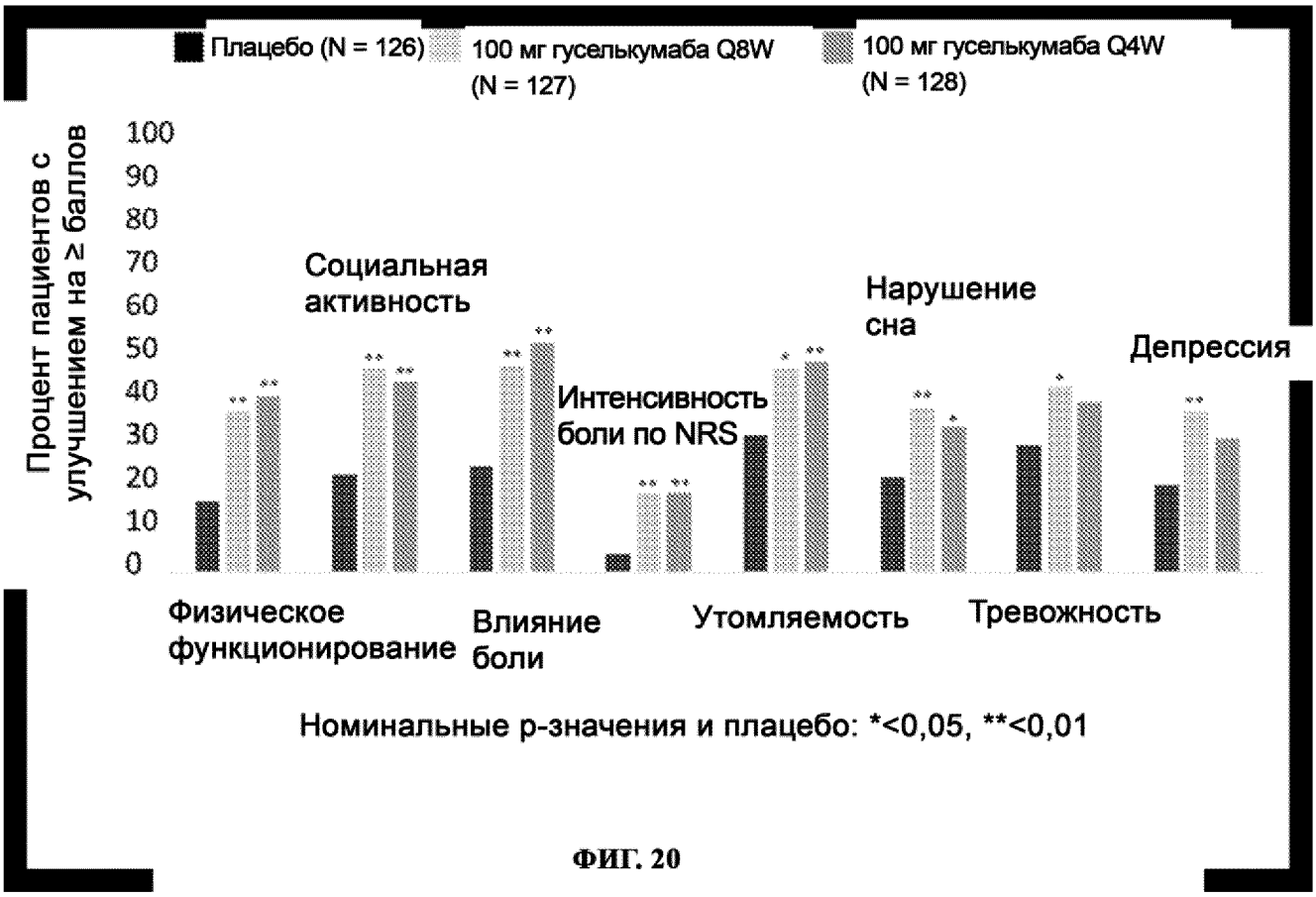
ФИГ. 17


Субъекты с ответом, %
80
60
40
20
0
51,4
66,7
77,8
83,3
n = 35
< 0,863
n = 36
>= от 0,863 до
< 1,825
n = 36
>= от 1,825 до
< 3,982
n = 36
>= 3,982
Минимальная концентрация гуселькумаба в сыворотке на 20 неделе (мкг/мл)

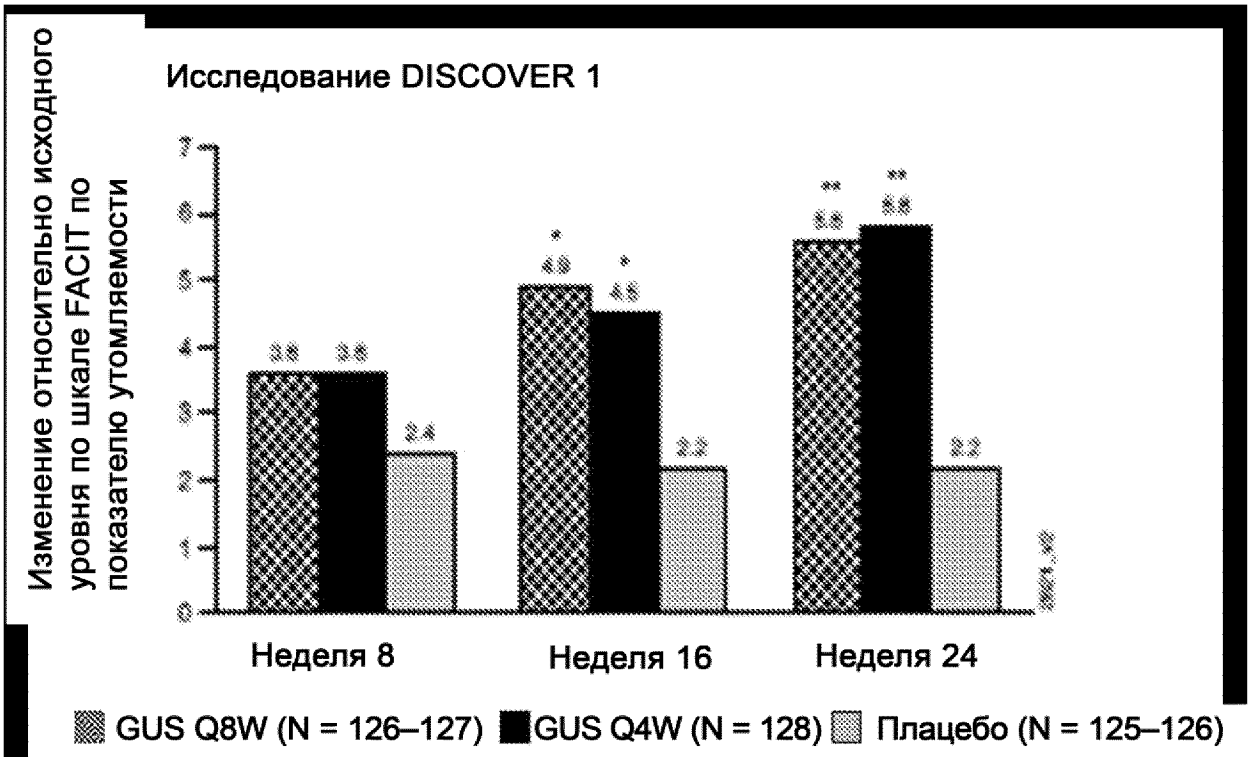
ФИГ. 18


Физическое функционирование
Социальная активность
Влияние боли
Утомляемость
Нарушение сна
Тревожность
Депрессия
65
60
55
50
45
40
35
30
Плацебо (N = 126)
Q8W (N = 127)
Q4W (N = 128)
Плацебо (N = 126)
Q8W (N = 127)
Q4W (N = 128)

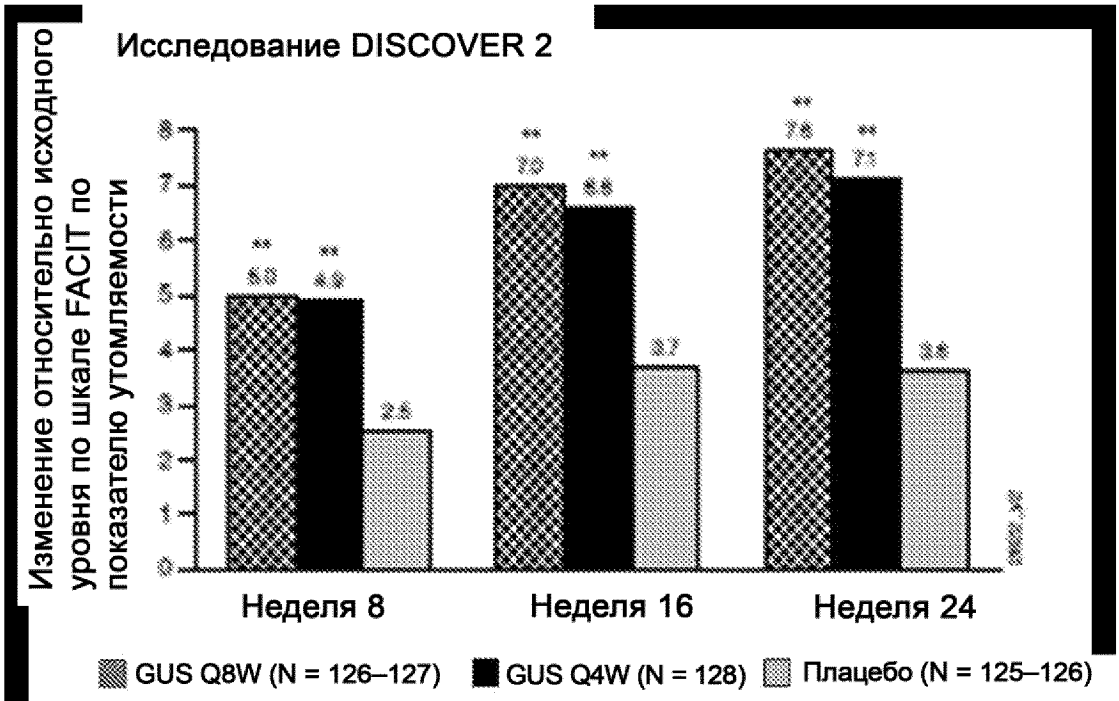
ФИГ. 19


Плацебо (N = 126)
100 мг гуселькумаба Q8W (N = 127)
100 мг гуселькумаба Q4W (N = 128)
Процент пациентов с улучшением на ≥ баллов
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Физическое функционирование
Социальная активность
Влияние боли
Интенсивность боли по NRS
Утомляемость
Нарушение сна
Тревожность
Депрессия
Номинальные p-значения и плацебо: *<0,05, **<0,01

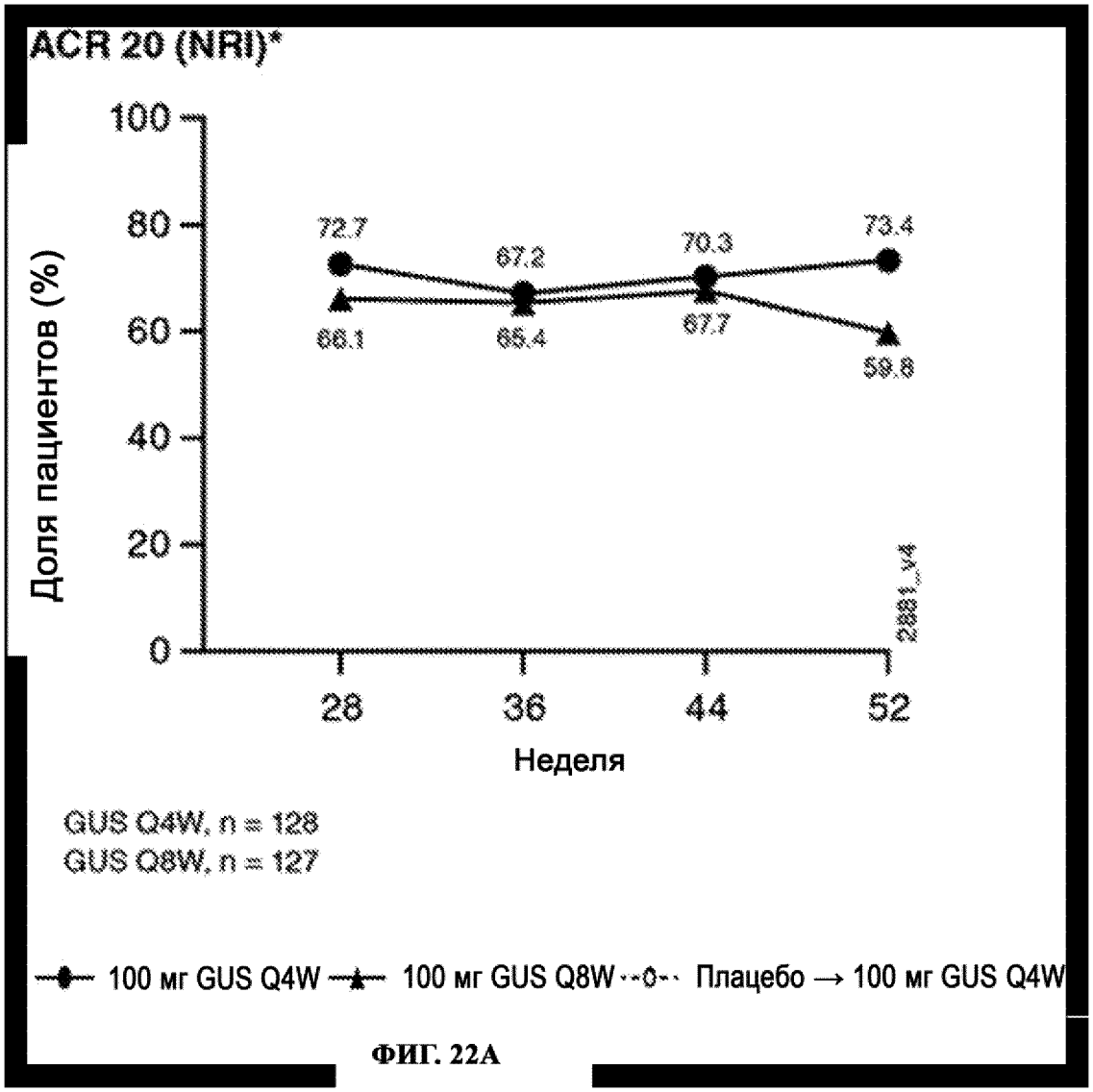
ФИГ. 20


Исследование DISCOVER 1
Изменение относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости
0
1
2
3
4
5
6
7
3.8
3.6
2.4
4.9
4.5
2.2
5.6
5.8
2.2
Неделя 8
Неделя 16
Неделя 24
GUS Q8W (N = 126–127)
GUS Q4W (N = 128)
Плацебо (N = 125–126)

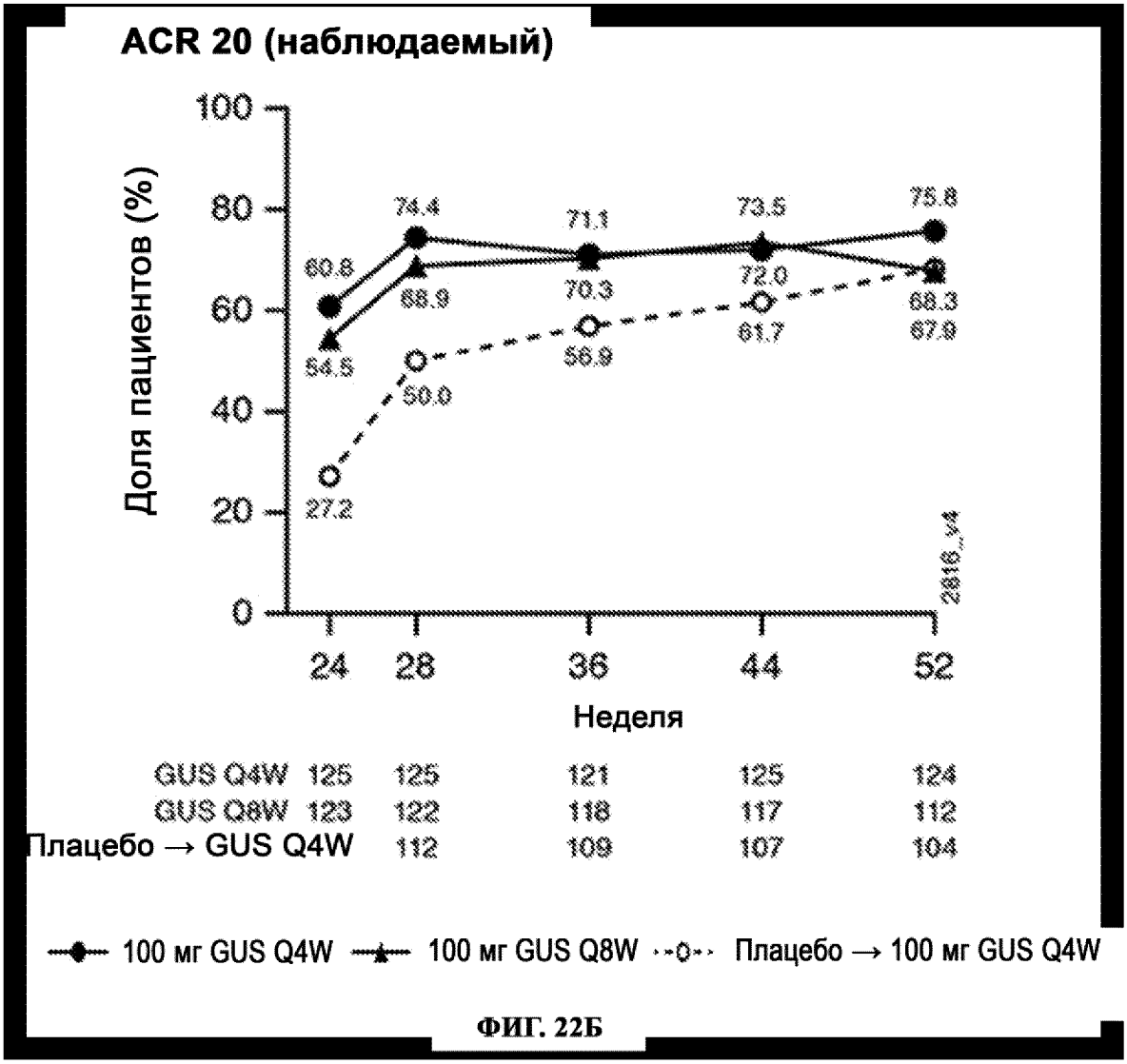
ФИГ. 21А


Исследование DISCOVER 2
Изменение относительно исходного уровня по шкале FACIT по показателю утомляемости
Неделя 8
Неделя 16
Неделя 24
GUS Q8W (N = 126–127)
GUS Q4W (N = 128)
Плацебо (N = 125–126)

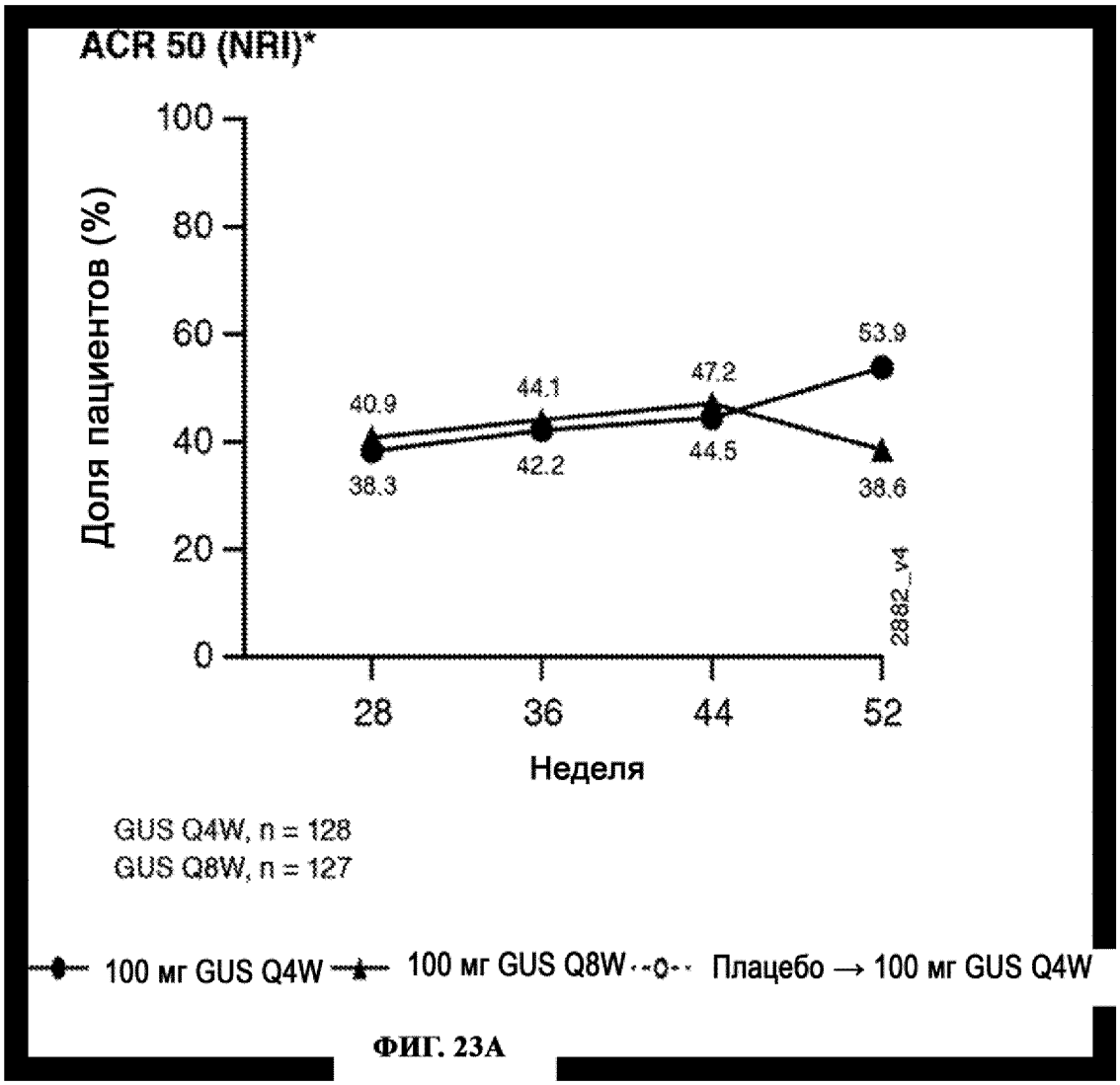
ФИГ. 21Б


ACR 20 (NRI)*
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
72.7
67.2
70.3
73.4
66.1
65.4
67.7
59.8
28
36
44
52
Неделя
2881_v4
GUS Q4W, n = 128
GUS Q8W, n = 127
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

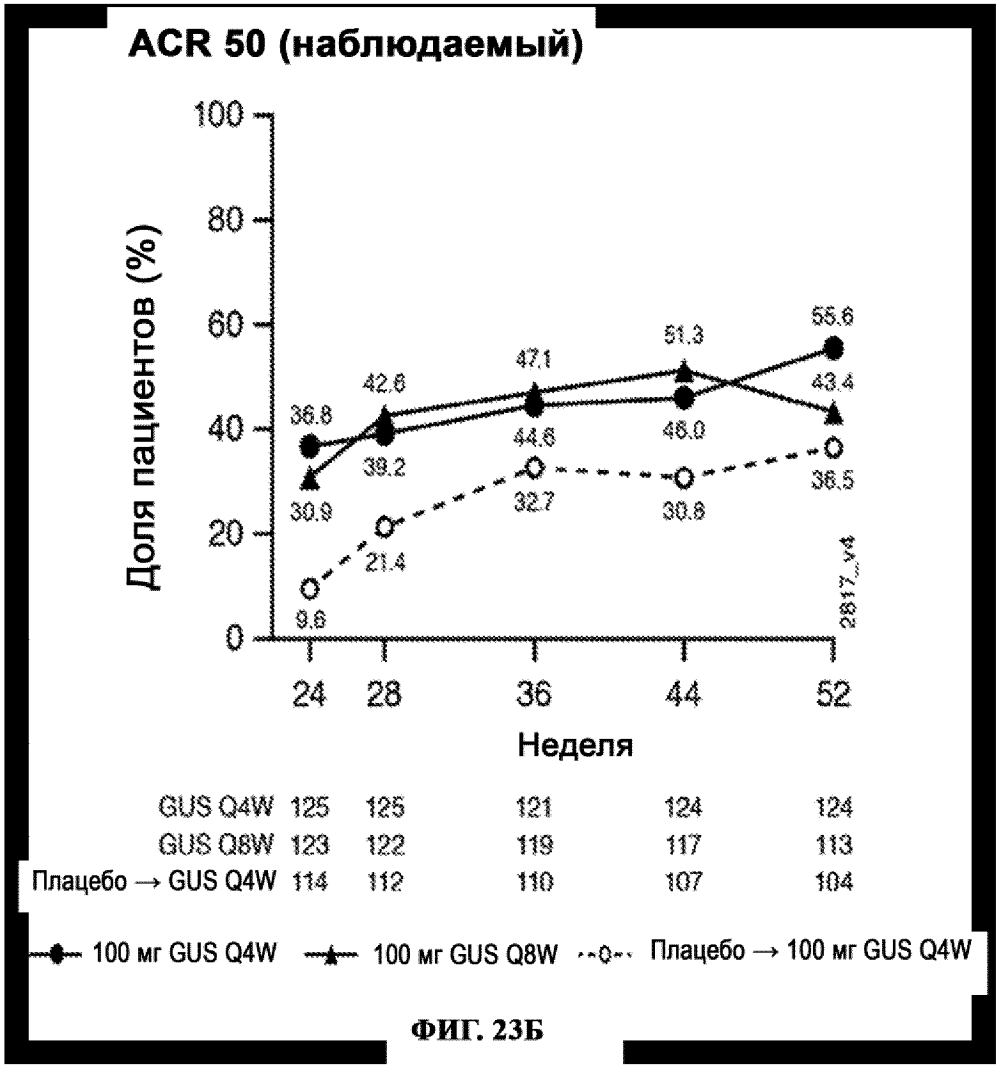
ФИГ. 22А


ACR 20 (наблюдаемый)
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
74.4
71.1
73.5
75.8
60.8
68.9
70.3
72.0
68.3
67.9
54.5
61.7
56.9
50.0
27.2
2816_v4
24
28
36
44
52
Неделя
GUS Q4W 125 125 121 125 124
GUS Q8W 123 122 118 117 112
Плацебо → GUS Q4W 112 109 107 104
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

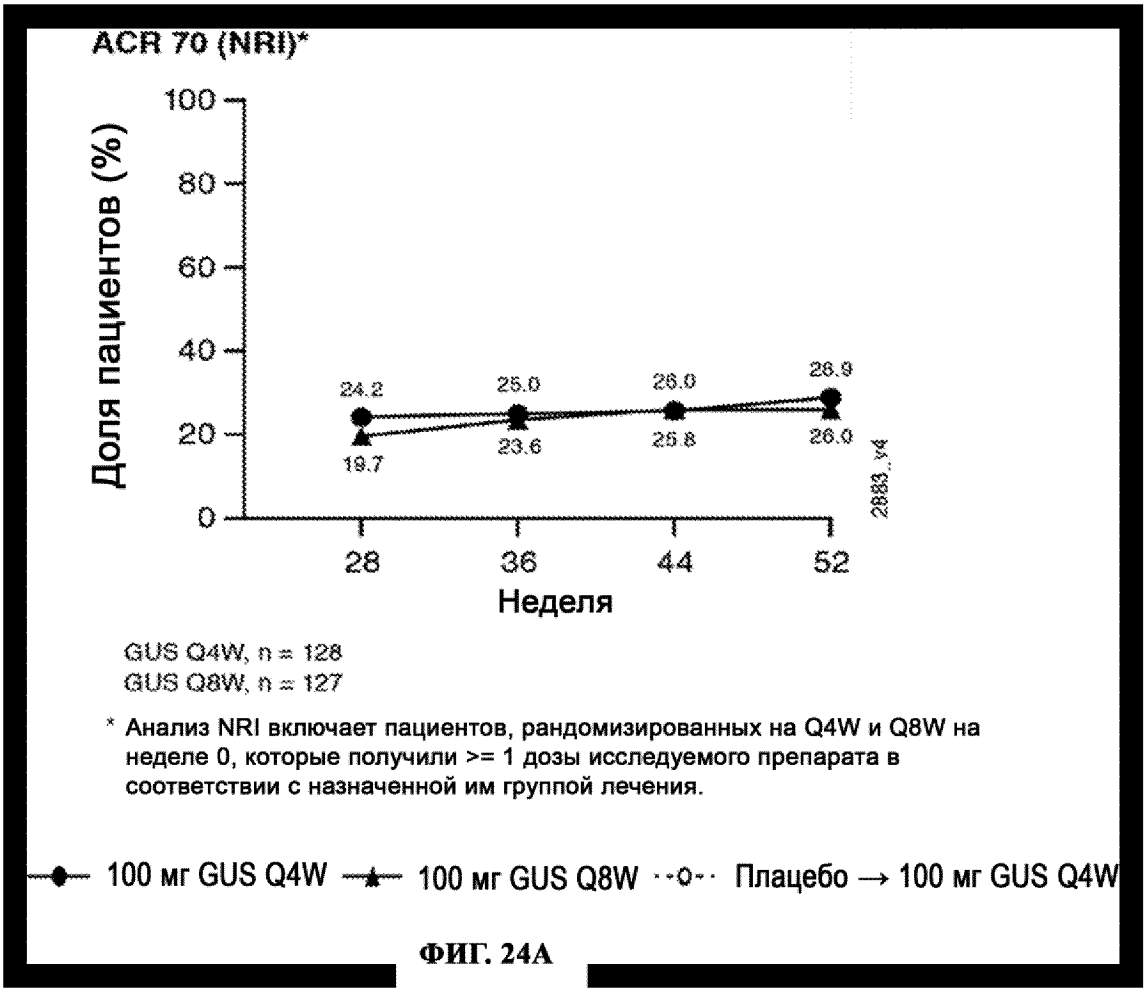
ФИГ. 22Б


ACR 50 (NRI)*
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
40.9
44.1
47.2
53.9
38.3
42.2
44.5
38.6
28
36
44
52
Неделя
2882_v4
GUS Q4W, n = 128
GUS Q8W, n = 127
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

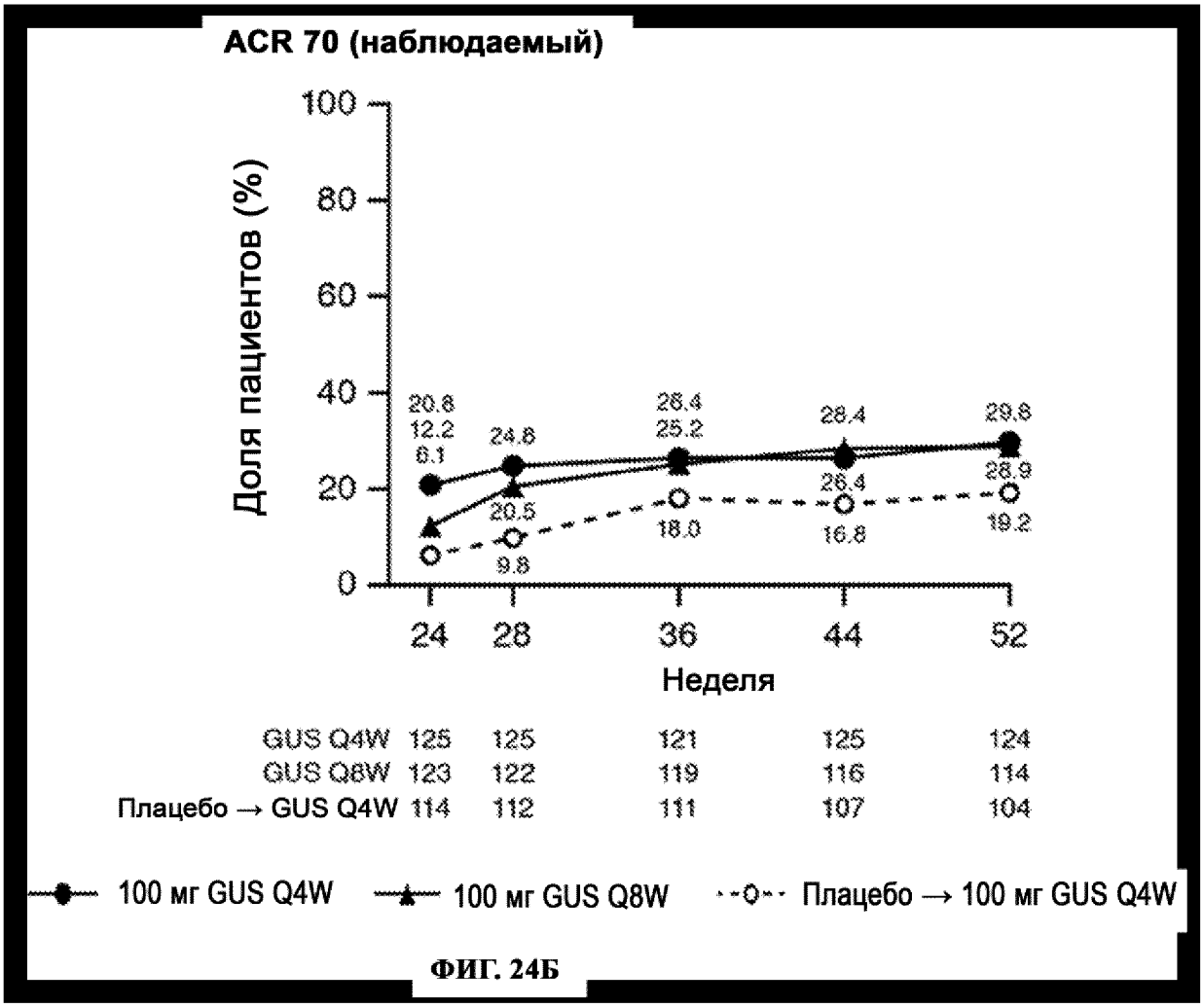
ФИГ. 23А


ACR 50 (наблюдаемый)
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
36.8
42.6
47.1
51.3
55.6
43.4
39.2
44.6
46.0
30.9
32.7
30.8
36.5
21.4
9.6
2817_V4
24
28
36
44
52
Неделя
GUS Q4W 125 125 121 124 124
GUS Q8W 123 122 119 117 113
Плацебо → GUS Q4W 114 112 110 107 104
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

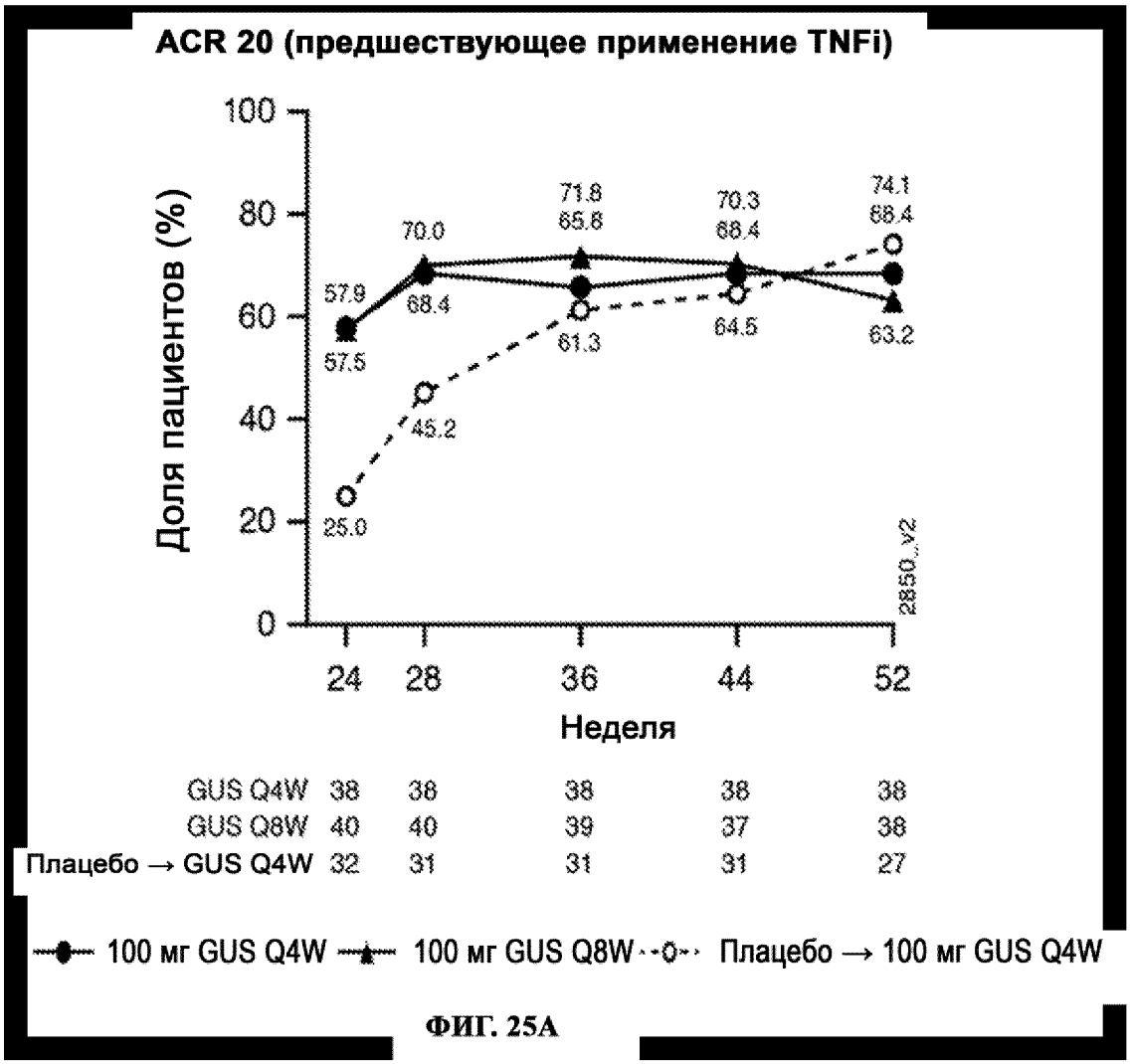
ФИГ. 23Б


ACR 70 (NRI)*
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
24.2
25.0
26.0
26.9
19.7
23.6
25.8
26.0
28
36
44
52
Неделя
2883_v4
GUS Q4W, n = 128
GUS Q8W, n = 127
* Анализ NRI включает пациентов, рандомизированных на Q4W и Q8W на неделе 0, которые получили >= 1 дозы исследуемого препарата в соответствии с назначенной им группой лечения.
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

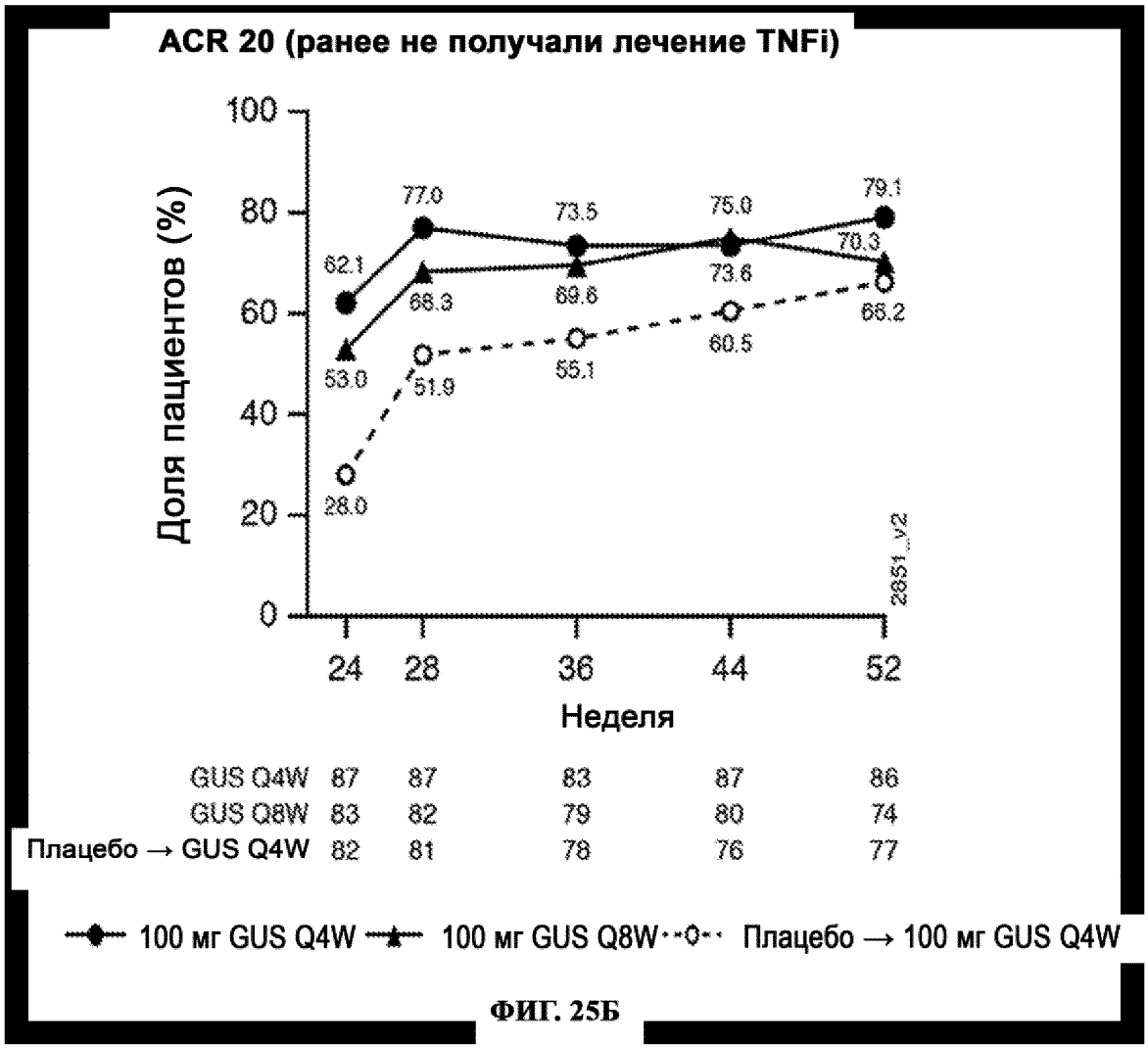
ФИГ. 24А


ACR 70 (наблюдаемый)
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
20.8
12.2
6.1
24.8
20.5
9.8
26.4
25.2
18.0
28.4
26.4
16.8
29.8
28.9
19.2
24
28
36
44
52
Неделя
GUS Q4W 125 125 121 125 124
GUS Q8W 123 122 119 116 114
Плацебо → GUS Q4W 114 112 111 107 104
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

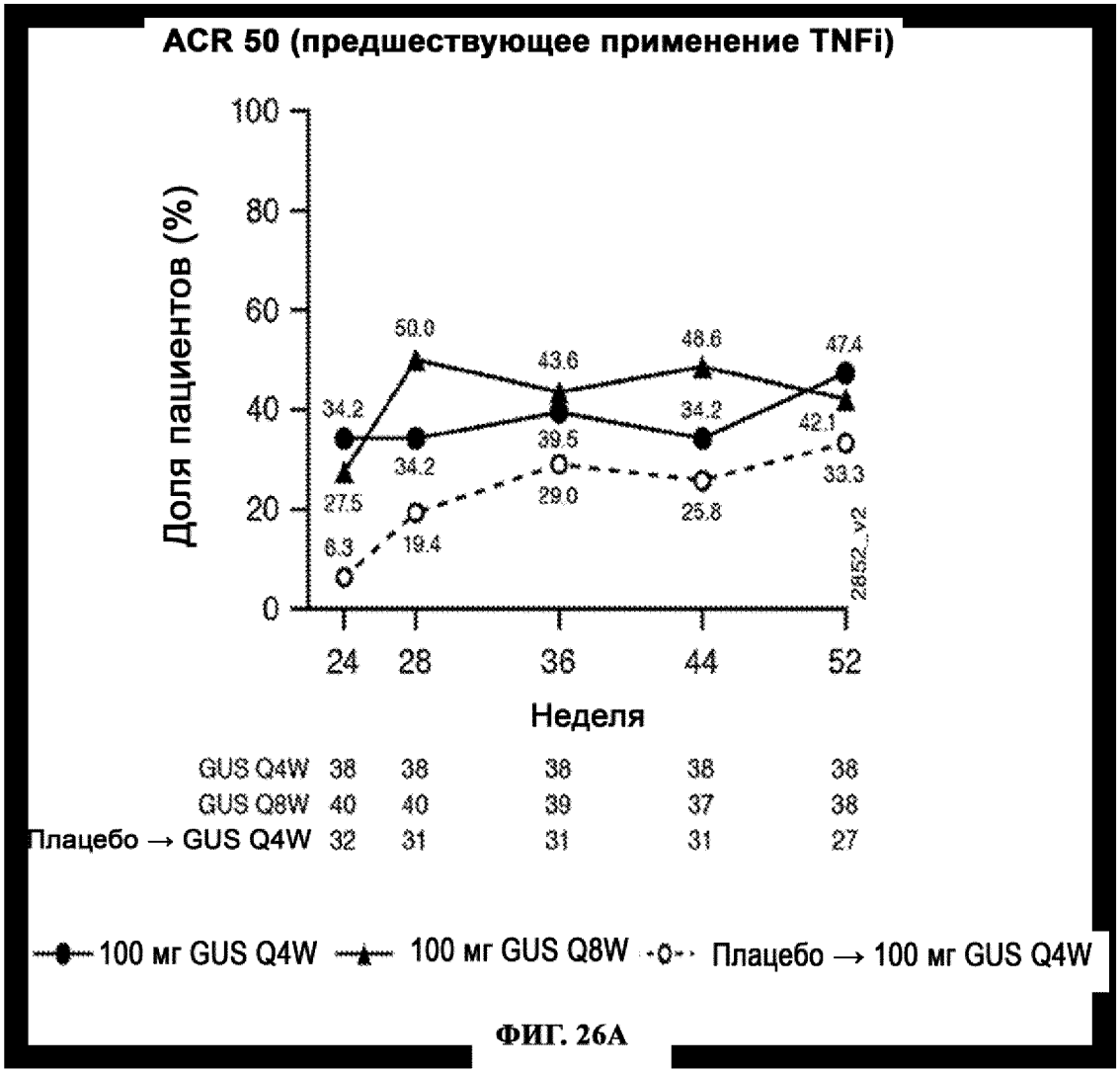
ФИГ. 24Б


ACR 20 (предшествующее применение TNFi)
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
57.9
57.5
70.0
68.4
45.2
25.0
71.8
65.8
61.3
70.3
68.4
64.5
74.1
68.4
63.2
2850_v2
24
28
36
44
52
Неделя
GUS Q4W 38 38 38 38 38
GUS Q8W 40 40 39 37 38
Плацебо → GUS Q4W 32 31 31 31 27
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

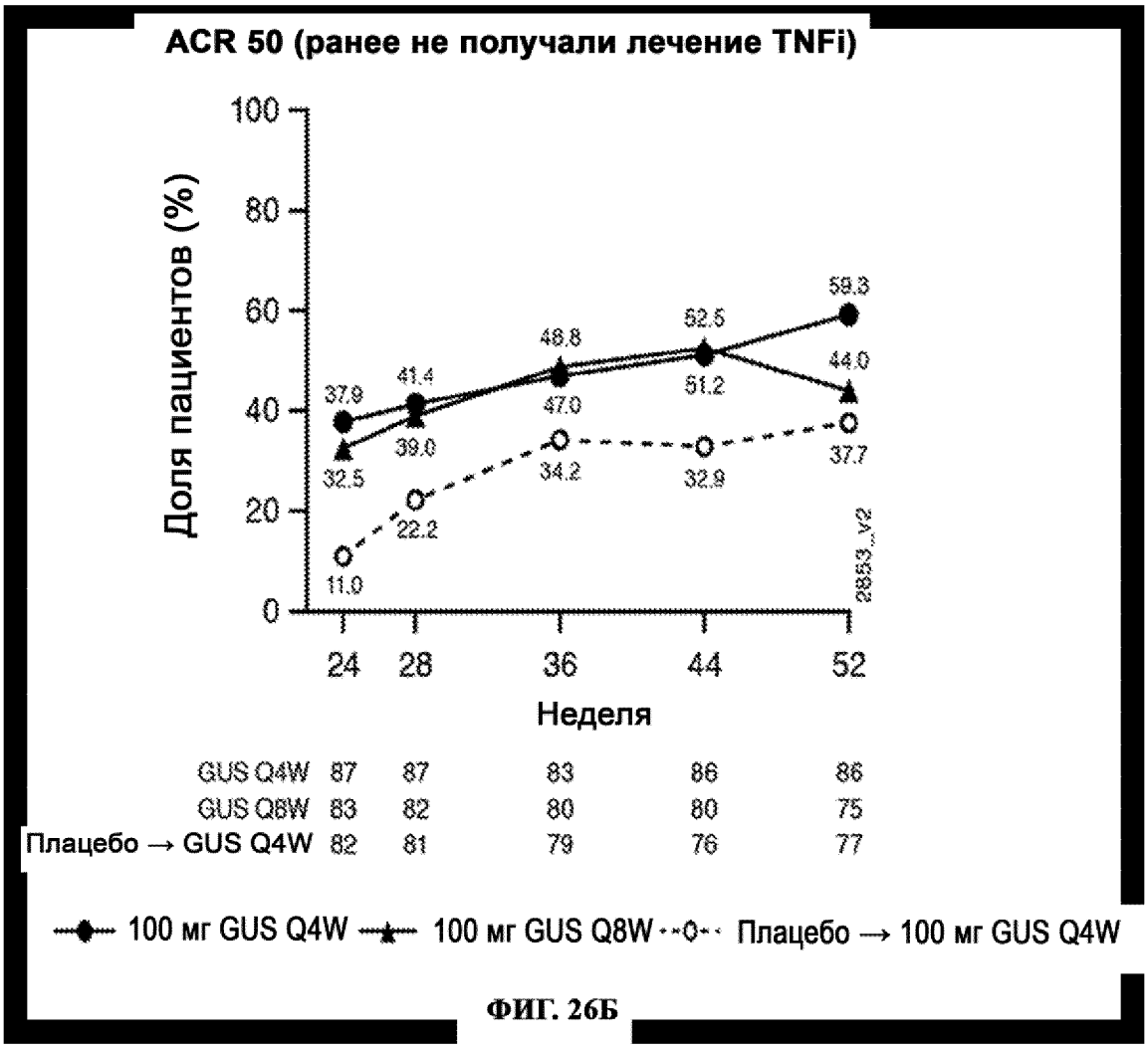
ФИГ. 25А


ACR 20 (ранее не получали лечение TNFi)
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
62.1
77.0
73.5
75.0
79.1
70.3
73.6
66.3
69.6
66.2
60.5
53.0
51.9
55.1
28.0
2851_V2
24
28
36
44
52
Неделя
GUS Q4W 87 87 83 87 86
GUS Q8W 83 82 79 80 74
Плацебо → GUS Q4W 82 81 78 76 77
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

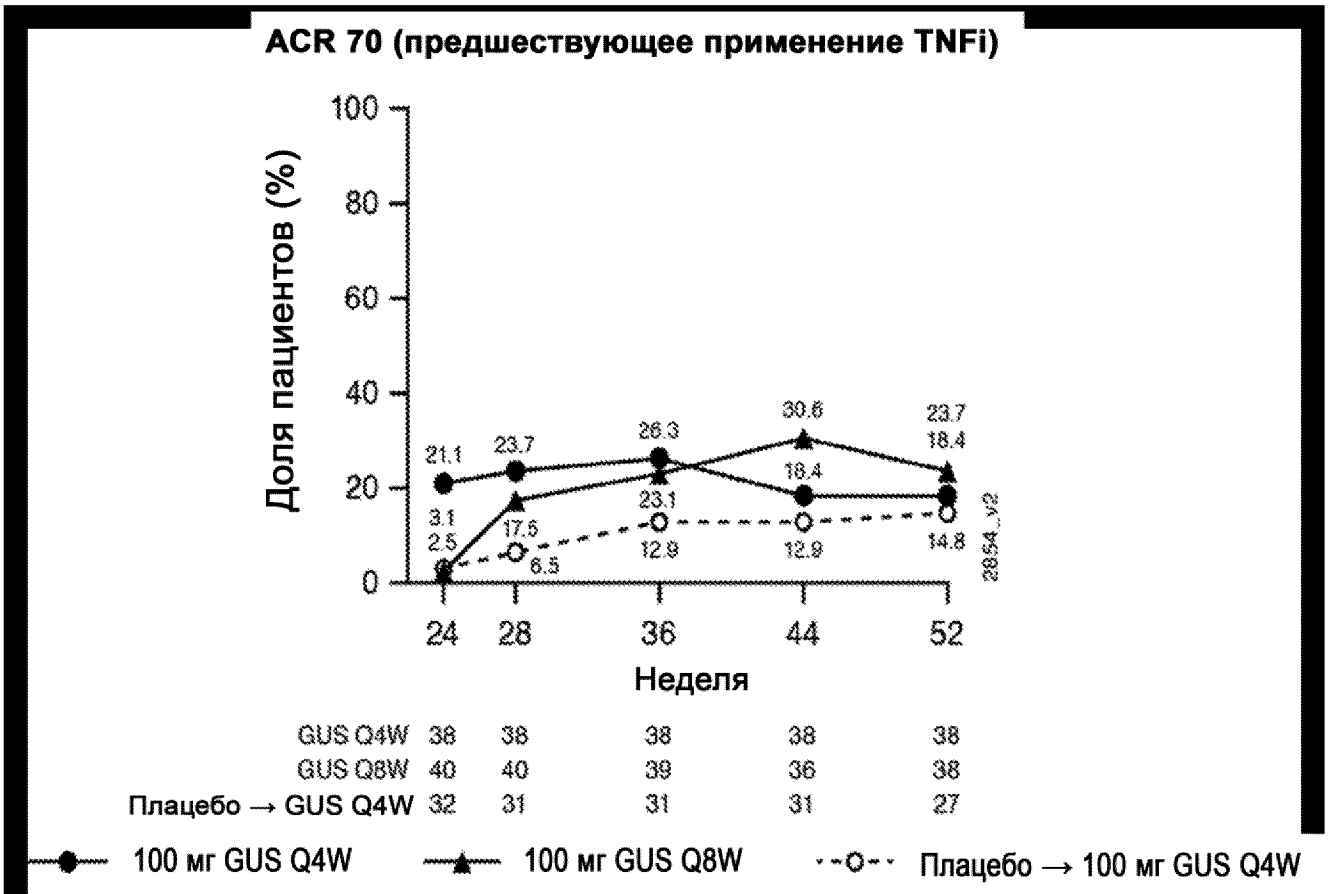
ФИГ. 25Б


ACR 50 (предшествующее применение TNFi)
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
50.0
43.6
48.6
47.4
34.2
34.2
39.5
34.2
42.1
27.5
29.0
25.8
33.3
6.3
19.4
2852_v2
24
28
36
44
52
Неделя
GUS Q4W 38 38 38 38 38
GUS Q8W 40 40 39 37 38
Плацебо → GUS Q4W 32 31 31 31 27
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

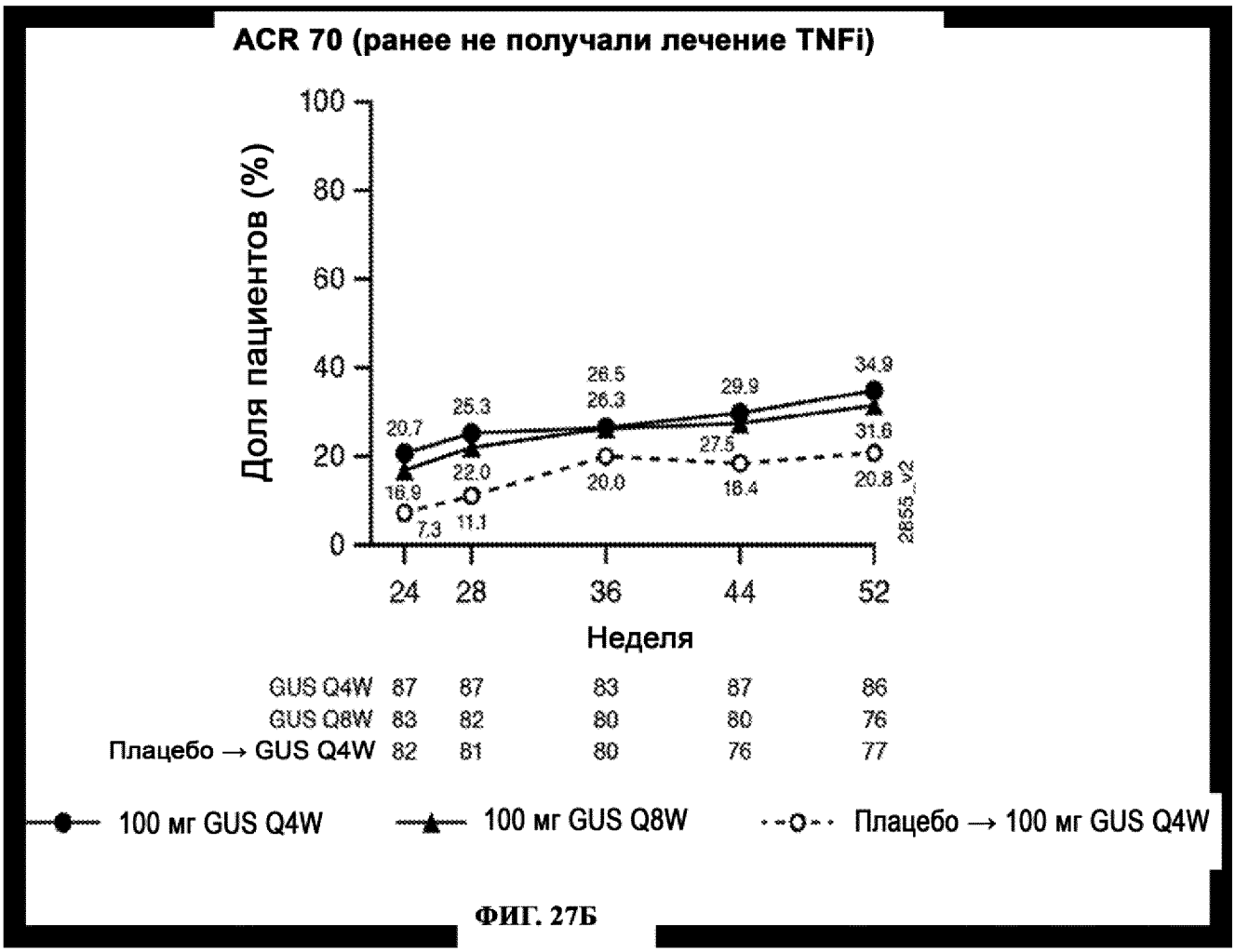
ФИГ. 26А


ACR 50 (ранее не получали лечение TNFi)
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
37.9
41.4
48.8
52.5
59.3
44.0
32.5
39.0
47.0
51.2
37.7
34.2
32.9
22.2
11.0
2853_V2
24
28
36
44
52
Неделя
GUS Q4W 87 87 83 86 86
GUS Q8W 83 82 80 80 75
Плацебо → GUS Q4W 82 81 79 76 77
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

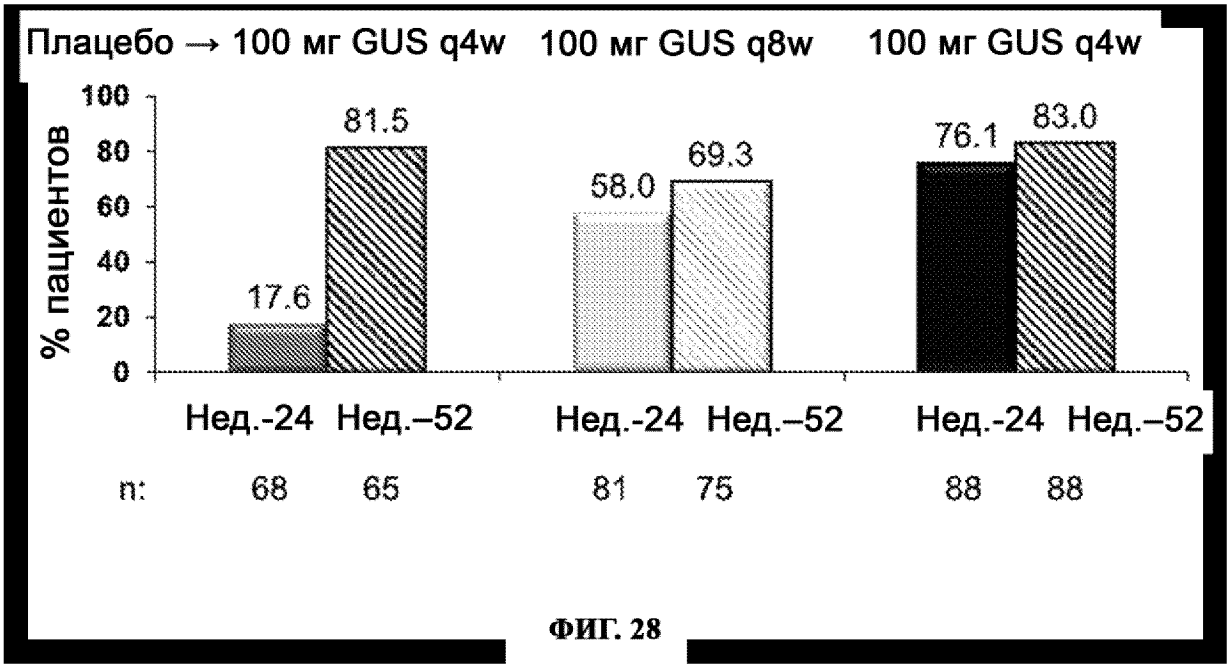
ФИГ. 26Б


ACR 70 (предшествующее применение TNFi)
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
21.1
23.7
26.3
30.6
23.7
18.4
18.4
3.1
2.5
17.5
6.5
23.1
12.9
12.9
14.8
24
28
36
44
52
Неделя
GUS Q4W 38 38 38 38 38
GUS Q8W 40 40 39 36 38
Плацебо → GUS Q4W 32 31 31 31 27
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W
28954_v2

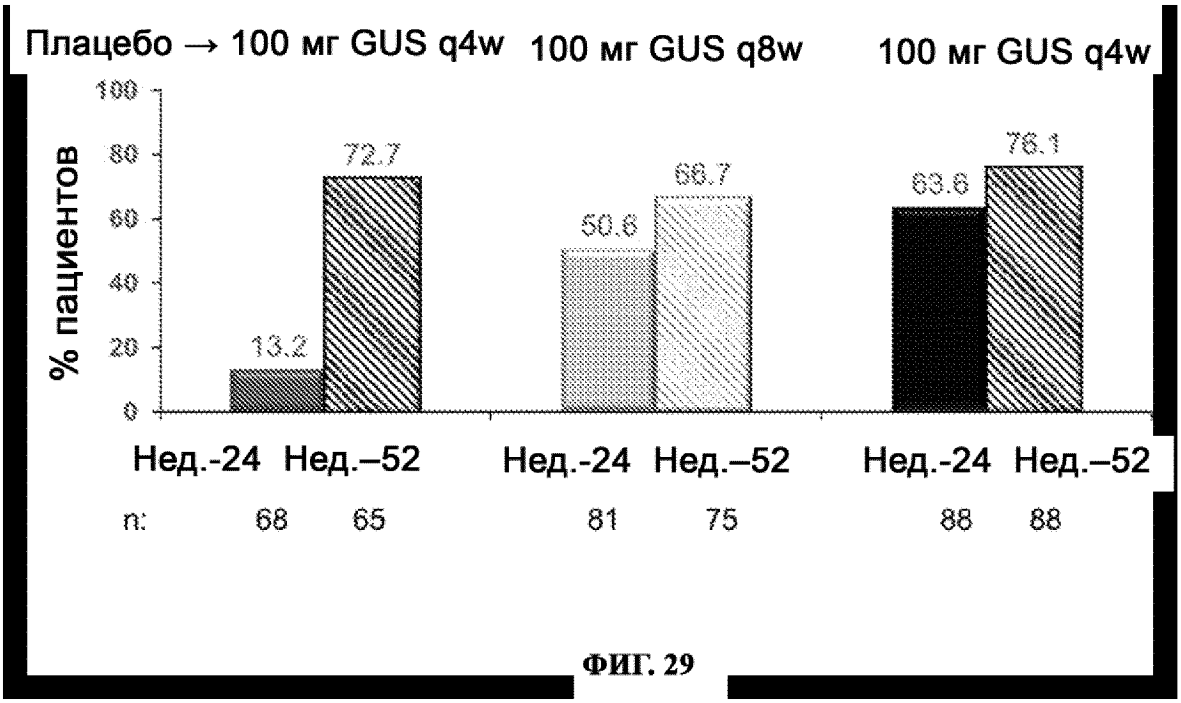
ФИГ. 27A


ACR 70 (ранее не получали лечение TNFi)
Доля пациентов (%)
100
80
60
40
20
0
20.7
25.3
26.5
26.3
29.9
34.9
16.9
22.0
20.0
27.5
18.4
31.6
20.8
7.3
11.1
24
28
36
44
52
Неделя
GUS Q4W 87 87 83 87 86
GUS Q8W 83 82 80 80 76
Плацебо → GUS Q4W 82 81 80 76 77
100 мг GUS Q4W
100 мг GUS Q8W
Плацебо → 100 мг GUS Q4W

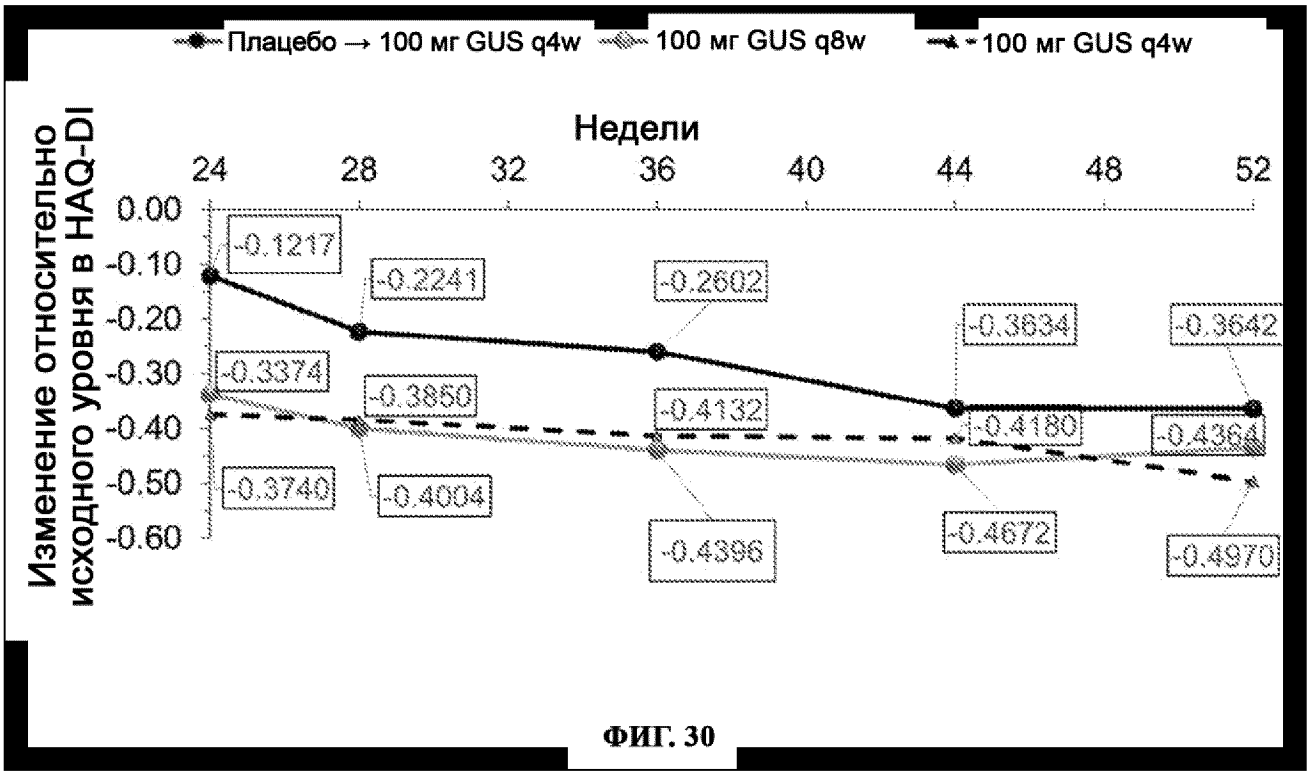
ФИГ. 27Б


Плацебо → 100 мг GUS q4w
100 мг GUS q8w
100 мг GUS q4w
% пациентов
100
80
60
40
20
0
17.6
81.5
58.0
69.3
76.1
83.0
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52
n:
68
65
81
75
88
88

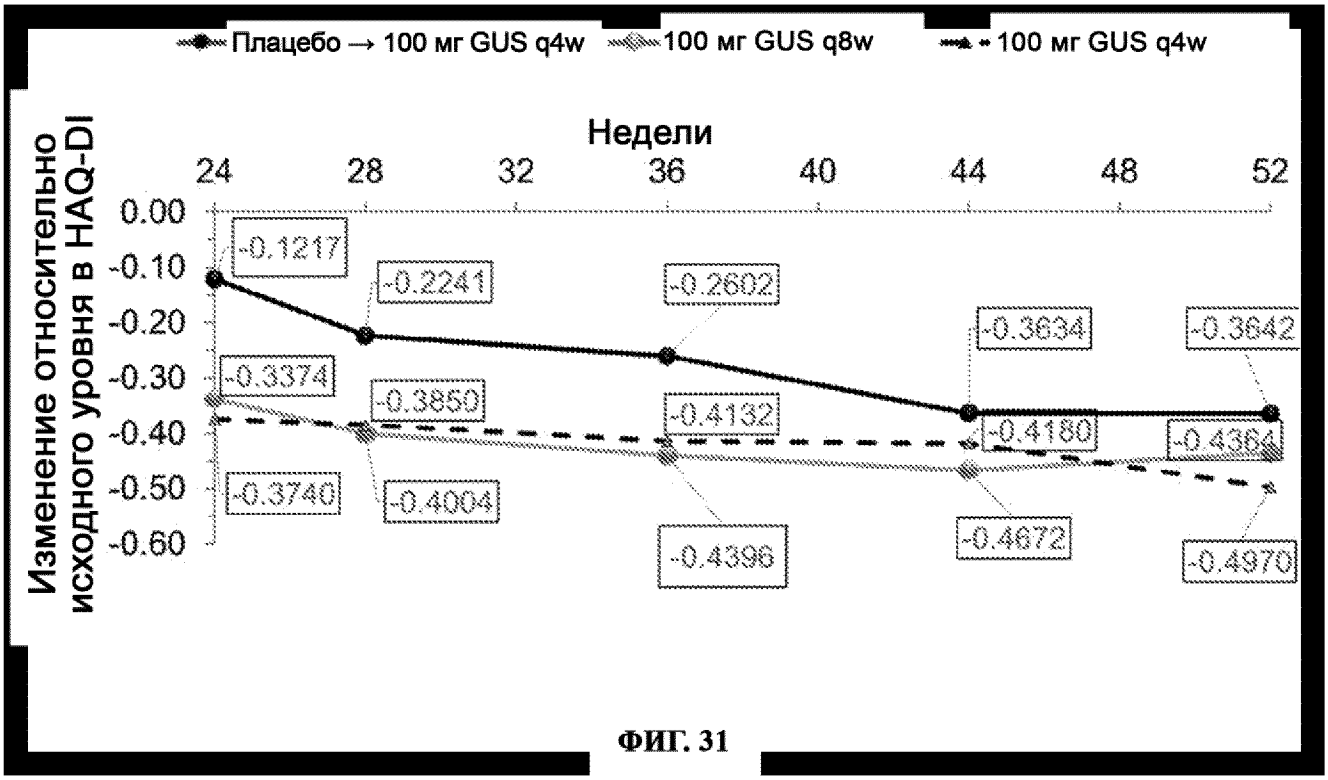
ФИГ. 28


Плацебо → 100 мг GUS q4w
100 мг GUS q8w
100 мг GUS q4w
% пациентов
100
80
60
40
20
0
13.2
72.7
50.6
66.7
63.6
76.1
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52
n:
68
65
81
75
88
88

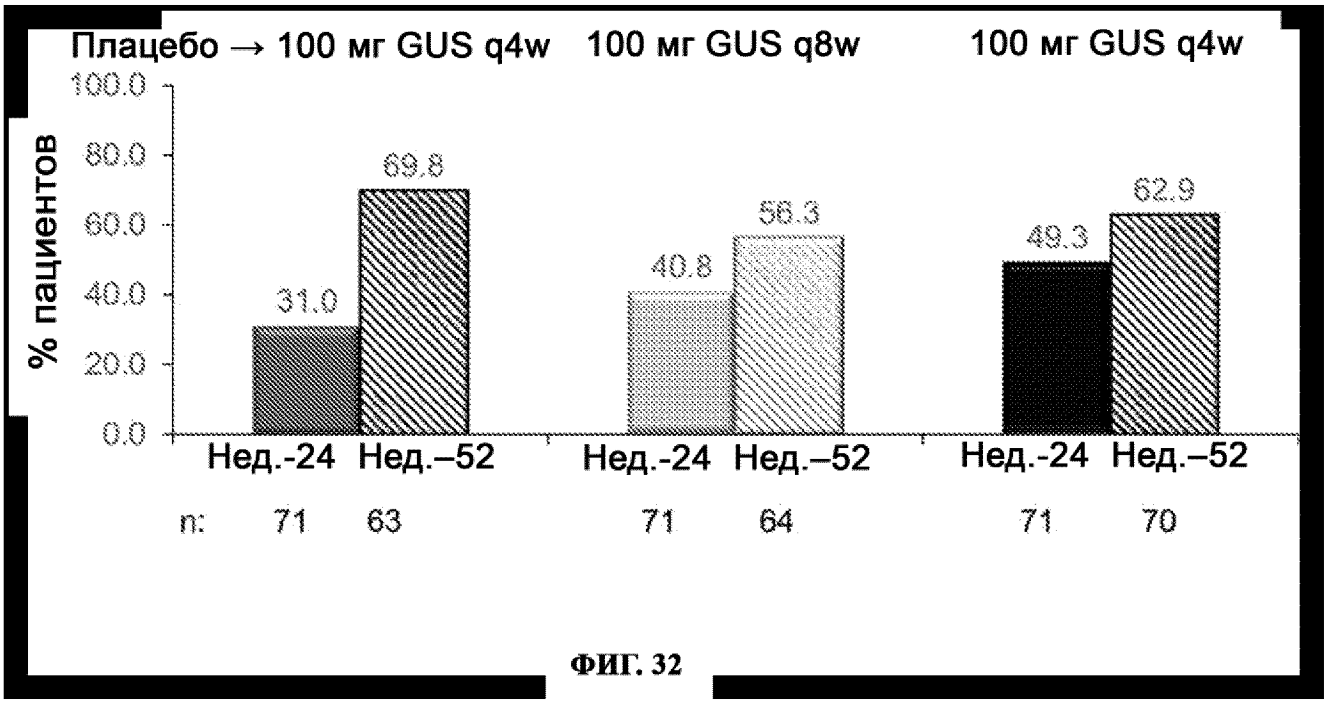
ФИГ. 29


Плацебо → 100 мг GUS q4w
100 мг GUS q8w
100 мг GUS q4w
Недели
24
28
32
36
40
44
48
52
Изменение относительно исходного уровня в HAQ-DI
0.00
-0.10
-0.20
-0.30
-0.40
-0.50
-0.60
-0.1217
-0.2241
-0.2602
-0.3634
-0.3642
-0.3374
-0.3860
-0.4132
-0.4180
-0.4364
-0.3740
-0.4004
-0.4396
-0.4672
-0.4970

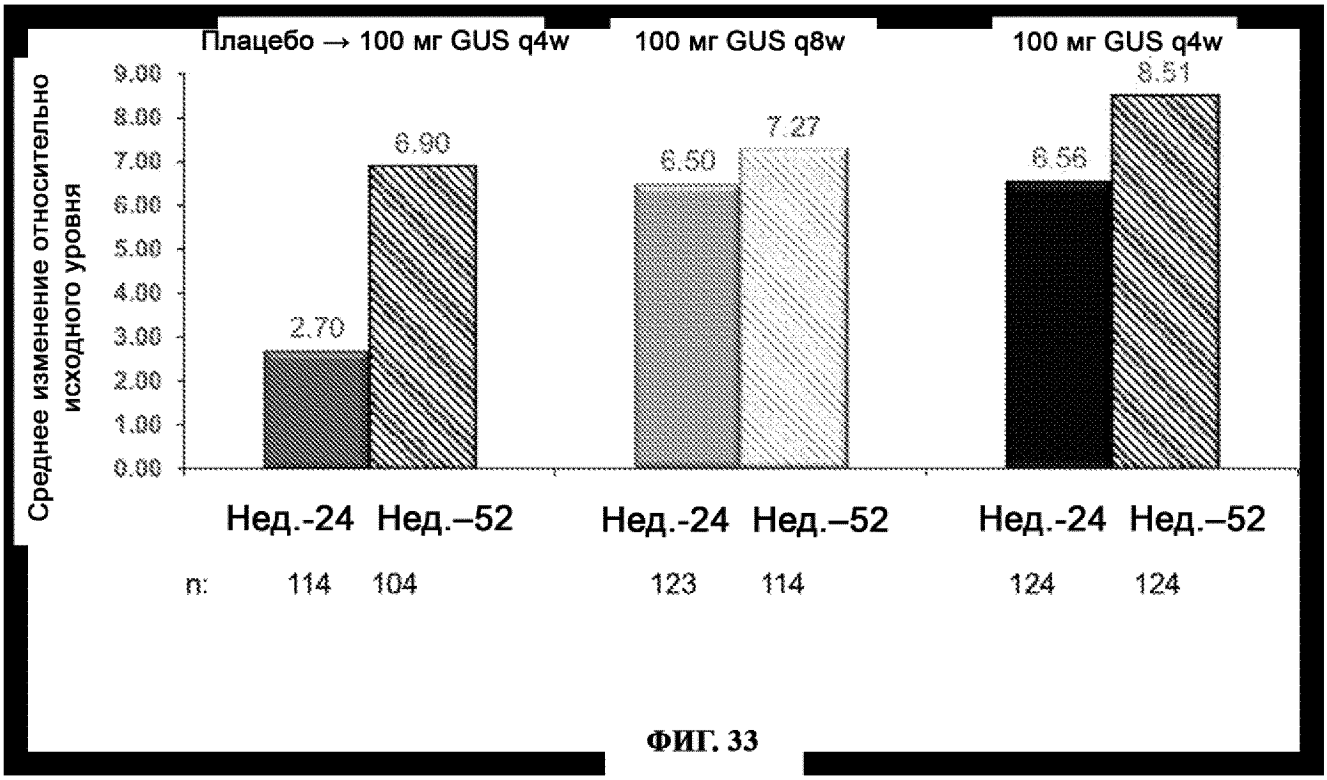
ФИГ. 30


Плацебо → 100 мг GUS q4w
100 мг GUS q8w
100 мг GUS q4w
Недели
24
28
32
36
40
44
48
52
Изменение относительно исходного уровня в HAQ-DI
0.00
-0.10
-0.20
-0.30
-0.40
-0.50
-0.60
-0.1217
-0.2241
-0.2602
-0.3634
-0.3642
-0.3374
-0.3850
-0.4132
-0.4180
-0.4364
-0.3740
-0.4004
-0.4396
-0.4672
-0.4970

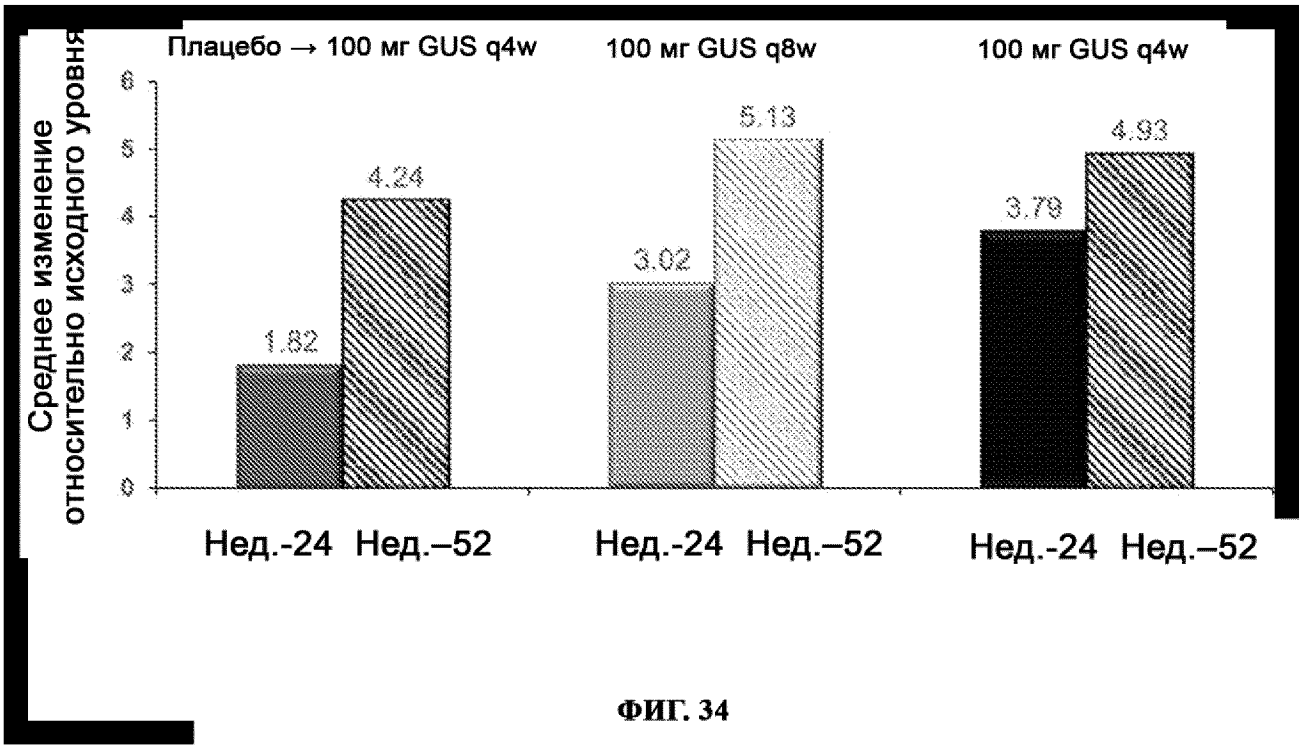
ФИГ. 31


Плацебо → 100 мг GUS q4w
100 мг GUS q8w
100 мг GUS q4w
% пациентов
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
31.0
69.8
40.8
56.3
49.3
62.9
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52
n:
71
63
71
64
71
70

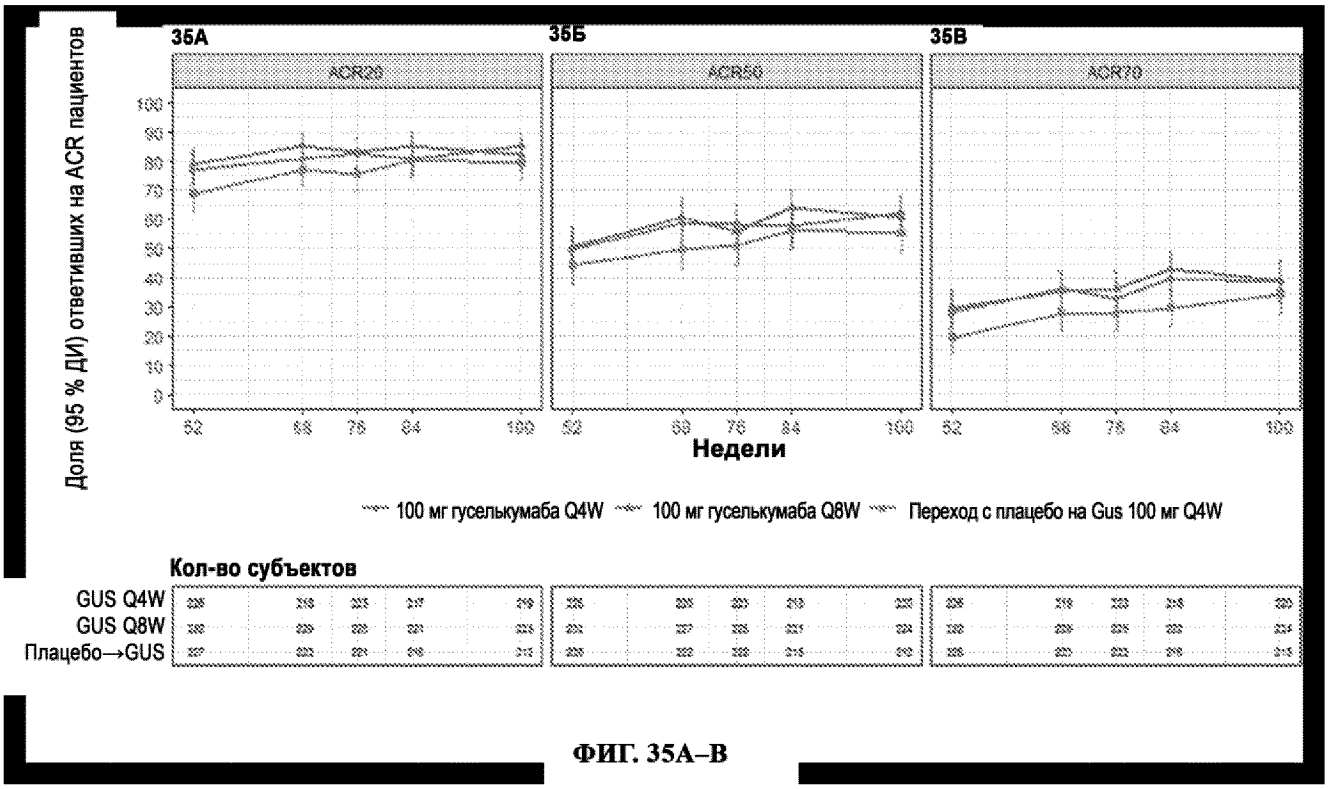
ФИГ. 32


Плацебо → 100 мг GUS q4w
100 мг GUS q8w
100 мг GUS q4w
Среднее изменение относительно исходного уровня
9.00
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
2.70
6.90
6.50
7.27
6.56
8.51
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52
n:
114
104
123
114
124
124

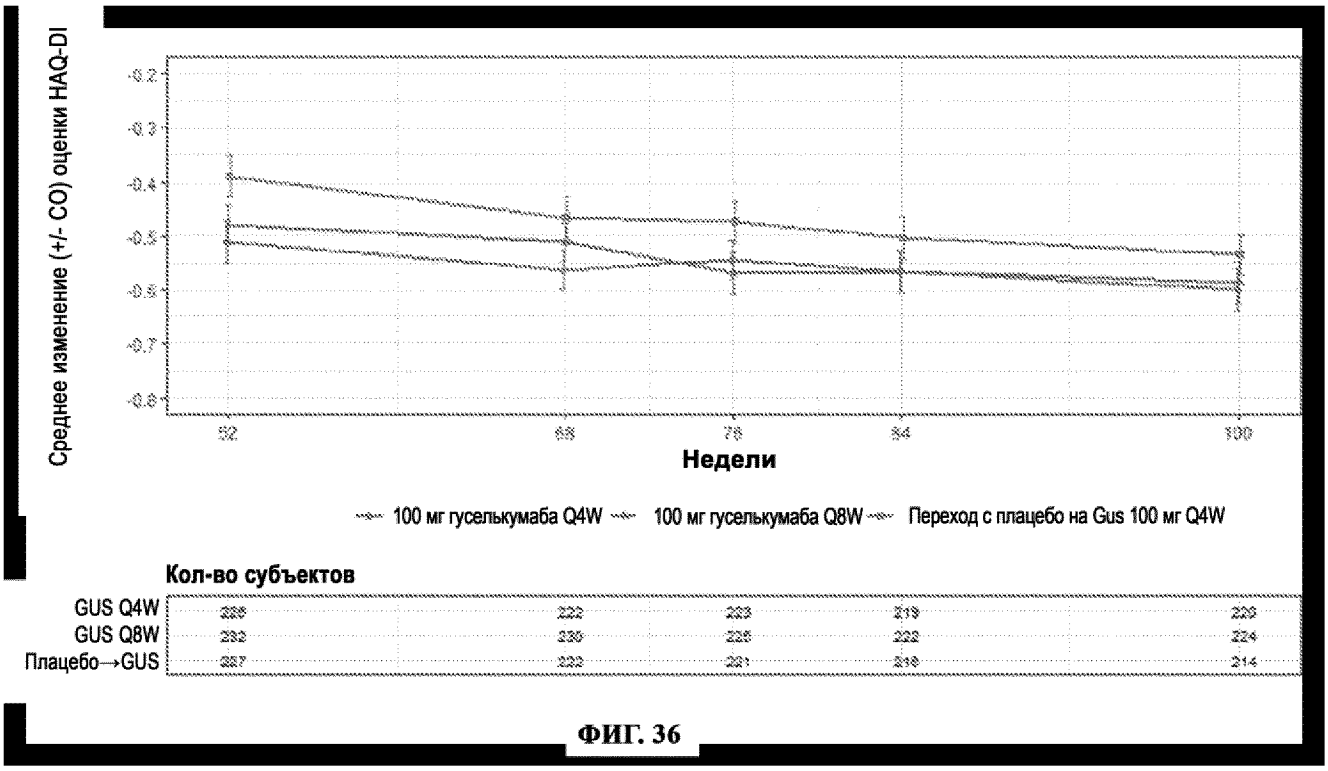
ФИГ. 33


Среднее изменение относительно исходного уровня
Плацебо → 100 мг GUS q4w
100 мг GUS q8w
100 мг GUS q4w
0
1
2
3
4
5
6
1.82
4.24
3.02
5.13
3.79
4.93
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52
Нед.-24
Нед.–52

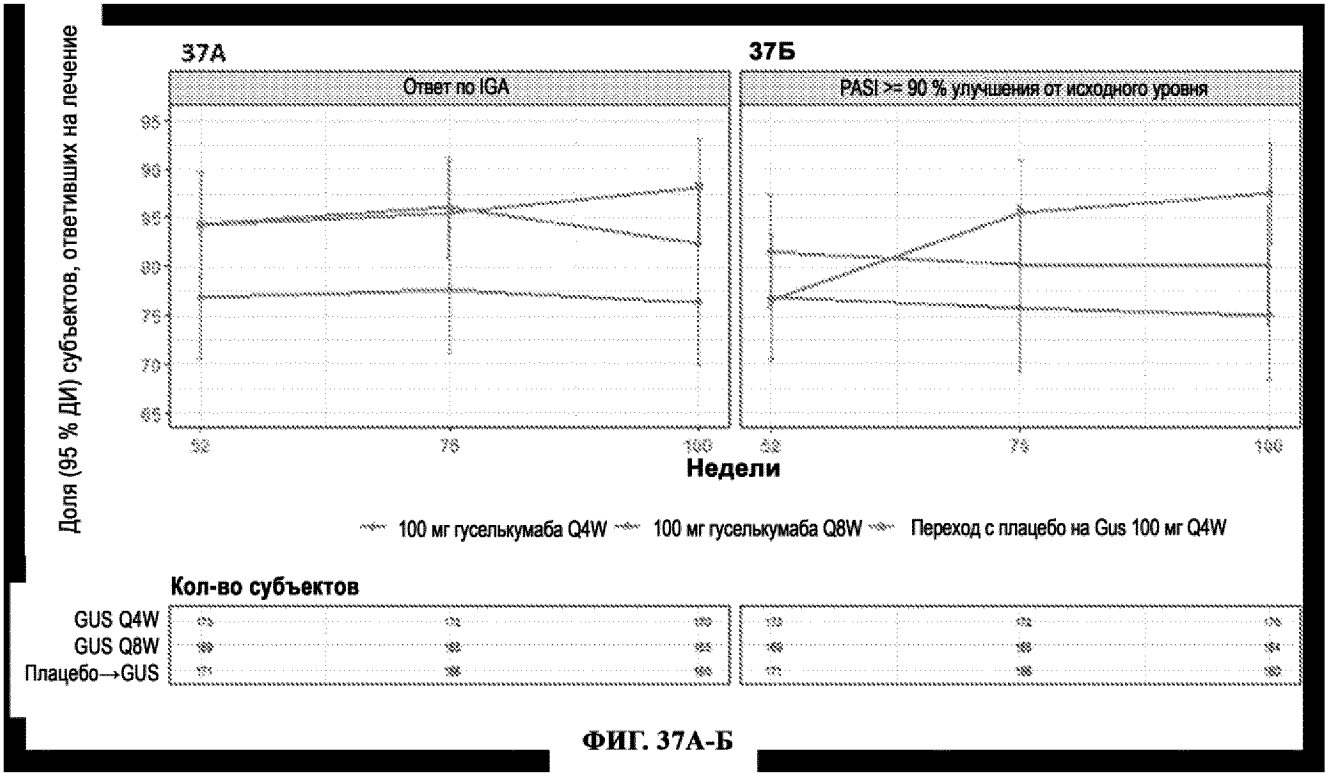
ФИГ. 34


35А
35Б
35В
ACR20
ACR50
ACR70
Доля (95 % ДИ) ответивших на ACR пациентов
Недели
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
Переход с плацебо на Gus 100 мг Q4W
Кол-во субъектов
GUS Q4W
GUS Q8W
Плацебо→GUS

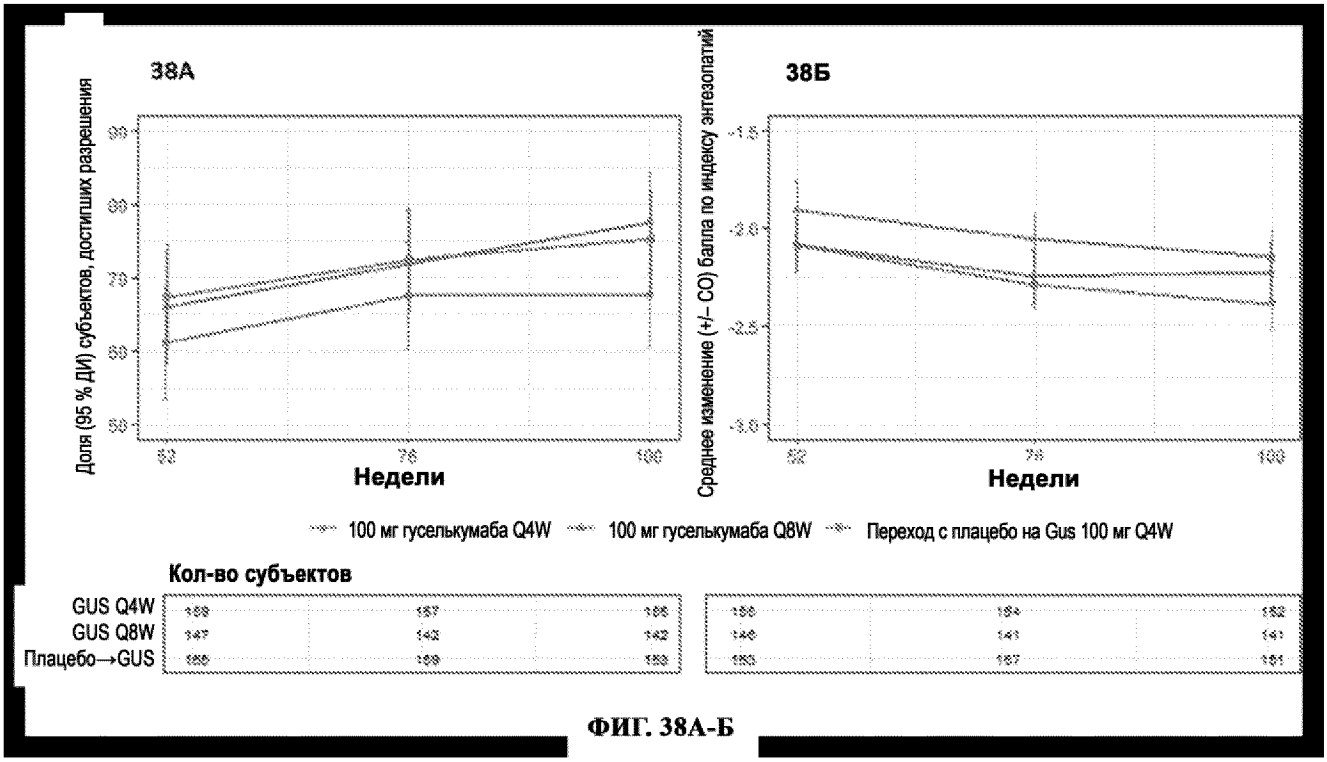
ФИГ. 35А–В


Среднее изменение (+/- СО) оценки HAQ-DI
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
-0.6
-0.7
-0.8
52
65
76
84
100
Недели
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
Переход с плацебо на Gus 100 мг Q4W
Кол-во субъектов
GUS Q4W
GUS Q8W
Плацебо→GUS
222
233
219
229
232
230
225
222
224
227
222
221
216
214

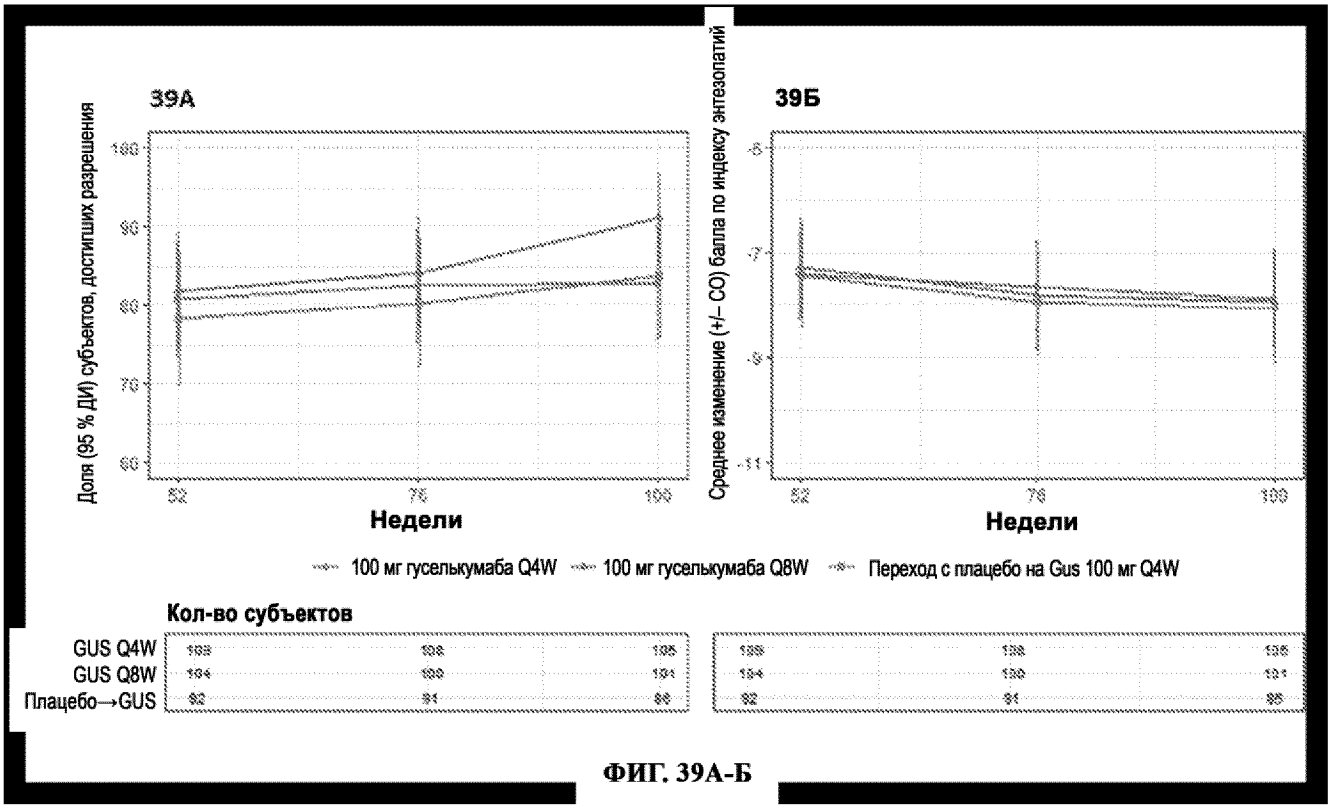
ФИГ. 36


37А
37Б
Ответ по IGA
PASI >= 90 % улучшения от исходного уровня
Доля (95 % ДИ) субъектов, ответивших на лечение
95
90
85
80
75
70
65
52
76
100
Недели
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
Переход с плацебо на Gus 100 мг Q4W
Кол-во субъектов
GUS Q4W
GUS Q8W
Плацебо→GUS

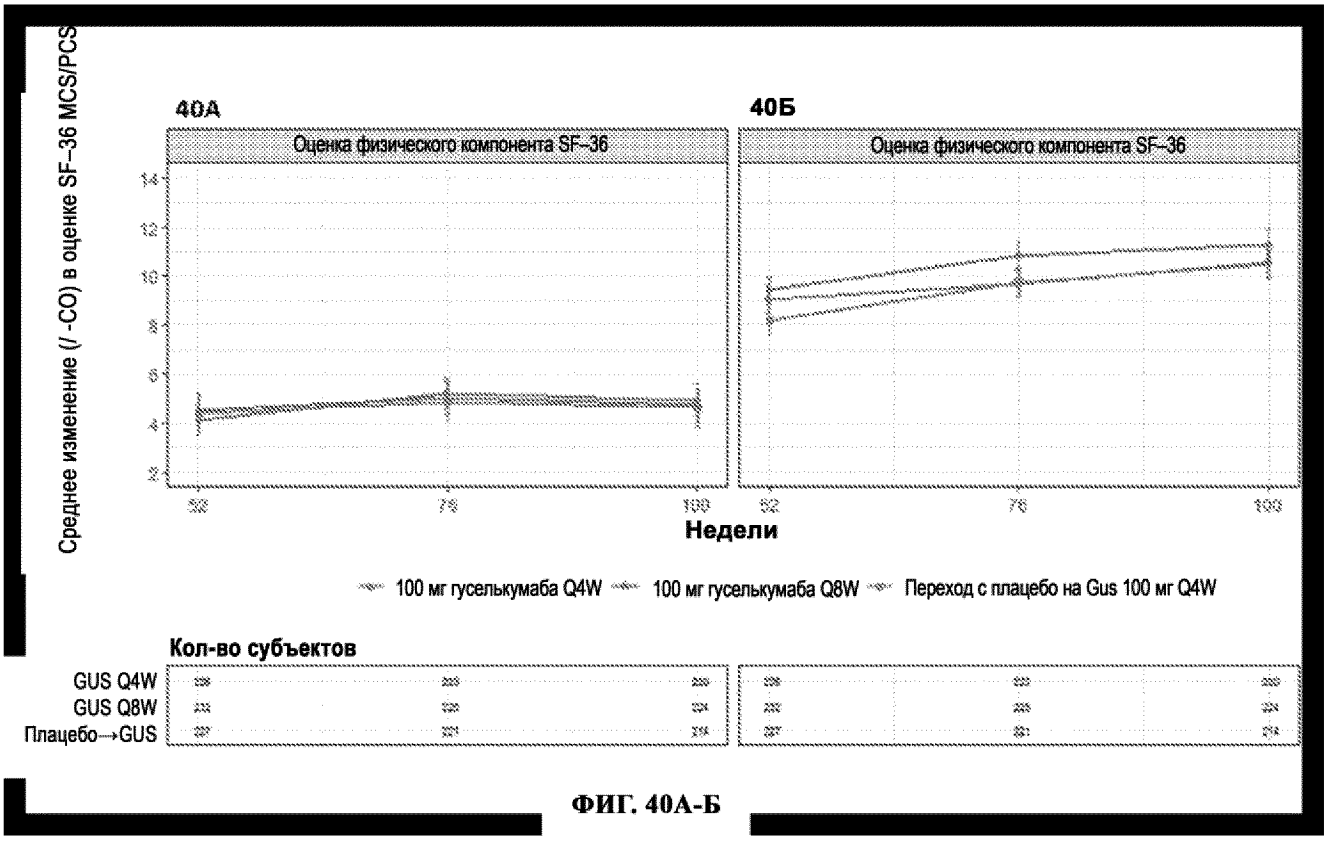
ФИГ. 37А-Б


38А
Доля (95 % ДИ) субъектов, достигших разрешения
Недели
38Б
Среднее изменение (+/– СО) балла по индексу энтезопатий
Недели
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
Переход с плацебо на Gus 100 мг Q4W
Кол-во субъектов
GUS Q4W
GUS Q8W
Плацебо→GUS

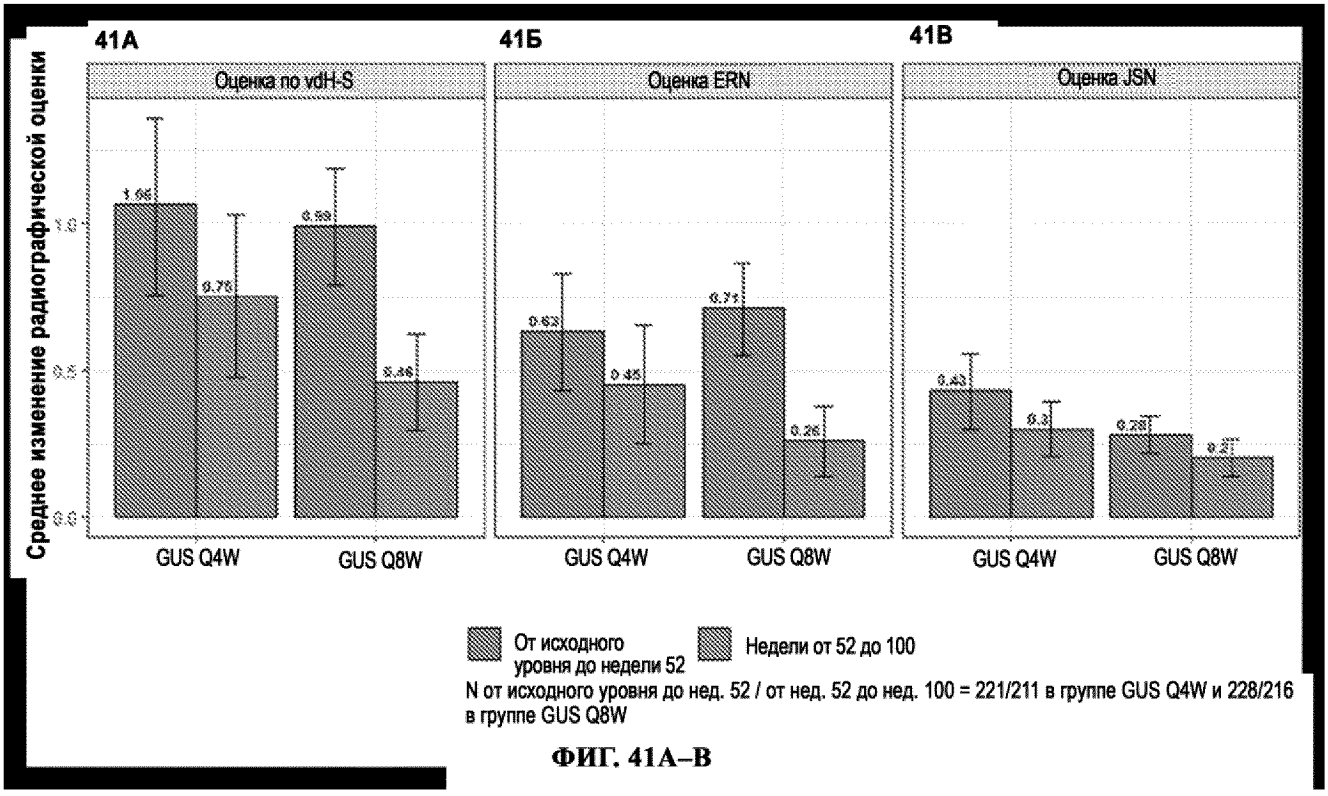
ФИГ. 38А-Б


39А
Доля (95 % ДИ) субъектов, достигших разрешения
100
90
80
70
60
52
76
100
Недели
39Б
Среднее изменение (+/– СО) балла по индексу энтезопатий
-5
-7
-9
-11
52
76
100
Недели
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
Переход с плацебо на Gus 100 мг Q4W
Кол-во субъектов
GUS Q4W
GUS Q8W
Плацебо→GUS

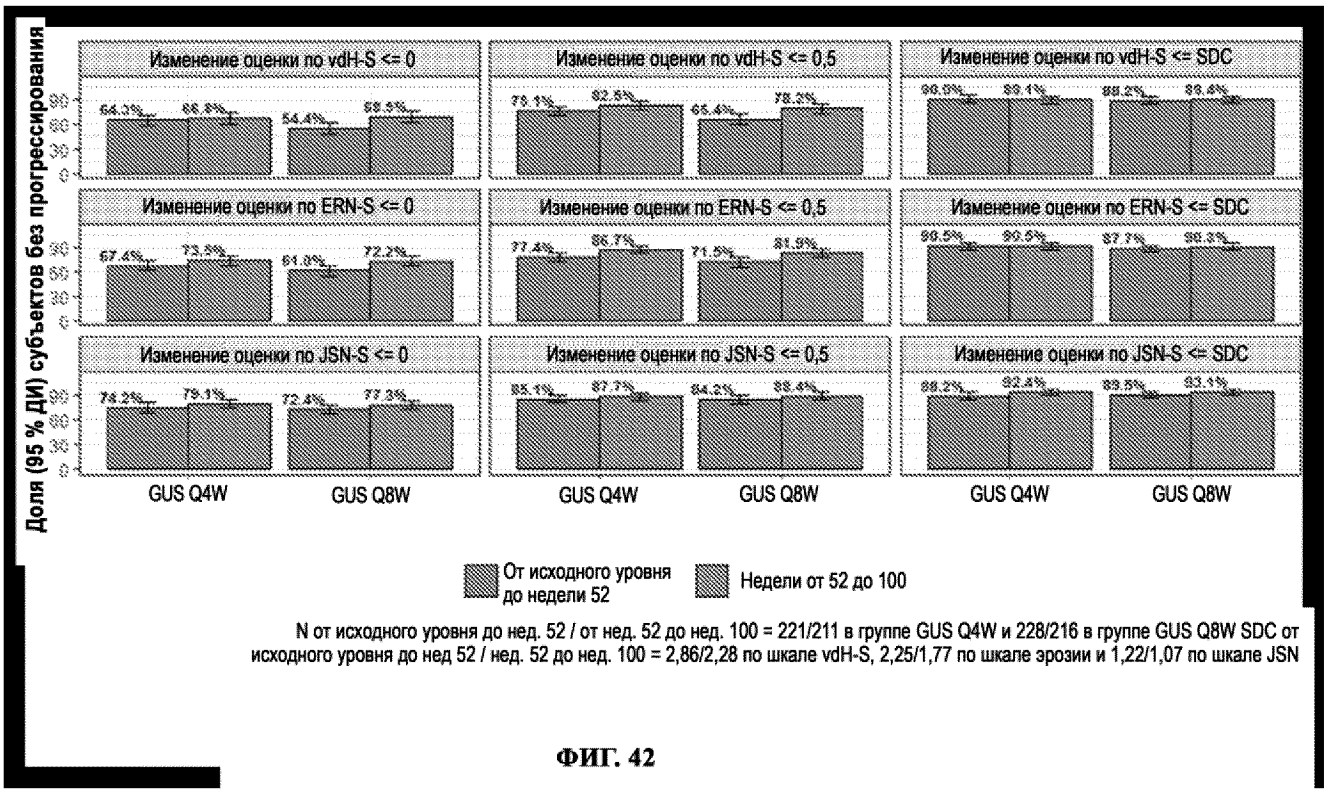
ФИГ. 39А-Б


40А
40Б
Оценка физического компонента SF–36
Оценка физического компонента SF–36
Среднее изменение (/ -CO) в оценке SF–36 MCS/PCS
14
12
10
8
6
4
2
52
76
100
52
76
100
Недели
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
Переход с плацебо на Gus 100 мг Q4W
Кол-во субъектов
GUS Q4W
GUS Q8W
Плацебо→GUS

ФИГ. 40А-Б

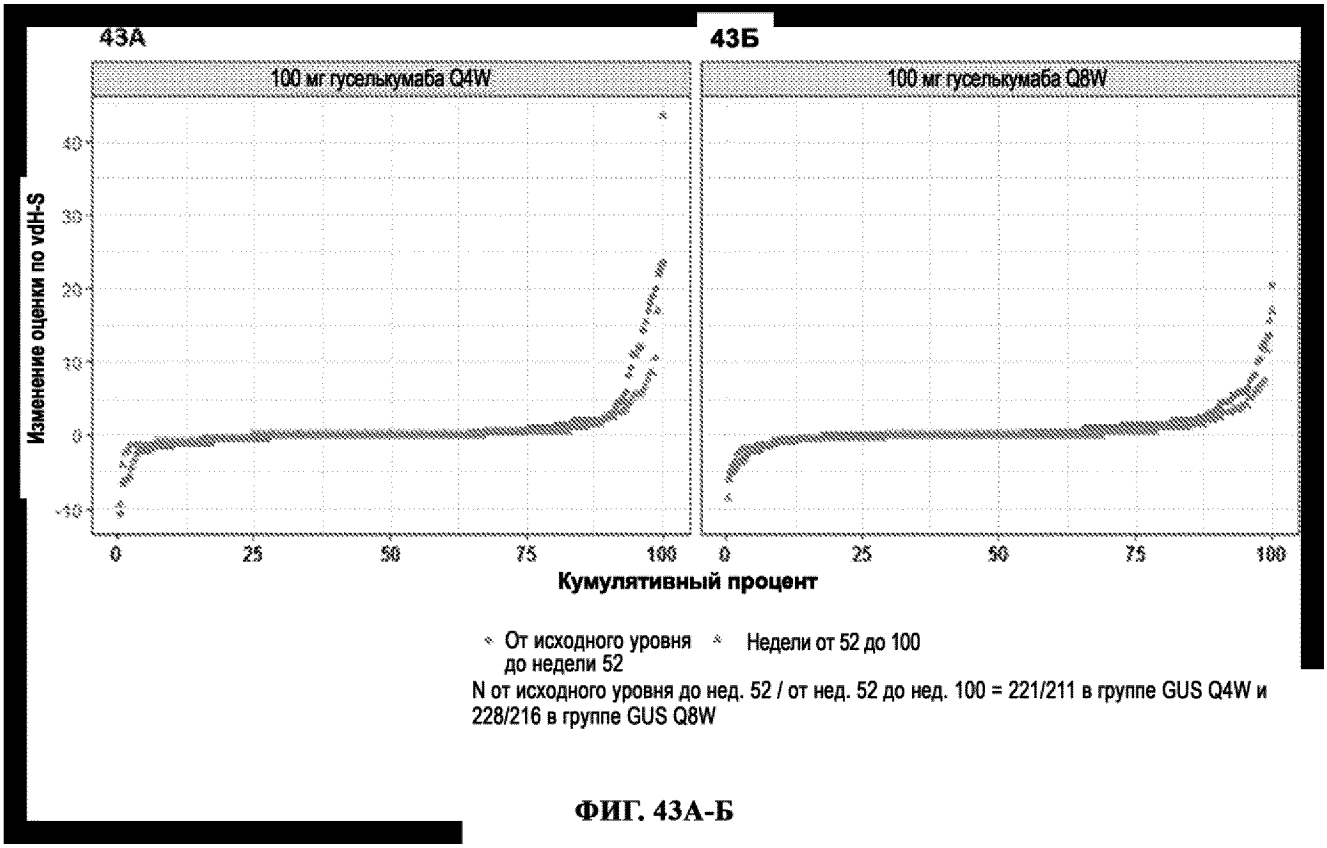

41А
41Б
41В
Оценка по vdH-S
Оценка ERN
Оценка JSN
Среднее изменение радиографической оценки
1.0
0.5
0.0
1.06
0.76
0.99
0.46
0.63
0.45
0.71
0.26
0.43
0.3
0.28
0.21
GUS Q4W
GUS Q8W
GUS Q4W
GUS Q8W
GUS Q4W
GUS Q8W
От исходного уровня до недели 52
Недели от 52 до 100
N от исходного уровня до нед. 52 / от нед. 52 до нед. 100 = 221/211 в группе GUS Q4W и 228/216 в группе GUS Q8W

ФИГ. 41А–В

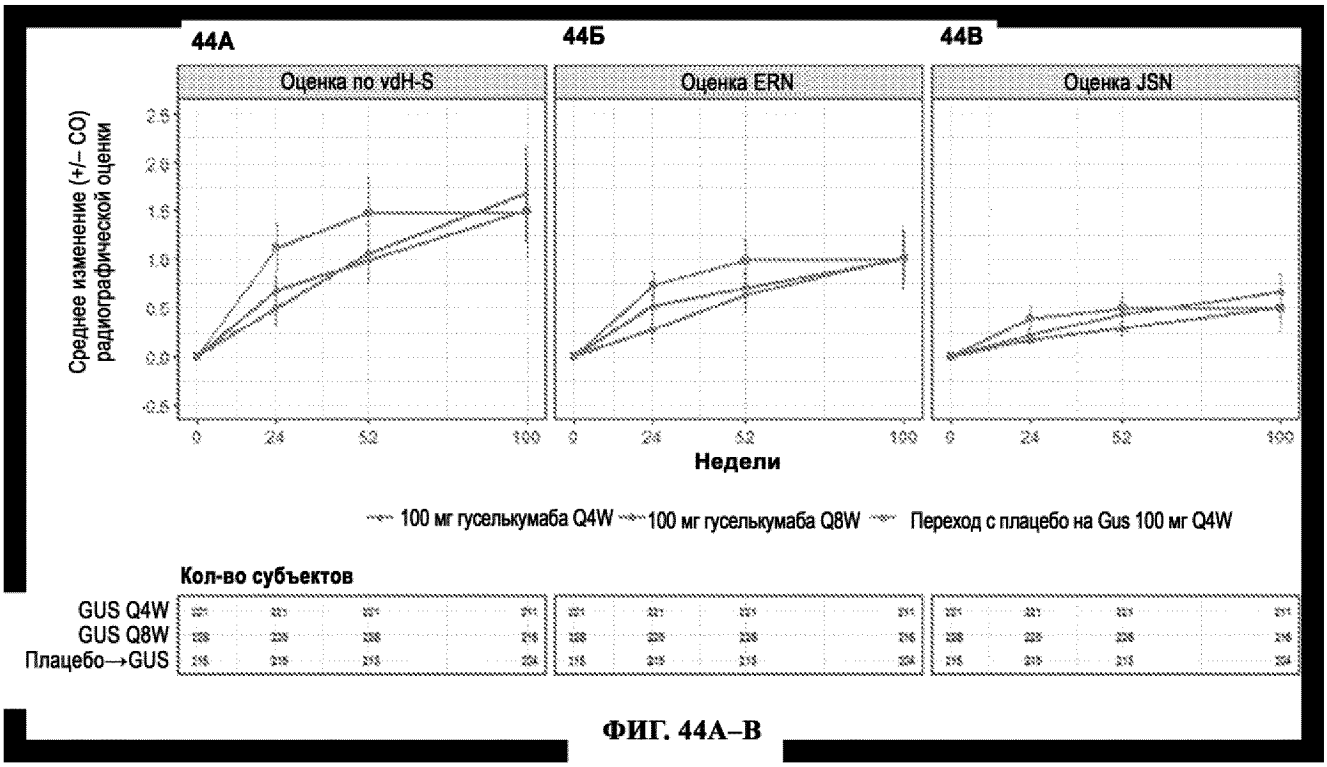


N от исходного уровня до нед. 52 / от нед. 52 до нед. 100 = 221/211 в группе GUS Q4W и 228/216 в группе GUS Q8W SDC от исходного уровня до нед 52 / нед. 52 до нед. 100 = 2,86/2,28 по шкале vdH-S, 2,25/1,77 по шкале эрозии и 1,22/1,07 по шкале JSN

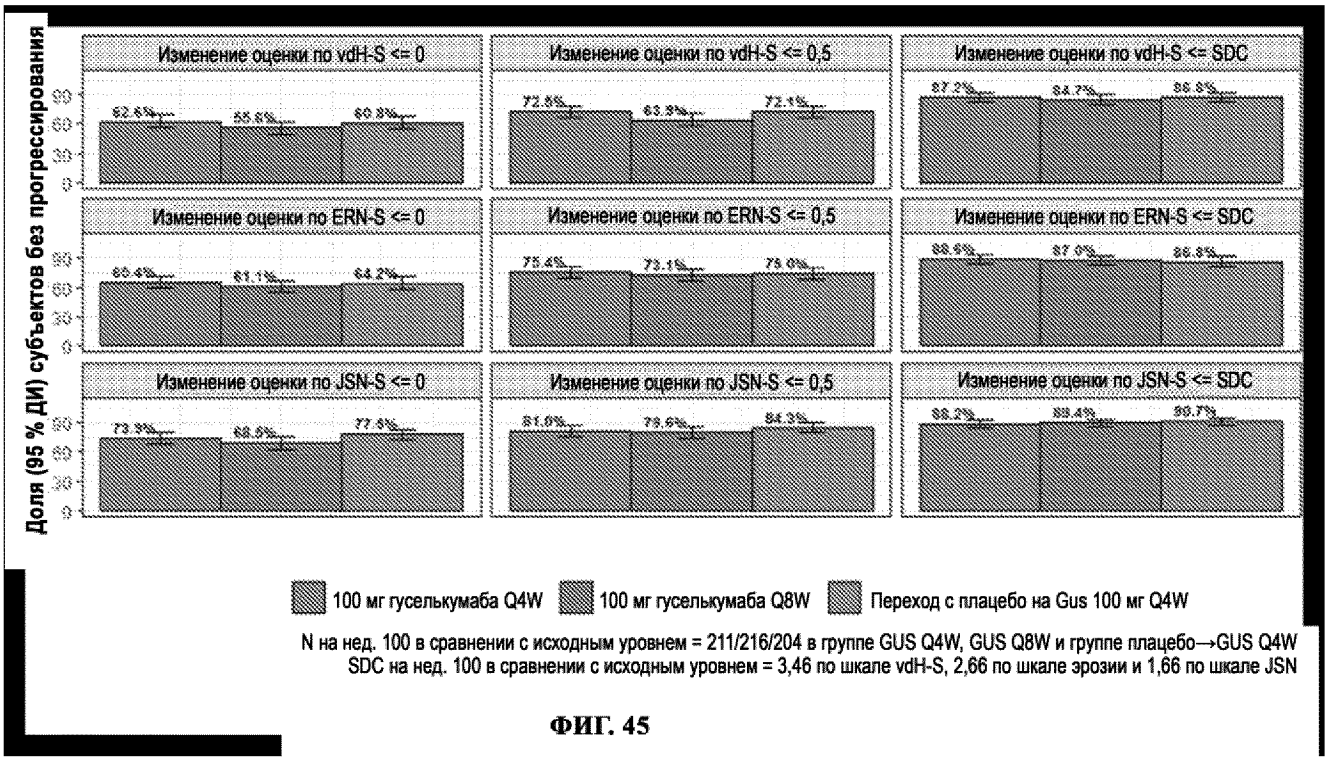
ФИГ. 42


43А
43Б
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
Изменение оценки по vdH-S
40
30
20
10
0
-10
0
25
50
75
100
Кумулятивный процент
От исходного уровня до недели 52
Недели от 52 до 100
N от исходного уровня до нед. 52 / от нед. 52 до нед. 100 = 221/211 в группе GUS Q4W и 228/216 в группе GUS Q8W

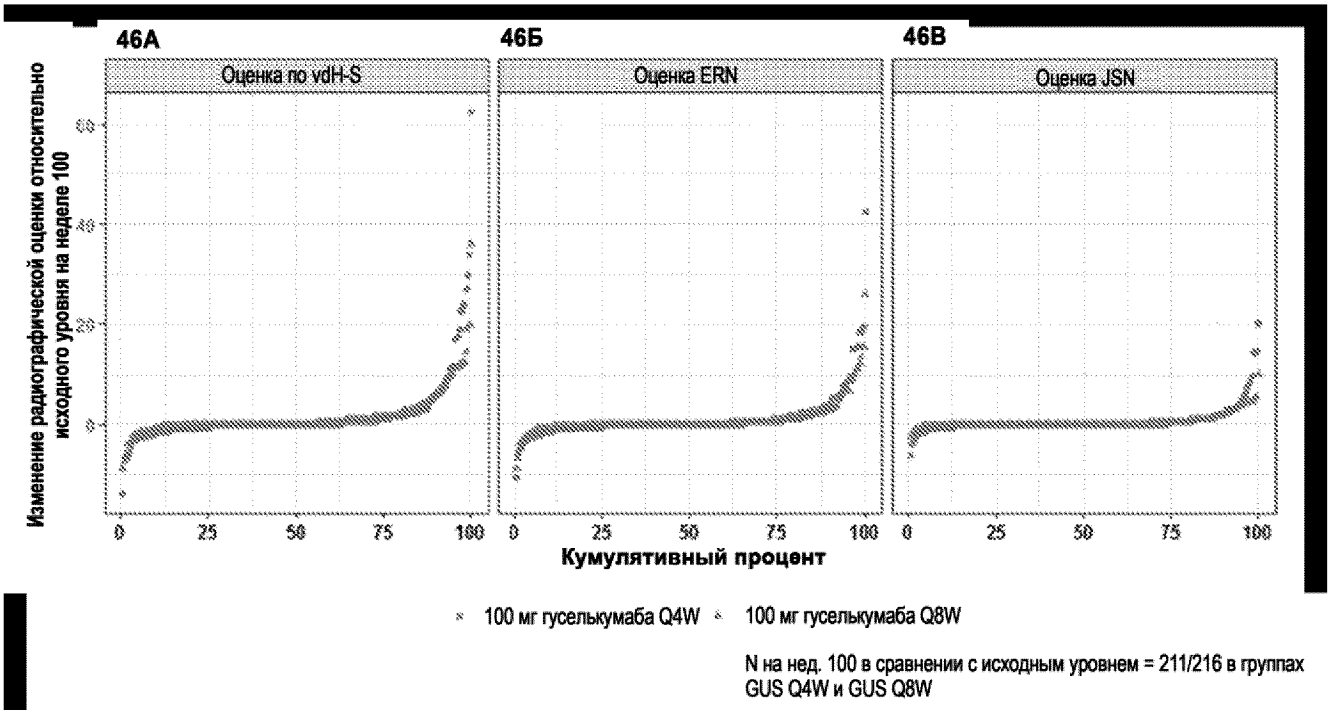
ФИГ. 43А-Б


44А
44Б
44В
Оценка по vdH-S
Оценка ERN
Оценка JSN
Среднее изменение (+/– СО) радиографической оценки
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
0
24
52
100
Недели
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
Переход с плацебо на Gus 100 мг Q4W
Кол-во субъектов
GUS Q4W
GUS Q8W
Плацебо→GUS

ФИГ. 44А–В


Доля (95 % ДИ) субъектов без прогрессирования
Изменение оценки по vdH-S <= 0
Изменение оценки по vdH-S <= 0,5
Изменение оценки по vdH-S <= SDC
Изменение оценки по ERN-S <= 0
Изменение оценки по ERN-S <= 0,5
Изменение оценки по ERN-S <= SDC
Изменение оценки по JSN-S <= 0
Изменение оценки по JSN-S <= 0,5
Изменение оценки по JSN-S <= SDC
90
60
30
0
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
Переход с плацебо на Gus 100 мг Q4W
N на нед. 100 в сравнении с исходным уровнем = 211/216/204 в группе GUS Q4W, GUS Q8W и группе плацебо→GUS Q4W
SDC на нед. 100 в сравнении с исходным уровнем = 3,46 по шкале vdH-S, 2,66 по шкале эрозии и 1,66 по шкале JSN

ФИГ. 45


46А
46Б
46В
Оценка по vdH-S
Оценка ERN
Оценка JSN
Изменение радиографической оценки относительно исходного уровня на неделе 100
60
40
20
0
0
25
50
75
100
Кумулятивный процент
100 мг гуселькумаба Q4W
100 мг гуселькумаба Q8W
N на нед. 100 в сравнении с исходным уровнем = 211/216 в группах GUS Q4W и GUS Q8W

ФИГ. 46А–В