

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045873**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.12

(21) Номер заявки
202191423

(22) Дата подачи заявки
2019.11.19

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

**(54) БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА
СПЕЦИФИЧНЫМ К ИЛ-23 АНТИТЕЛОМ**

(31) 62/769,889; 62/796,673; 62/810,617;
62/817,711; 62/915,115

(32) 2018.11.20; 2019.01.25; 2019.02.26;
2019.03.13; 2019.10.15

(33) US

(43) 2021.08.09

(86) PCT/IB2019/059939

(87) WO 2020/104943 2020.05.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(56) (JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT, LLC) A Study to Evaluate the Comparative Efficacy of CNTO 1959 (Guselkumab) and Secukinumab for the Treatment of Moderate to Plaque-type Psoriasis (ECLIPSE). 09 October 2018; retrieved from the internet <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03090100>>; pages 1-10; page 2/10, box 7; page 3/10, box 1

US-A1-20180094052

US-A1-20160237151

(72) Изобретатель:
**Ангсана Джулианти, Брейниган
Патрик, Депримо Сэмюэль, Флейвин
Сюзан, Ли Шу, Лю Сюэцзюнь, Мунос
Эрнесто, Рандаццо Брюс (US)**

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

(57) Способ лечения псориаза у пациента путем введения специфического к ИЛ-23 антитела, например гуселькумаба, в клинически подтвержденном безопасном и клинически подтвержденном эффективном количестве, причем пациент достигает оценки PASI90, PASI100 или IGA 0 или 1, измеренной через 16, 24, 32, 40 и 48 недель после начала лечения, и пациент достигает более высокой эффективности, чем пациент, получавший лечение антителом секукинумабом.

B1

045873

045873

B1

Ссылка на перечень последовательностей, поданный в электронном виде

Рассматриваемая в данный момент заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде в формате ASCII и в полном объеме включенный в настоящий документ путем ссылки. Копия указанного перечня в формате ASCII, созданная 19 ноября 2019 г., названа PCTSEQUENCELISTING.txt, и ее размер составляет 80004 байт.

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения псориаза антителом, которое связывается с человеческим белком ИЛ-23. В частности, оно относится к способу введения специфичного к ИЛ-23 антитела и конкретных фармацевтических композиций антитела, например, гуселькумаба, который является безопасным и эффективным для пациентов, страдающих псориазом.

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 приближительными 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 (ЕК) клеток. 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 (Presky et al, 1996). Считается, что сигнализация ИЛ-12, происходящая одновременно с представлением антигена, вызывает дифференцировку Т-клеток к фенотипу Т-хелпер 1 (Th1), характеризующемуся продукцией гамма-интерферона (ИФНγ) (Trinchieri, 2003). 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 соединиться с отдельной белковой субъединицей, обозначенной как p19, с образованием нового цитокина, ИЛ-23 (Orpman et al, 2000). 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 (Parham et al, 2002; Aggarwal et al. 2003). Недавние исследования показали, что биологические функции ИЛ-23 отличаются от таковых ИЛ-12, несмотря на структурное сходство между двумя цитокинами (Langrish et al, 2005).

Ненормальную регуляцию ИЛ-12 и популяций клеток Th1 связывали со многими иммуноопосредованными 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 (Leonard et al, 1995; Hong et al, 1999; Malfait et al, 1998; Davidson et al, 1998). 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. Недавние 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 (Cua et al, 2003, Murphy et al, 2003, Venson et al 2004). Таким образом, появляется все больше доказательств специфичной роли ИЛ-23 в иммуноопосредованном заболевании. Следовательно, нейтрализация ИЛ-23 без ингибирования путей ИЛ-12 может обеспечить эффективную терапию иммуноопосредованного 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 иммуноопосредованным хроническим кожным расстройством со значительными сопутствующими патологиями, такими как псориазический 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 локализируются 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 пре-

пятствует повседневной деятельности. Например, псориаз отрицательно влияет на семейные, супружеские, социальные и трудовые отношения, связан с повышенной частотой депрессии и возрастанием суицидальных склонностей.

При гистологической характеристике очагов псориазического поражения обнаруживаются утолщенный эпидермис, возникающий в результате нарушений пролиферации и дифференцировки кератоцитов, а также инфильтрация через дерму и совместное размещение 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 псориазического 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 вазодилаторов, 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 (ФНО- 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) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело лямбда IgG1, которое связывается с субъединицей p19 ИЛ-23 и ингибирует внутриклеточную и нижележащую сигнализацию ИЛ-23, необходимую для терминальной дифференцировки Т-хелперных (Th) клеток 17.

Изложение сущности изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения псориаза у пациента, включающему подкожное введение пациенту специфичного к ИЛ-23 антитела (также называемого антителом к ИЛ-23p19) например, гуселькумаба, причем специфичное к ИЛ-23 антитело вводят в начальной дозе, затем через 4 недели, а затем с интервалом в 8 недель между введениями, например на 0-й, 4-й, 8-й, 16-й, 24-й, 32-й, 40-й и 48-й неделе.

В способе лечения псориаза у пациента пациент, получавший лечение антителом к ИЛ-23, демонстрирует более высокую эффективность по клиническому конечному показателю псориаза, чем эффективность по клиническому конечному показателю псориаза, которая достигается у пациента, получавшего лечение антителом секукинумабом (продается компанией Novartis под маркой Cosentyx®). Клинический конечный показатель псориаза может представлять собой индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести (PASI) 90, PASI100, общую оценку исследователем (IGA) 0 и/или IGA 1, который измеряют через 24, 28, 32, 36, 40, 44 и/или 48 недель после начального лечения, предпочтительно через 48 недель после начального лечения.

В способе настоящего изобретения антитело к ИЛ-23 вводят в начальной дозе, через 4 недели после начальной дозы и каждые 8 недель после введения дозы на 4-й неделе, а антитело секукинумаб вводят в начальной дозе, через 1 неделю после начальной дозы, через 2 недели после начальной дозы, через 3 недели после начальной дозы, через 4 недели после начальной дозы и каждые 4 недели после введения дозы на 4-й неделе. В одном варианте осуществления способа антитело к ИЛ-23 вводят в дозе 100 мг, и антитело к ИЛ-23 является безопасным и эффективным лечением псориаза в области тела пациента, выбранной из группы, состоящей из волосистой части головы, ногтей, рук и ступней.

В другом варианте осуществления способа антитело к ИЛ-23 является эффективным для уменьшения симптома псориаза у пациента, индукции клинического ответа, индукции или поддержания клинической ремиссии, ингибирования прогрессирования заболевания или ингибирования осложнения заболевания у пациента, и пациента лечат от псориаза от умеренной до тяжелой степени.

В дополнительном варианте осуществления изобретения способ дополнительно включает стадию прекращения лечения пациента, ранее получавшего лечение по меньшей мере одной дозой секукинумаба (SEC), и принятия решения о лечении пациента гуселькумабом (GUS). В дополнительном варианте осуществления способ дополнительно включает стадию измерения клинического конечного показателя псориаза PASI90, PASI100, IGA 0 и/или IGA 1 на 24-й, 28-й, 32-й, 36-й, 40-й, 44-й и/или 48-й неделе после начала лечения, прекращения лечения пациента, ранее получившего по меньшей мере одну дозу секукинумаба, и лечения пациента гуселькумабом.

В другом аспекте композиция, используемая в способе изобретения, содержит фармацевтическую композицию, содержащую специфичное к ИЛ-23 антитело в количестве от около 1,0 мкг/мл до около 1000 мг/мл, в частности, 50 мг или 100 мг. В предпочтительном варианте осуществления специфичное к ИЛ-23 антитело представляет собой гуселькумаб в концентрации 100 мг/мл; 7,9% (мас./об.) сахарозы, 4,0 мМ гистидина, 6,9 мМ L-гистидина моногидрохлорида моногидрата; 0,053% (мас./об.) полисорбата 80 в

фармацевтической композиции; причем разбавитель представляет собой воду в стандартном состоянии.

В одном варианте осуществления пациент, страдающий псориазом, достигал конечных критериев: балла IGA по устранению или сведению к минимуму заболевания (IGA 0/1) и 90% улучшения ответа по оценке PASI (PASI 90) или 100% улучшения ответа по оценке PASI (PASI 100) на 16-й неделе.

В другом аспекте изобретения фармацевтическая композиция содержит выделенное антитело к ИЛ-23, которое имеет последовательности CDR гуселькумаба, содержащие (i) аминокислотную последовательность CDR тяжелой цепи SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 20 и SEQ ID NO: 44; и (ii) последовательности аминокислот CDR легкой цепи SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 56 и SEQ ID NO: 73 в концентрации 100 мг/мл; 7,9% (мас./об.) сахарозы, 4,0 мМ гистидина, 6,9 мМ L-гистидина моногидрохлорида моногидрата; 0,053% (мас./об.) полисорбата 80 в фармацевтической композиции; причем разбавитель представляет собой воду в стандартном состоянии.

Другой аспект способа по изобретению содержит введение фармацевтической композиции, содержащей выделенное антитело к ИЛ-23, которое имеет последовательность аминокислот переменной области тяжелой цепи гуселькумаба SEQ ID NO: 106 и последовательность аминокислот переменной области легкой цепи гуселькумаба SEQ ID NO: 116 в концентрации 100 мг/мл; 7,9% (мас./об.) сахарозы, 4,0 мМ гистидина, 6,9 мМ L-гистидина моногидрохлорида моногидрата; 0,053% (мас./об.) полисорбата 80 в фармацевтической композиции; причем разбавитель представляет собой воду в стандартном состоянии.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны доли субъектов, достигших ответа PASI 90, PASI 100, балла IGA по устранению (0) и балла IGA по устранению (0) или сведению к минимуму (1) заболевания в период с 1-й недели по 48-ю неделю.

На фиг. 2 представлена схема дизайна исследования ECLIPSE.

На фиг. 3 показаны концентрации ИЛ-17F в сыворотке крови пациентов с псориазом, получавших лечение гуселькумабом и секукинумабом.

На фиг. 4 показаны концентрации ИЛ-22 в сыворотке крови пациентов с псориазом, получавших лечение гуселькумабом и секукинумабом.

На фиг. 5 показаны концентрации BD-2 в сыворотке крови пациентов с псориазом, получавших лечение гуселькумабом и секукинумабом.

На фиг. 6 показана нормализация подгруппы индуцированных генов в пораженной псориазом коже.

На фиг. 7 показана экспрессия в пораженной псориазом коже группы генов, связанных с ассоциированными со слизистой оболочкой инвариантными Т-клетками (MAIT) клетками.

На фиг. 8 показана распространенность TRM CD8 в пораженной псориазом коже, обработанной гуселькумабом и секукинумабом.

На фиг. 9 показана распространенность регуляторных Т-клеток (Treg) в пораженной псориазом коже, обработанной гуселькумабом и секукинумабом.

На фиг. 10 показано соотношение между регуляторными Т-клетками (Treg) и резидентными в тканях Т-клетками памяти CD8 (TRM) в пораженной псориазом коже, обработанной гуселькумабом и секукинумабом.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

В контексте настоящего документа способ лечения псориаза 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, переменная 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), Fab_b (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 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 темплата для создания человеческого антитела. Аналогично антитела определенного примата (обезьяна, павиан, шимпанзе и т.д.), грызуна (мышь, крыса, кролик, морская свинка, хомяк и т.п.) и других млекопитающих определяют особенностями антител такого вида, подрода, рода, подсемейства и семейства. Химерные антитела могут дополнительно включать любую комбинацию, указанную выше. Из-за таких изменений или вариаций необязательно и предпочтительно сохраняется или ослабевает иммуногенность у человека или другого вида относительно немодифицированных антител. Таким образом, человеческое антитело отличается от химерного или гуманизированного антитела.

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). Если человеческое антитело является одноцепочечным антителом, оно может дополнительно содержать линкерный пептид, который отсутствует в нативных человеческих антителах. Например, Fv может содержать линкерный пептид, такой как от двух до около восьми остатков глицина или других аминокислот, который соединяет переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. Считается, что такие линкерные пептиды имеют человеческое происхождение.

Можно также применять биспецифические, гетероспецифические, гетероконъюгатные или подобные антитела, которые представляют собой моноклональные, предпочтительно человеческие или гуманизированные антитела, обладающие специфичностью связывания с по меньшей мере двумя различными антигенами. В данном случае одна из специфичностей связывания относится по меньшей мере к одному белку ИЛ-23, а другая - к любому другому антигену. Способы получения биспецифических антител известны специалистам в данной области. Обычно рекомбинантная продукция биспецифических антител основана на коэкспрессии двух пар тяжелая цепь/легкая цепь иммуноглобулинов, где 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 пол-

ностью 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 переменная область, константная область и каркас, по отдельности и/или в совокупности, необязательно и предпочтительно имеют низкую иммуногенность. Антитела, которые можно использовать в настоящем изобретении, необязательно характеризуются своей 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 значительных ответов антител НАНА, НАСА или НАМА у менее около 75% или предпочтительно у менее около 50% получающих лечение пациентов, и/или индукцию низких титров у получающих лечение пациентов (менее около 300, предпочтительно менее около 100, по результатам измерения иммуноферментным анализом с двойным антигеном) (см. публикацию Elliott et al., Lancet 344:1125-1127 (1994), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Термин "низкая иммуногенность" 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.

В настоящем документе термины "клинически подтвержденная эффективность" или "с клинически подтвержденной эффективностью" в контексте дозы, схемы дозирования, лечения или способа относятся к эффективности конкретной дозы, режима дозирования или режима лечения. Эффективность можно измерять на основании изменений течения заболевания в ответ на введение агента настоящего изобретения. Например, антитело к ИЛ-23 настоящего изобретения (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 тяжесть расстройства, подлежащего лечению. Для определения, являются ли достаточными количество и время 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 настоящего изобретения можно вводить для достижения улучшения у субъекта состояния, связанного с псориазом. На улучшение может указывать улучшение показателя активности заболевания, облегчение клинических симптомов или улучшение любой другой меры активности заболевания. Примерами таких индексов заболевания являются PASI75, PASI90, PASI100, IGA1 и IGA0. Индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести (PASI) представляет собой балльную оценку, используемую врачами и медсестрами для регистрации тяжести псориаза, а показатель PASI75 представляет собой сокращенное название снижения балла PASI на 75% от начала и до конца исследования (причем показатель PASI 90 означает снижение на 90%, а показатель PASI 100 означает снижение на 100%). Инструмент под названием "Общая оценка исследователя (IGA)" представляет собой визуальную оценку, которая состоит из балла в диапазоне от 0 (чистая кожа) до 4 (тяжелое поражение). IGA0 означает полную, а IGA1 означает почти полную очистку кожи.

Термин "клинически доказанная безопасность" в отношении дозы, режима дозирования, лечения или способа с использованием антитела к ИЛ-23 настоящего изобретения (например, антитела к ИЛ-23 гуселькумаба) относится к благоприятному соотношению риск:польза с приемлемой частотой и/или приемлемой тяжестью возникающих в процессе лечения неблагоприятных явлений (называемых НЯ или НЯ, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ)) по сравнению со стандартным лекарственным препаратом или другим препаратом сравнения. Неблагоприятное явление - это нежелательное медицинское событие у пациента, которому ввели лекарственный препарат. В частности, термин "безопасный" в отношении дозы, режима дозирования или лечения антителом к ИЛ-23 настоящего изобретения относится к приемлемой частоте и/или приемлемой тяжести неблагоприятных явлений, связанных с введением антитела, если их возникновение считается возможно, вероятно или очень вероятно связанным с применением антитела к ИЛ-23.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин "клинически доказанный" (используемый независимо или для модификации терминов "безопасный" и/или "эффективный") означает, что доказательство было получено в клиническом исследовании фазы III, причем клиническое исследование соответствовало стандартам Управления по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США, Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) или соответствующего

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

Полезные свойства.

Выделенные нуклеиновые кислоты настоящего изобретения 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 возникновения 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., *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 настоящего изобретения. Продукция и генерация.

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.

Предпочтительное антитело к ИЛ-23 представляет собой гуселькумаб (также называемое CNTO1959), имеющий аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 106 и аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 116, а также имеет аминокислотные последовательности CDR тяжелой цепи SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 20 и SEQ ID NO: 44; и аминокислотные последовательности CDR легкой цепи SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 56 и SEQ ID NO: 73. Другие антитела к ИЛ-23 имеют последовательности, перечисленные в настоящем документе, и описаны в патенте США № 7,935,344, содержание которого полностью включено 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. Приготовление иммуногенных антигенов и продукцию моноклонального антитела можно выполнять любым приемлемым способом.

В одном подходе гибридомы продуцируют путем слияния приемлемой иммортализованной клеточной линии (например, клеточной линии миеломы, такой как, без ограничений, Sp2/0, Sp2/0-AG14, NS0, NS1, NS2, AE-1, L.5, L243, P3X63Ag8.653, Sp2 SA3, Sp2 MAI, Sp2 SS1, Sp2 SA5, U937, MLA 144, ACT IV, MOLT4, DA-1, JURKAT, WENI, K-562, COS, RAJI, NIH 3T3, HL-60, MLA 144, NAMALWA, NEURO 2A и 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 варибельной, 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, гр. Кембриджшир, Великобритания; MorphoSys, с. Мартинсайд/к. Планегг, Германия; Biovation, г. Абердин, Шотландия, Великобритания; BioInvent, г. Лунд, Швеция; Dyax Corp., Enzon, Affymax/Biosite; Хома, г. Беркли, штат Калифорния, США; Ixsys. См., например, EP 368,684, PCT/GB91/01134; PCT/GB92/01755; PCT/GB92/002240; PCT/GB92/00883; PCT/GB93/00605; US 08/350260 (12.05.94); PCT/GB94/01422; PCT/GB94/02662; PCT/GB97/01835; (CAT/MRC); WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; PCT/US94/1234; WO92/18619; WO96/07754; (Scripps); WO96/13583, WO97/08320 (MorphoSys); WO95/16027 (BioInvent); WO88/06630; WO90/3809 (Dyax); US 4,704,692 (Enzon); PCT/US91/02989 (Affymax); WO89/06283; EP 371 998; EP 550 400; (Хома); EP 229 046; PCT/US91/07149 (Ixsys); или стохастически полученных пептидов или белков - US 5723323, 5763192, 5814476, 5817483, 5824514, 5976862, WO 86/05803, EP 590 689 (Ixsys, предварительная публикация в *Applied Molecular Evolution* (AME); все включены в настоящий документ путем ссылки), или способами, основанными на иммунизации трансгенных животных (например, мышей SCID, см. Nguyen et al., *Microbiol. Immunol.* 41:901-907 (1997); Sandhu et al., *Crit. Rev. Biotechnol.* 16:95-118 (1996); Eren et al., *Immunol.* 93:154-161 (1998), каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки, как и смежные патенты и заявки), которые способны продуцировать набор человеческих антител, как известно специалистам в данной области и/или описано в настоящем документе. Такие способы включают без ограничений рибосомный дисплей (Hanes et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:4937-4942 (May 1997); Hanes et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:14130-14135 (Nov. 1998)); технологии продукции антител из одной клетки (например, метод получения антител из отобранных лимфоцитов (SLAM) (патент США № 5,627,052, Wen et al., *J. Immunol.* 17:887-892 (1987); Babcook et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7843-7848 (1996)); микрокаплю в геле и проточную цитометрию (Powell et al., *Biotechnol.* 8:333-337 (1990); One Cell Systems, г. Кембридж, штат Массачусетс, США; Gray et al., *J. Imm. Meth.* 182:155-163 (1995); Kenny et al., *Bio/Technol.* 13:787-790 (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 гуманизованное или модифицированное геномной 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" варибельных, константных или других доменов известной человеческой последовательности.

Описание известных последовательностей Ig человека приведено, например, на веб-сайтах: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-sre.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php; www.kabatdatabase.com/top.html; ftp.ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat; www.sciquest.com; www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html; www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm; 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.chime-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/ТАННР.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; см. также Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983), каждый из которых полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

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 (широко доступные из источников известных последовательностей Ig человека, описанных выше). В других вариантах осуществления по меньшей мере FRH1, FRH2, FRH3 или FRH4 представляет собой последовательность зародышевой линии (например, зародышевой линии человека) или содержит типичные совпадающие последовательности человека для данной каркасной области. В предпочтительных вариантах осуществления каркасная область представляет собой полностью человеческую каркасную область.

Гуманизацию или конструирование антител настоящего изобретения можно выполнять с помощью любого известного способа, такого как, без ограничений, способ, описанный в: Winter (Jones et al., Nature 321:522 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323 (1988); Verhoeven et al., Science 239:1534 (1988)), Sims et

al., *J. Immunol.* 151:2296 (1993); Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196: 901 (1987), Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:4285 (1992); Presta et al., *J. Immunol.* 151:2623 (1993), патентах США №: 5723323, 5976862, 5824514, 5817483, 5814476, 5763192, 5723323, 5,766886, 5714352, 6204023, 6180370, 5693762, 5530101, 5585089, 5225539; 4816567, PCT: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246, причем каждый полностью включен в настоящий документ путем ссылки, включая приведенные в нем ссылки.

В определенных вариантах осуществления антитело содержит измененную (например, мутантную) область Fc. Например, в некоторых вариантах осуществления область Fc была изменена для ослабления или усиления эффекторных функций антитела. В некоторых вариантах осуществления область Fc представляет собой изотип, выбранный из IgM, IgA, IgG, IgE или другого изотипа. 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 (CDC). Полипептиды с исходной активностью связывания с C1q, необязательно дополнительно обладающие способностью опосредовать CDC, можно модифицировать так, чтобы одна или обе этих активности усиливались. Модификации аминокислот, которые приводят к изменению C1q и/или модифицируют его функцию комплементзависимой цитотоксичности, описаны, например, в публикации WO 0042072, которая включена в настоящий документ путем ссылки.

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

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

Мутации Fc можно также вводить в конструкции для изменения их взаимодействия с неонатальным рецептором Fc (FcRn) и улучшения их фармакокинетических свойств. Была описана коллекция вариантов Fc человека с улучшенным связыванием с FcRn (Shields et al., (2001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcRI, FcRII, FcRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcR, *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 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-гидроксилизинном. 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, что она содержит одну или более из описанных выше трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Иллюстративный вариант гликозилирования имеет

замену аминокислотного остатка Asn 297 в тяжелой цепи. Изменение также можно проводить добавлением или заменой одного или более из остатков серина или треонина в последовательности исходного полипептида (для сайтов О-связанного гликозилирования). Кроме того, замена Asn 297 на Ala может приводить к удалению одного из сайтов гликозилирования.

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

Антитело к ИЛ-23 также можно необязательно создавать путем иммунизации трансгенного животного (например, мыши, крысы, хомяка, примата (за исключением человека) и т.п.), способных продуцировать набор человеческих антител, как описано в настоящем документе и/или как известно специалистам в данной области. Клетки, которые продуцируют человеческие антитела к ИЛ-23, можно выделять из организма таких животных и иммортализовать с использованием приемлемых способов, таких как описаны в настоящем документе.

Трансгенных мышей, которые могут продуцировать набор человеческих антител, связывающихся с человеческими антигенами, можно создавать известными способами (например, без ограничений, описанными в патентах США №: 5,770,428, 5,569,825, 5,545,806, 5,625,126, 5,625,825, 5,633,425, 5,661,016 и 5,789,650 выданных Lonberg et al.; выданных Jakobovits et al. WO 98/50433, Jakobovits et al. WO 98/24893, Lonberg et al. WO 98/24884, Lonberg et al. WO 97/13852, Lonberg et al. WO 94/25585, Kucherlapate et al. WO 96/34096, Kucherlapate et al. EP 0463 151 B1, Kucherlapate et al. EP 0710 719 A1, Surani et al. патент США № 5,545,807, Bruggemann et al. WO 90/04036, Bruggemann et al. EP 0438 474 B1, Lonberg et al. EP 0814 259 A2, Lonberg et al. GB 2 272 440 A, в Lonberg et al. Nature 368:856-859 (1994), Taylor et al., Int. Immunol. 6(4):579-591 (1994), Green et al., Nature Genetics 7:13-21 (1994), Mendez et al., Nature Genetics 15:146-156 (1997), Taylor et al., Nucleic Acids Research 20(23):6287-6295 (1992), Tuailon et al., Proc Natl Acad Sci USA 90(8):3720-3724 (1993), Lonberg et al., Int Rev Immunol 13(1):65-93 (1995) и Fishwald et al., Nat Biotechnol 14(7):845-851 (1996), где каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки). По существу такие 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 таким образом 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 желательную 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 последовательность нуклеотидов, 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 (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и Cambridge antibody Technologies (гп. Кембриджшир, Великобритания). См., например, патенты США № 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, выданные Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, выданные Duax, 5427908, 5580717, выданные Affymax; 5885793, выданный Cambridge antibody Technologies; 5750373, выданный Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, выданные Xoma, Colligan, выше; 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; 5849992; 4873316; 5849992; 5994616; 5565362; 5,304,489 и т.п., каждый из которых 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 манса), 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 индуцибельного промотора. См., например, Cramer et al., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 240:95-118 (1999) и приведенные в этой публикации ссылки. Кроме того, трансгенный манс 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, mAb 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 интервале, или с любым значением в нем) $\times 10^{-7}$, 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," in *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 переменных 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, гРНК, 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 переменной 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. 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 настоящем документе, молекулы нуклеиновых кислот, которые содержат нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к ИЛ-23, могут включать без ограничений молекулу, 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. Так, 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 с целью 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 могут применяться 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 (а) 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 встроить 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 дополнитель-

ные последовательности, чтобы оптимизировать их функцию при клонировании и/или экспрессии, способствовать выделению полинуклеотида или улучшить введение полинуклеотида в клетку. Использование векторов клонирования, векторов экспрессии, адаптеров и линкеров хорошо известно специалистам в данной области. (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 со жесткостью среды для гибридизации и/или среды для отмывки. Оптимальная степень комплементарности составляет 100%, или от 70 до 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 Gyllenstein, 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* также могут применяться, например, для клонирования последовательностей нуклеотидов, кодирующих белки, которые требуется экспрессировать, с целью приготовления зондов нуклеиновых кислот для обнаружения наличия желательной мРНК в пробах, секвенирования нуклеиновых кислот или иных целей. Примеры способов, достаточные для указания 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-2C 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 обычно 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 дан-

ной 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. выше; Ausubel, et al., выше; каждая публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

Полинуклеотиды можно необязательно соединять с вектором, содержащим селективный маркер, для размножения в организме-хозяине. Как правило, плазмидный 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, а затем вводить внутрь клеток-хозяев.

Вставку ДНК необходимо функционально связывать с пригодным промотором. Экспрессионные конструкторы дополнительно содержат сайты для инициации и терминации транскрипции, а в транскрибируемой области - сайт связывания рибосомы для трансляции. Кодированный участок зрелых транскриптов с экспрессией конструкторами предпочтительно содержит иницирующий 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 конструктора 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 her G2, клетки P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, 293, клетки HeLa и т.п., например, производства Американской коллекции типовых культур, г. Манассас, штат Вирджиния, США (www.atcc.org). 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 таких клеток могут включать одну или более из следующих последовательностей для контроля экспрессии, таких как, без ограничений, точка начала репликации; промотор (например, поздние или ранние промоторы SV40, промотор CMV (патенты США № 5,168,062; 5,385,839), промотор HSV tk, промотор pgk (фосфоглицераткиназа), промотор EF-1-альфа (патент США № 5,266,491), по меньшей мере один промотор человеческого иммуноглобулина; энхансер и/или информационные сайты для процессинга, такие как сайты связывания рибосом, сайты сплайсинга РНК, сайты полиаденилирования (например, сайт присоединения поли-А большого Т-Ag SV40) и последовательности терминаторов транскрипции. См., например, Ausubel et al., упомянутое; Sambrook et al., упомянутое. Для продукции нуклеиновых кислот или белков настоящего изобретения используют и другие известные и/или поставляемые клетки, например по каталогу "Американская коллекция типовых культур клеточных линий и гибридом" (www.atcc.org), либо из других известных или коммерческих источников.

В случае использования эукариотических клеток-хозяев в вектор обычно встраивают последовательности полиаденилирования или терминации транскрипции. Например, в качестве последовательности терминации можно использовать последовательность полиаденилирования из гена бычьего гормона роста. Возможно 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 гидроксилпатите и хроматографию на лектине. Для очистки можно также использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). См., например, Colligan, Current Protocols in Immunology, или Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), например, главы 1, 4, 6, 8, 9, 10, причем каждая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

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

Антитела к ИЛ-23.

Антитело к ИЛ-23 настоящего изобретения включает любой белок или пептид, содержащий молекулу, которая содержит по меньшей мере участок молекулы иммуноглобулина, такую как, без ограничений, по меньшей мере один связывающий лиганд участок (LBP), такой как, без ограничений, определяющая комплементарность область (CDR) тяжелой или легкой цепи, или ее связывающий лиганд участок, варибельная область тяжелой или легкой цепи, каркасная область (например, FR1, FR2, FR3, FR4 или их фрагмент, дополнительно необязательно содержащие по меньшей мере одну замену, вставку или делецию), константная область тяжелой или легкой цепи (например, содержащая по меньшей мере один C_H1, шарнирную область 1, шарнирную область 2, шарнирную область 3, шарнирную область 4, C_H2 или

C_H3, или их фрагмент, дополнительно необязательно содержащие по меньшей мере одну замену, вставку или делецию), или любой их участок, который можно встроить в антитело. Антитело может включать антитела любого млекопитающего, такого как, без ограничений, человек, мышь, кролик, крыса, грызун, примат, или любую их комбинацию и т.п. или быть получено из них.

Выделенные антитела, применяемые в способе по настоящему изобретению, содержат последовательности аминокислот антител, описанных в настоящем 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 зависимость от ИЛ-23 активность на около 20-120%, предпочтительно по меньшей мере на около 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% или более, в зависимости от способа анализа. Способность антитела к ИЛ-23 ингибировать зависимость от ИЛ-23 активность предпочтительно оценивают с помощью по меньшей мере одного приемлемого способа анализа белка ИЛ-23 или его рецептора, как описано в настоящем документе и/или как известно специалистам в данной области. Человеческое антитело может представлять собой антитело любого класса (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD и т.п.) или 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, γ 1, γ 2, γ 3, γ 4). Антитела этого типа можно получать с использованием трансгенной мыши или другого трансгенного не относящегося к человеку млекопитающего, содержащего трансгены по меньшей мере одной человеческой легкой цепи (например, IgG, IgA и IgM), как описано в настоящем документе и/или как известно специалистам в данной области. В другом варианте осуществления человеческое антитело к ИЛ-23 содержит тяжелую цепь IgG1 и легкую цепь IgG1.

Антитело связывает по меньшей мере один определенный эпитоп, специфичный к по меньшей мере одному белку ИЛ-23, его субъединице, фрагменту, участку или любой их комбинации. По меньшей мере один эпитоп может содержать по меньшей мере одну область связывания с антителом, которая содержит по меньшей мере один участок белка, причем данный эпитоп предпочтительно содержит по меньшей мере один внеклеточный, растворимый, гидрофильный, внешний или цитоплазматический участок белка.

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

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

Специфичное антитело к ИЛ-23 может содержать по меньшей мере одну из варибельных областей тяжелой или легкой цепи, имеющую определенную аминокислотную последовательность. Например, в предпочтительном варианте осуществления антитело к ИЛ-23 содержит по меньшей мере одну варибельную область тяжелой цепи, необязательно имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106, и/или по меньшей мере одну варибельную область легкой цепи, необязательно имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116. Антитела, которые связываются с человеческим ИЛ-23 и которые содержат определенную варибельную область тяжелой или легкой цепи, можно получать приемлемыми способами, такими как способ фагового дисплея (Katsube, Y., et al., *Int J Mol. Med.*, 1(5): 863-868 (1998)), или способами, в которых используются трансгенные животные, известными специалистам в данной области и/или описанными в настоящем документе. Например, трансгенную мышь, содержащую функционально перестроенный трансген тяжелой цепи человеческого иммуноглобулина и

трансген, содержащий ДНК локуса легкой цепи человеческого иммуноглобулина, который может подвергаться функциональной перестройке, можно иммунизировать человеческим ИЛ-23 или его фрагментом, чтобы вызывать продукцию антител. При желании можно выделять клетки, продуцирующие антитела, и можно получать гибридомы или другие иммортализованные клетки, продуцирующие антитела, как описано в настоящем документе и/или известно специалистам в данной области. В альтернативном варианте осуществления антитело, определенный участок или вариант можно экспрессировать в приемлемой клетке-хозяине с помощью кодирующей нуклеиновой кислоты или ее участка.

Изобретение также относится к антителам, антигенсвязывающим фрагментам, цепям иммуноглобулина и областям CDR, содержащим аминокислоты в последовательности, по существу совпадающей с аминокислотной последовательностью антитела, описанной в настоящем документе. Предпочтительно, такие антитела или связывающие антиген фрагменты, и антитела, содержащие такие цепи или области CDR, могут связываться с человеческим ИЛ-23 с высокой аффинностью (например, с K_D менее или равной около $10^{-9}M$). Аминокислотные последовательности, по существу совпадающие с последовательностями, описанными в настоящем документе, включают последовательности, содержащие консервативные аминокислотные замены, а также делеции и/или вставки аминокислот. Консервативной аминокислотной заменой называется замена первой аминокислоты на вторую аминокислоту, физические и/или химические свойства которой (например, заряд, структура, полярность, гидрофобность/гидрофильность) сходны со свойствами первой аминокислоты. Консервативные замены включают без ограничений замену одной аминокислоты на другую в пределах следующих групп: лизин (K), аргинин (R) и гистидин (H); аспартат (D) и глутамат (E); аспарагин (N), глутамин (Q), серин (S), треонин (T), тирозин (Y), K, R, H, D и E; аланин (A), валин (V), лейцин (L), изолейцин (I), пролин (P), фенилаланин (F), триптофан (W), метионин (M), цистеин (C) и глицин (G); F, W и Y; C, S и T.

Коды аминокислот.

Аминокислоты, составляющие антитела к ИЛ-23 настоящего изобретения, часто обозначают аббревиатурами. Наименования аминокислот можно указывать с помощью однобуквенного кода аминокислоты, трехбуквенного кода, названия или кодона (-ов) из трех нуклеотидов, что хорошо известно специалистам в данной области (см. Alberts, B., et al., *Molecular Biology of The Cell*, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994).

Таблица 19

ОДНОБУКВЕННЫЙ КОД	ТРЕХБУКВЕННЫЙ КОД	НАЗВАНИЕ	КОДОН (-Ы) ИЗ ТРЕХ НУКЛЕОТИДОВ
A	Ala	Аланин	GCA, GCC, GCG, GCU
C	Cys	Цистеин	UGC, UGU
D	Asp	Аспарагиновая кислота	GAC, GAU
E	Glu	Глутаминовая кислота	GAA, GAG
F	Phe	Фенилаланин	UUC, UUU
G	Gly	Глицин	GGA, GGC, GGG, GGU
H	His	Гистидин	CAC, CAU
I	Ile	Изолейцин	AUA, AUC, AUU
K	Lys	Лизин	AAA, AAG
L	Leu	Лейцин	UUA, UUG, CUA, CUC, CUG, CUU
M	Met	Метионин	AUG
N	Asn	Аспарагин	AAC, AAU

P	Pro	Пролин	CCA, CCC, CCG, CCU
Q	Gln	Глутамин	CAA, CAG
R	Arg	Аргинин	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGU
S	Ser	Серин	AGC, AGU, UCA, UCC, UCG, UCU
T	Thr	Треонин	ACA, ACC, ACG, ACU
V	Val	Валин	GUA, GUC, GUG, GUU
W	Trp	Триптофан	UGG
Y	Tyr	Тирозин	UAC, UAU

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

Число аминокислотных замен, которое может произвести квалифицированный специалист, зависит от многих факторов, включая описанные выше. Вообще говоря, число замен, вставок или делеций аминокислот любого данного антитела к ИЛ-23, фрагмента или варианта будет составлять не более 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, например 1-30, или любой интервал, или значение в нем, как указано в настоящем документе.

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

Антитела к ИЛ-23 могут включать без ограничений по меньшей мере один участок, последовательность или комбинацию, выбранные из от 5 до всех последовательных аминокислот, из по меньшей мере одной из последовательностей SEQ ID NO: 5, 20, 44, 50, 56 и 73.

Антитела к ИЛ-23 или определенные участки или варианты могут включать без ограничений по меньшей мере один участок, последовательность или комбинацию, выбранные из по меньшей мере 3-5 последовательных аминокислот указанных выше SEQ ID NO; 5-17 последовательных аминокислот указанных выше SEQ ID NO, 5-10 последовательных аминокислот указанных выше SEQ ID NO, 5-11 последовательных аминокислот указанных выше SEQ ID NO, 5-7 последовательных аминокислот указанных выше SEQ ID NO; 5-9 последовательно расположенных аминокислот указанных выше SEQ ID NO.

Антитело к ИЛ-23 может дополнительно необязательно содержать полипептид из по меньшей мере одной из 70-100% из числа 5, 17, 10, 11, 7, 9, 119, или 108 последовательных аминокислот с указанными выше SEQ ID NO. В одном варианте осуществления аминокислотная последовательность цепи иммуноглобулина или ее участок (например, варибельная область, CDR) имеет идентичность около 70-100% (например, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или любой интервал, или значение в нем) с аминокислотной последовательностью соответствующей цепи по меньшей мере одной из последовательностей SEQ ID NO, указанных выше. Например, аминокислотную последовательность варибельной области легкой цепи можно сравнить с последовательностью с указанными выше SEQ ID NO, или аминокислотную последовательность CDR3 тяжелой цепи можно сравнить с указанными выше SEQ ID NO 70-100% идентичности аминокислот (например, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или любой интервал, или значение в нем) предпочтительно определяют с помощью приемлемого компьютерного алгоритма, известного специалистам в данной области.

"Идентичностью", как известно специалистам в данной области, называется соотношение между двумя или более полипептидными последовательностями, или двумя или более полинуклеотидными последовательностями, определяемое путем сравнения этих последовательностей. В данной области "идентичность" также означает степень родства последовательностей между полипептидными или полинук-

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

Предпочтительные способы определения идентичности предназначены для создания наилучшего соответствия между тестируемыми последовательностями. Способы определения идентичности и подобия систематизированы в общедоступных компьютерных программах. Предпочтительные компьютерные программные способы определения идентичности и подобия между двумя последовательностями включают без ограничений пакет программ GCG (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12(1): 387 (1984)), BLASTP, BLASTN и FASTA (Atschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215:403-410 (1990)). Программа BLAST X общедоступна от NCBI и других источников (BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI/NIH Bethesda, Md. 20894; Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)). Для определения идентичности также можно использовать хорошо известный алгоритм Smith Waterman.

Предпочтительные параметры сравнения полипептидных последовательностей включают следующие.

(1) Алгоритм: Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48: 443-453 (1970). Матрица сравнения: BLOSUM62 из Hentikoff and Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 89:10915-10919 (1992).

Штраф за гэл: 12.

Штраф за длину гэпа: 4.

Программа, используемая с данными параметрами, находится в общем доступе как программа "гэпа" от Genetics Computer Group, Мэдисон, штат Висконсин, США. Указанные выше параметры являются параметрами по умолчанию для сравнений пептидных последовательностей (с отсутствием штрафа за концевые гэпы).

Предпочтительные параметры для сравнения полинуклеотидов включают следующие.

(1) Алгоритм: Needleman and Wunsch, J. Mol Biol. 48:443-453 (1970).

Матрица сравнения: совпадения=+10, несовпадение=0.

Штраф за гэл: 50.

Штраф за длину гэпа: 3.

Доступно как: программа "гэпа" от Genetics Computer Group, Мэдисон, штат Висконсин, США. Указанные параметры являются параметрами по умолчанию для сравнений последовательностей нуклеотидов.

В качестве примера, полинуклеотидная последовательность может быть идентичной другой последовательности, то есть на 100% идентичной, или может включать до определенного целого числа изменений нуклеотидов по сравнению с эталонной последовательностью. Такие изменения выбирают из группы, состоящей из делеции, замены, включая транзицию и трансверсию, или вставки по меньшей мере одного нуклеотида, и при этом изменения могут иметь место в 5'- или 3'-концевых положениях эталонной последовательности нуклеотидов, или где-нибудь между этими концевыми положениями, и могут быть либо рассеянными поодиночке среди нуклеотидов в эталонной последовательности, либо быть собранными в одну или более последовательных групп в пределах эталонной последовательности. Число изменений нуклеотидов определяют умножением общего числа нуклеотидов в последовательности на число, определяющее соответственный процент идентичности (поделенный на 100), а затем вычитают этот результат из общего числа нуклеотидов в последовательности, или:

$$n.\text{sub}.n.\text{ltorsim}.x.\text{sub}.n -(x.\text{sub}.n.y),$$

где $n.\text{sub}.n$ - число изменений нуклеотидов, $x.\text{sub}.n$ - общее число нуклеотидов в последовательности, и y равен, например, 0,70 для 70%, 0,80 для 80%, 0,85 для 85%, 0,90 для 90%, 0,95 для 95% и т.п., и при этом любой нецелый результат умножения $x.\text{sub}.n$ на y округляют с уменьшением до ближайшего целого числа, прежде чем вычесть его из $x.\text{sub}.n$.

Изменения полинуклеотидной последовательности, кодирующей SEQ ID NO выше, могут создавать нонсенс-, миссенс-мутации или мутации сдвига рамки считывания в данной кодирующей последовательности и тем самым изменять полипептид, кодируемый полинуклеотидом, после таких изменений. Аналогичным образом, полипептидная последовательность может быть идентична приведенной выше эталонной последовательности SEQ ID NO выше, т.е. на 100% идентичной, или может включать в себя до определенного целого числа изменений аминокислот по сравнению с эталонной последовательностью таким образом, что процент идентичности составляет менее 100%. Такие изменения выбраны из группы, состоящей из делеции, замены, включая консервативную и неконсервативную замену, или вставки по

меньшей мере одной аминокислоты, и при этом изменения могут иметь место в положениях на аминном или карбоксильном конце эталонной полипептидной последовательности, или где-нибудь между этими концевыми положениями, и могут быть либо рассеянными поодиночке среди аминокислот в эталонной последовательности, либо быть собранными в одну или более последовательных групп в пределах эталонной последовательности. Число замен аминокислот для данного % идентичности определяют умножением общего числа аминокислот в SEQ ID NO выше на численный процент соответствующей процентной идентичности (поделенный на 100), а затем вычитают это произведение из общего числа аминокислот в SEQ ID NO выше, или:

$$n.sub.a.ltorsim.x.sub.a - (x.sub.a.y),$$

где $n.sub.a$ представляет собой число изменений аминокислот, $x.sub.a$ представляет собой общее число аминокислот в SEQ ID NO, указанных выше, а y составляет, например, 0,70 для 70%, 0,80 для 80%, 0,85 для 85% и т.д., и при этом любое нецелое число получения $x.sub.a$ и y округляют с уменьшением до ближайшего целого числа, прежде чем вычесть его из $x.sub.a$.

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

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

В другом аспекте изобретение относится к человеческим антителам и антигенсвязывающим фрагментам, как описано в настоящем документе, которые модифицируют путем ковалентного присоединения органической функциональной группы. Такая модификация позволяет создать антитело или связывающий антиген фрагмент с улучшенными фармакокинетическими свойствами (например, увеличенным периодом полужизни *in vivo* в сыворотке). В качестве органической функциональной группы можно использовать линейную или разветвленную гидрофильную полимерную группу, группу жирной кислоты или группу сложного эфира жирной кислоты. В конкретных вариантах осуществления гидрофильная полимерная группа может иметь молекулярную массу от около 800 до около 120000 дальтон и представлять собой полиалкангликоль (например, полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль (ППГ)), углеводный полимер, аминокислотный полимер или поливинилпирролидон, а группа жирной кислоты или группа сложного эфира жирной кислоты может содержать от около восьми до около сорока атомов углерода.

Модифицированные антитела и антигенсвязывающие фрагменты могут содержать одну или более органических звеньев, которые имеют прямую или непрямую ковалентную связь с антителом. Каждая органическая функциональная группа, связанная с антителом или с антигенсвязывающим фрагментом изобретения, может независимо представлять собой гидрофильную полимерную группу, группу жирной кислоты или группу сложного эфира жирной кислоты. В контексте настоящего документа термин "жирная кислота" охватывает одноосновные и двухосновные карбоновые кислоты. В контексте настоящего документа термин "гидрофильная полимерная группа" обозначает органический полимер, обладающий лучшей растворимостью в воде, чем в октане. Например, полилизин лучше растворяется в воде, чем в октане. Таким образом, антитело, модифицированное путем ковалентного присоединения полилизина, включено в изобретение. Гидрофильные полимеры, приемлемые для модификации антител изобретения, могут быть линейными или разветвленными, и включают, например, полиалкангликоли (например, ПЭГ, монометоксиполиэтиленгликоль (мПЭГ), ППГ и т.п.), углеводы (например, декстран, целлюлозу, олигосахариды, полисахариды и т.п.), полимеры гидрофильных аминокислот (например, полилизин, полиаргинин, полиаспарат и т.п.), оксиды полиалканов (например, полиэтиленоксид, полипропиленоксид и т.п.) и поливинилпирролидон. Гидрофильный полимер, модифицирующий антитело изобретения, предпочтительно имеет молекулярную массу от около 800 до около 150000 дальтон, как отдельный фрагмент молекулы. Например, ПЭГ₅₀₀₀ и ПЭГ₂₀₀₀₀, где нижний индекс означает среднюю молекулярную массу полимера в дальтонах. Гидрофильная полимерная группа может иметь от одного до около шести заместителей - групп алкила, жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты. Гидрофильные полимеры с замещающей группой жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты можно получать с приме-

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

Жирные кислоты и сложные эфиры жирных кислот, приемлемые для модификации антител изобретения, могут быть насыщенными или могут содержать одну или более ненасыщенных связей. Жирные кислоты, приемлемые для модификации антител по настоящему изобретению, включают, например, н-додеканоат (C₁₂, лаурат), н-тетрадеканоат (C₁₄, мирилат), н-октадеканоат (C₁₈, стеарат), н-эйкозаноат (C₂₀, арахидат), н-докозаноат (C₂₂, бегенат), н-триаконтаноат (C₃₀), н-тетрааконтаноат (C₄₀), цис-Δ⁹-октадеканоат (C₁₈, олеат), полностью цис-Δ^{5,8,11,14}-эйкозатетраеноат (C₂₀, арахидонат), октандикарбоновую кислоту, тетрадекандикарбоновую кислоту, октадекандикарбоновую кислоту, докозандикарбоновую кислоту и т.п. Приемлемые сложные эфиры жирных кислот включают сложные моноэфиры дикарбоновых кислот, содержащие линейную или разветвленную группу низшего алкила. Группа низшего алкила может содержать от одного до около двенадцати, предпочтительно от одного до около шести атомов углерода.

Модифицированные человеческие антитела и антигенсвязывающие фрагменты можно получать с помощью приемлемого способа, например путем реакции с одним или более модифицирующими агентами. В контексте настоящего документа термин "модифицирующий агент" относится к приемлемой органической группе (например, гидрофильному полимеру, жирной кислоте, сложному эфиру жирной кислоты), которая содержит активирующую группу. "Активирующая группа" означает химический фрагмент или функциональную группу, которые при подходящих условиях могут вступать в реакцию со второй химической группой и при этом образовывать ковалентную связь между модифицирующим веществом и второй химической группой. Например, к реагирующим с амином активирующим группам относятся электрофильные группы, такие как тозилат, мезилат, галоген (хлор, бром, фтор, йод), сложные эфиры N-гидроксисукцинимидила (NHS) и т.п. Активирующие группы, способные реагировать с тиолами, включают, например, малеимид, йодацетил, акрилолил, дисульфиды пиридила, тиол 5-тиол-2-нитробензойной кислоты (TNB-тиол) и т.п. Функциональная группа альдегида может быть связана с амин- или гидразид-содержащими молекулами, а группа азида может реагировать с трехвалентной фосфорной группой с образованием фосфорамидатных или фосфоримидных связей. Приемлемые способы введения активирующих групп в молекулы известны специалистам в данной области (см., например, Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)). Активирующая группа может быть связана с органической группой (например, гидрофильным полимером, жирной кислотой, эфиром жирной кислоты) прямо или через линкерное звено, например двухвалентную группу C₁-C₁₂, в которой один или более атомов углерода могут замещаться гетероатомом, таким как кислород, азот или сера. Приемлемые линкерные звенья включают, например, тетраэтиленгликоль, -(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₆-NH-, -(CH₂)₂-NH- и -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-NH-. Модифицирующие агенты, которые содержат линкерную функциональную группу, можно получать, например, путем реакции моно-Вос-алкилдиамина (например, моно-Вос-этилендиамина, моно-Вос-диаминогексана) с жирной кислотой в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) с образованием амидной связи между свободным амином и карбоксилатом жирной кислоты. Защитную группу Вос можно удалить из продукта путем обработки трифторуксусной кислотой (TFA) с открытием первичного амина, который может быть связан с другим карбоксилатом, как описано выше, или он может вступать в реакцию с малеиновым ангидридом с замыканием полученного продукта в цикл и получением активированного малеимидного производного жирной кислоты (см., например, Thompson, et al., WO 92/16221, содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки).

Модифицированные антитела можно получать путем реакции человеческого антитела или антигенсвязывающего фрагмента с модифицирующим агентом. Например, органические функциональные группы могут быть связаны с антителом неспецифично к сайту с помощью реагирующего с амином модифицирующего агента, например сложного эфира NHS и ПЭГ. Модифицированные человеческие антитела или антигенсвязывающие фрагменты можно также получать путем восстановления дисульфидных связей (например, внутрицепочечных дисульфидных связей) антитела или антигенсвязывающего фрагмента. Восстановленное антитело или антигенсвязывающий фрагмент может впоследствии взаимодействовать с реагирующим с тиолом модифицирующим агентом с получением модифицированного антитела изобретения. Модифицированные человеческие антитела и связывающие антиген фрагменты, содержащие органическое звено, которое связано с определенными участками антитела по настоящему изобретению, можно получать с помощью приемлемых способов, таких как обратный протеолиз (Fisch et al., *Bioconjugate Chem.*, 3: 147-153 (1992); Werlen et al., *Bioconjugate Chem.*, 5: 411-417 (1994); Kumaran et al., *Protein Sci.* 6(10):2233-2241 (1997); Itoh et al., *Bioorg. Chem.*, 24(1): 59-68 (1996); Capellas et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 56(4): 456-463 (1997)), а также способов, описанных в Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996).

В способе настоящего изобретения также применяют композицию антител к ИЛ-23, содержащую

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

Композиции антител, содержащие дополнительные терапевтически активные вещества.

Композиции антител, применяемые в способе 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, каждая из публикаций полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

Примером лекарственных средств, которые можно комбинировать с антителами для способа настоящего изобретения, является противомикробное лекарственное средство, которое может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амбицидов, или по меньшей мере одного из противопротозойных, противогельминтных, противогрибковых, противомаларийных, противотуберкулезных средств, или по меньшей мере одним из противомикробных средств, аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, сульфонамидов, фторхинолонов, противовирусных, макролидных противомикробных средств и прочих противомикробных средств. Гормональное ЛС может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из кортикостероидов, андрогенов, или по меньшей мере одного из анаболических стероидов, эстрогенов, или по меньшей мере одно из прогестина, гонадотропина, антидиабетического ЛС, или по меньшей мере одно из глюкагона, тиреоидного гормона, антагониста тиреоидного гормона, гормона гипофиза и подобного паратгормону ЛС. По меньшей мере один цефалоспорин может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из цефаклора, 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 флуорокортизона, 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 противоиnфекционное лекарственное средство местного действия может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацикловира, амфотерицина В, крема с азелаиновой кислотой, бацитрацина, бутконазола нитрата, фосфата клиндамицина, клотримазола, нитрата эконазола, эритромицина, сульфата гентамицина, кетоконазола, ацетата мафенида, метронидазола (местного действия), нитрата миконазола, мупироцина, гидрохлорида нафтифина, сульфата неомицина, нитрофуразона, нистатина, сульфадиазина серебра, гидрохлорида тербинафина, терконазола, гидрохлорида тетрациклина, тиоконазола и толнафтата. По меньшей мере одно лекарственное средство против чесотки или педикулицид может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из кротамитона, линдана, перметрина и пиретринов. По меньшей мере один кортикостероид для местного применения может представлять собой по меньшей мере один, выбранный из дипропионата бетаметазона, валерата бетаметазона, пропионата клобетазола, дезонида, дезоксиметазона, дексаметазона, фосфата дексаметазона натрия, диацетата дифлоразона, ацетонида флуоцинолона, флуоцинонида, флурандренолида, флутиказона пропионата, галционида, гидрокортизона, ацетата гидрокортизона, бутирата гидрокортизона, валерата гидрокортизона, фуоата мометазона и ацетонида триамцинолона (см., например, стр. 1098-1136 в Nursing 2001 Drug Handbook).

Композиции антител к ИЛ-23 могут дополнительно содержать по меньшей мере одно из любых приемлемых и эффективных количеств композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело к ИЛ-23, которое приводят в контакт или вводят в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, лечении или терапии, дополнительно необязательно содержащей по меньшей мере одно средство, выбранное из по меньшей мере одного антагониста ФНО (например, без ограничений, химического или белкового антагониста ФНО, моноклонального или поликлонального антитела к ФНО или фрагмента, растворимого рецептора ФНО (например, р55, р70 или р85) или фрагмента, их слитых полипептидов или низкомолекулярного антагониста ФНО, например, связывающего ФНО белка I или II (TBP-I или TBP-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта, CDP-571, CDP-870, афелимомаба, ленерцепта и т.п.), противоревматического ЛС (например, метотрексата, ауранофина, ауротиоглюкозы, азагиоприна, 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), 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, адьювант и т.п. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Не имеющие ограничительного характера примеры таких стерильных растворов и способы их приготовления 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 представленной композиции, включают без ограничений белки, пептиды, аминокислоты, липиды и углеводы (например, сахара, включая моносахариды, ди-, три-, тетра- и олигосахариды; производные сахаров, такие как альдиты, альдоновые кислоты, этерифицированные сахара и т.п.; и полисахариды или полимеры сахаров), которые могут присутствовать отдельно или в комбинации, составляя отдельно или в комбинации 1-99,99% по массе или по объему. Примеры белковых эксципиентов включают сывороточный альбумин, такой как человеческий сывороточный альбумин (HSA), рекомбинантный человеческий альбумин (rHA), желатин, казеин и т.п. Типичные компоненты аминокислот/антител, которые могут также выполнять буферную функцию, включают аланин, глицин, аргинин, бетаин, гистидин, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, цистеин, лизин, лейцин, изолейцин, валин, метионин, фенилаланин, аспартам и т.п. Одной предпочтительной аминокислотой является глицин.

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

ксилит, сорбит (глюцит), миоинозит и т.п. Предпочтительными углеводными эксципиентами для применения в настоящем изобретении являются маннит, трегалоза и рафиноза.

Композиции антители 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 трометамин или фосфата. Предпочтительными буферами для использования в настоящих композициях являются соли органических кислот, такие как цитрат.

Композиции антители к ИЛ-23 могут дополнительно включать в себя полимерные эксципиенты/добавки, такие как поливинилпирролидоны, фиколлы (полимерный сахар), декстраты (например, циклодекстрины, такие как 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин), полиэтиленгликоли, ароматизаторы, противомикробные агенты, подсластители, антиоксиданты, антистатические агенты, поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты, такие как ТВИН-20 и ТВИН-80), липиды (например, фосфолипиды, жирные кислоты), стероиды (например, холестерин) и хелатирующие агенты (например, ЭДТА).

Эти и дополнительные известные фармацевтические эксципиенты и/или добавки, приемлемые для применения в композициях антители 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, сахараиды и альдиты) и буферы (например, цитрат) или полимерные агенты. Примером молекулы-носителя является мукополисахарид, гиалуроновая кислота, которую можно использовать для внутрисуставного введения.

Составы.

Как указано выше, в настоящем изобретении предложены стабильные составы, которые предпочтительно содержат фосфатный буфер с физиологическим раствором или выбранной солью, а также консервированные растворы и составы, содержащие консервант, а также консервированные составы для многократного применения, пригодные для фармацевтического или ветеринарного применения, содержащие по меньшей мере одно антитело к ИЛ-23 в фармацевтически приемлемом составе. Консервированные составы содержат по меньшей мере один консервант, известный или необязательно выбранный из группы, состоящей из по меньшей мере одного фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, фенилртути нитрита, феноксиэтанола, формальдегида, хлорбутанола, магния хлорида (например, гексагидрата), алкилпарабена (метил-, этил-, пропил-, бутил- и т.п.), бензалкония хлорида, бензэтония хлорида, натрия дегидроацетата и тимеросала, или их смесей в водном разбавителе. Как известно специалистам в данной области, можно использовать любую приемлемую концентрацию или смесь, такую как 0,001-5%, или любой интервал, или значение в нем, например, без ограничений, 0,001, 0,003, 0,005, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,05, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,3, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, или любой интервал, или значение 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 антителя 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 ч 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 антителя к ИЛ-23 включает количества, которые после разведения (при ис-

пользовании 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 таковые, выбранные 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, натрия дегидроацетата и тимеросала, или их смесей. Концентрации консерванта, применяемой в составе, должно быть достаточно для обеспечения противомикробного действия. Такая концентрация зависит от выбранного консерванта, и квалифицированный специалист в данной области без труда определяет ее.

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

Для уменьшения агрегации в составы или композиции можно необязательно добавлять другие добавки, такие как фармацевтически приемлемые солюбилизаторы, например твин-20 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат), твин-40 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонопальмитат), твин-80 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат), Pluronic F68 (блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена) и ПЭГ (полиэтиленгликоль), или неионные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 20 или 80, либо полксамер 184 или 188, полиолы Pluronic®, другие блок-сополимеры, и хелатирующие вещества, такие как ЭДТА и ЭГТА. Эти добавки, в частности, используют, если для введения состава применяют насос или пластиковый контейнер. Наличие фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества снижает склонность белка к агрегации.

Составы можно получать в способ, включающим 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, натрия дегидроацетата и тимеросала, или их смесей в водном разбавителе. Смешивание по меньшей мере одного специфического 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 специфического антитела к ИЛ-23 в буферном растворе с необходимым консервантом в буферном растворе в количествах, достаточных для получения требуемых концентраций белка и консерванта. Вариации этого процесса понятны обычному 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 два флакона с составом, предполагающим смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или нескольких циклов лечения пациента, что более удобно по сравнению с существующим в настоящее время режимом лечения.

Настоящие промышленные изделия используют как для немедленного введения, так и в течение периода двадцати четырех часов или дольше. Соответственно, заявленные в настоящем документе промышленные изделия обеспечивают значительные 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 ч, или более. При использовании разбавителя с консервантом на такой этикетке может быть указан срок годности до 1-12 месяцев, полугод, полутора и/или двух лет.

Растворы специфического антитела к ИЛ-23 можно получать способом, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела в водном разбавителе. Смешивание осуществляют с помощью обычных 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 способа понятны специалисту в данной области. Например, для оптимизации с учетом концентрации и применяемого способа введения можно изменять такие факторы, как порядок добавления компонентов, внесение дополнительных добавок, температура и pH, при которых получают состав.

Заявленные продукты можно предоставлять субъектам в виде прозрачных растворов или двух флаконов, включающих флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным специфическим к ИЛ-23 антигеном, которое разводят содержащимся во втором флаконе водным разбавителем. Либо один флакон с раствором, либо два флакона с составом, предполагающим смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или нескольких циклов лечения пациента, что более удобно 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 двух флаконов, содержащих флакон с по меньшей мере одним лиофилизированным специфическим антигеном 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 антигена, однократно или многократно, для переливания во флаконы меньшего размера и предоставления покупателям и/или пациентам.

Общепринятые устройства, содержащие системы с одним флаконом, включают ручки-инжекторы для доставки раствора, 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, производства компании Becton Dickinson (г. Франклин Лейкс, Нью-Джерси, США, www.bectondickenson.com), Disetronic (г. Бергдорф, Швейцария, www.disetronic.com; Bioject, г. Портленд, штат Орегон, США (www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical (г. Питерборо, Великобритания, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp. (г. Миннеаполис, штат Миннесота, США, www.mediject.com), и подобные приемлемые устройства. Признанные устройства, содержащие системы из двух флаконов, включают такие системы шприца-ручки для разведения лиофилизированного лекарственного средства в картридже для 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 антигена к ИЛ-23 в водном разбавителе с получением раствора, и по использованию раствора в течение периода 2-24 ч 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 ч или дольше. Продукты предназначены для использования человеком в фармацевтических целях.

Составы, применяемые в способе настоящего изобретения, можно получать способом, который включает смешивание антигена к ИЛ-23 и выбранного буфера, предпочтительно фосфатного буфера, содержащего физиологический раствор или выбранную соль. Смешивание антигена 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 антигена в воде или буфере соединяют с требуемым буферным агентом в воде в количествах, достаточных для получения требуемых концентраций белка и буфера. Варианты этого способа понятны специалисту в данной области. Например, для оптимизации с учетом концентрации и применяемого способа введения можно изменять такие факторы, как порядок добавления компонентов, внесение дополнительных добавок, температура и pH, при которых получают состав.

В способе изобретения 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 антигеном. Наконец, объем фармацевтической композиции доводят до требуемого конечного объема в условиях "стандартного состояния" добавлением в качестве разбавителя воды. Специалисты в данной области определяют ряд других способов, приемлемых для получения фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции могут представлять собой водные растворы или суспензии, содержащие указанную массу каждого компонента на единицу объема воды, или имеющие в "стандартном

состоянии" указанный рН. При использовании в настоящем документе термин "стандартное состояние" означает температуру $2^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и давление 1 атмосфера. Термин "стандартное состояние" не используется в данной области для обозначения одного признанного набора температур или давления, но вместо этого является эталонным состоянием, которое определяет температуру и давление, установленные для описания раствора или суспензии с определенной композицией в эталонных условиях "стандартного состояния". Это связано с тем, что объем раствора частично зависит от температуры и давления. Специалисты в данной области поймут, что фармацевтические композиции, эквивалентные описанным в настоящем документе, можно продуцировать при других значениях температуры и давления. Эквивалентны ли такие фармацевтические композиции описанным в настоящем документе, следует определять в условиях "стандартного состояния", определенных выше (например, температура $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и давление 1 атмосфера).

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

Чтобы определить, связываются ли специфичные к ИЛ-23 mAb с аналогичными или отличающимися эпитопами и/или конкурируют ли они друг с другом, проводят анализ конкурентного связывания. Антитела наносят по отдельности на планшеты для ИФА на твердой фазе в виде покрытия. Добавляют конкурирующие mAb с последующим добавлением биотинилированных IgL-23. Для положительного контроля в качестве конкурирующего mAb используют то же mAb, что и для покрытия ("самоконкуренция"). Связывание ИЛ-23 определяют с помощью стрептавидина. Эти результаты показывают, распознают ли mAb подобные или частично перекрывающиеся эпитопы на ИЛ-23.

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

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

Стабильные или консервированные составы можно предоставлять пациентам в виде прозрачных растворов или двух 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 два флакона с составом, предполагающим смешивание, можно использовать многократно, и их достаточно для одного или нескольких циклов лечения пациента, что более удобно 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 активное вещество, можно формировать путем связывания водной фазы, содержащей активное вещество и полимер, с неводной фазой, с последующим испарением неводной фазы и слиянием частиц из водной фазы, как описано в патенте США № 4,589,330. Пористые микрочастицы можно получать с помощью первой фазы, содержащей активное вещество и полимер, диспергированные в непрерывном растворителе, и посредством удаления указанного растворителя из суспензии способом сублимационной сушки либо разбавления, экстракции и осаждения, как описано в патенте США № 4,818,542. Предпочтительными полимерами для таких препаратов являются естественные или синтетические сополимеры, либо полимеры, выбранные из группы, состоящей из желатинового агара, крахмала, арабиногалактана, альбумина, коллагена, полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты, гликолид-L(-)-лактида, поли(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 полиэферы, такие как полигликолевая кислота, полимолочная кислота, гликолид-L(-)-лактид, по-

ли(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 Vuchi 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 настоящем изобретении также предложен способ модуляции или лечения псориаза в клетке, ткани, органе, у животного или у пациента, известный специалистам в данной области или описанный в настоящем документе, с применением по меньшей мере одного антитела к ИЛ-23 настоящего изобретения, например путем введения или приведения в контакт клетки, ткани, органа, животного или пациента с терапевтически эффективным количеством специфического антитела к ИЛ-23.

Любой способ настоящего изобретения может включать в себя введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей антитело к ИЛ-23, в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, лечении или терапии. Такой способ может необязательно дополнительно включать совместное введение или применение комбинированной терапии для лечения таких заболеваний или расстройств, причем введение указанного по меньшей мере одного антитела к ИЛ-23, его определенного участка или варианта, дополнительно включает введение (до, одновременно и/или после) по меньшей мере одного средства, выбранного из по меньшей мере одного антагониста ФНО (например, без ограничения, химического или белкового антагониста ФНО, моноклонального или поликлонального антитела к ФНО или его фрагмента, растворимого рецептора ФНО (например, p55, p70 или p85) или его фрагмента, их слитых полипептидов, или низкомолекулярного антагониста ФНО, например связывающего ФНО белка I или II (ТВР-I или ТВР-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этернацепта (Elnbrel™), адалимулаба (Humira™), CDP-571, CDP-870, афелимомаба, ленерцепта и т.п.), противоревматического ЛС (например, метотрексата, ауранофина, аурутиоглюкозы, азатиоприна, золота-натрия тиомалата, гидроксихлорохина сульфата, лефлуномида, сульфасалзина), миорелаксанта, наркотического ЛС, нестероидного противовоспалительного препарата (НСПВП), анальгетика, анестезирующего ЛС, седативного ЛС, ЛС местной анестезии, нервно-мышечного блокатора, противомикробного ЛС (например, аминогликозида, противогрибкового ЛС, противопаразитарного ЛС, противовирусного ЛС, карбапенема, цефалоспорины, фторхинолона, макролида, пенициллина, сульфонамида, тетрациклина, другого противомикробного ЛС), противопсориазического 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, циклоспорины, 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, кромоллина, 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 псориаза осуществляют путем введения эффективного количества или дозы композиции антитела к ИЛ-23, которая суммарно в среднем содержит от по меньшей мере около 0,01 до 500 мг антитела к ИЛ-23 на кг массы тела пациента в одной дозе и, предпочтительно, от по меньшей мере около 0,1 до 100 мг антитела на кг массы тела пациента за одно или несколько введений, в зависимости от удельной активности активного агента, содержащегося в композиции. Альтернативно, эффективная концентрация в сыворотке может составлять 0,1-5000 мкг/мл сыворотки за одно или несколько 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 желаемого терапевтического количества может потребоваться выполнение повторного введения, т.е. повторных отдельных введений конкретной контролируемой или измеренной дозы, причем отдельные введения повторяют до достижения желаемой 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, 12, 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.

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

В качестве не налагающего ограничения 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, альтернативно или дополнительно, 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, альтернативно или дополнительно, по меньшей мере в 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 любом их сочетании, с введением однократной, инфузионной или повторных доз.

Лекарственные формы (композиция), приемлемые для внутреннего введения, обычно 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 мас.% 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 способами.

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 введения. Далее описано введение через легкие, однако в соответствии с настоящим изобретением также можно 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 перорального введения, разбавляющий агент, например водный раствор, стерильный раствор для инъекций или суспензию в растворителе. В качестве пригодной несущей среды или растворителя допустимо использовать воду, раствор Рингера, изотонический раствор и т.п.; в качестве обычного растворителя или суспендирующего растворителя можно использовать стерильное нелетучее масло. Для этого можно использовать нелетучее масло и жирную кислоту любого вида, включая природные или синтетические либо полусинтетические жирные масла или жирные кислоты; природные или синтетические либо полусинтетические моно-, ди- или триглицериды. Парентеральное введение известно в данной области и включает без ограничений общепринятые средства инъекции, пневматическое безыгольное инъекционное устройство, описанное в патенте США № 5,851,198, и лазерный перфоратор, описанный в патенте США № 5,839,446, полностью включенные в настоящий документ путем ссылки.

Альтернативные способы доставки.

Изобретение дополнительно относится к введению антитела к ИЛ-23 путем парентерального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного, внутрибронхиального, внутрибрюшного, интракапсулярного, внутрихрящевого, внутripолостного, внутриречного, внутримозжечкового, внутрижелудочкового, внутрикишечного, интрацервикального, внутрижелудочного, внутripеченочного, интрамиокардиального, внутрикостного, внутритазового, интраперикардиального, интраперитонеального, интраплеврального, в предстательную железу, внутрилегочного, интра ректального, интра ренального, интра ретинального, интраспинального, интрасиновиального, внутрigrудного, внутриматочного, внутripузырного, в пораженные ткани, болюсного, вагинального, ректального, буккального, подъязычного, интраназального или чрескожного введения. Композицию антитела к ИЛ-23 можно готовить для применения парентеральным (подкожным, внутримышечным или внутривенным) или любым другим способом введения, в частности, в форме жидких растворов или суспензий; для применения вагинальным или ректальным способом введения, в частности, в мягких формах, таких как, без ограничений, кремы и суппозитории; для трансбуккального или подъязычного введения, например, без ограничений, в форме таблеток или капсул; или для интраназального введения, например, без ограничений, в форме порошков, капель в нос или аэрозолей, либо в виде определенных агентов; или для введения трансдермально, например, без ограничений, в виде систем доставки в геле, мази, лосьоне, суспензии или пластыре с химическими ускорителями, такими как диметилсульфоксид, либо для модификации структуры кожи, либо для повышения концентрации лекарственного средства в трансдермальном пластыре (Junginger, et al. In "Drug Permeation Enhancement"; Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994, публикация полностью включена в настоящий документ путем ссылки), или с окисляющими агентами, которые облегчают нанесение составов, содержащих белки и пептиды, на кожу (WO 98/53847), или с применением электрического поля для 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).

Способ продажи и/или распространения.

Изобретение дополнительно относится к способу продажи и/или распространения утвержденного (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США или эквивалентными органами других стран) фармацевтического продукта, содержащего антитело к ИЛ-23, такое как антитело, описанное в настоящем документе, например, гуселькумаб, включающему рекламу, стимулирование и/или иное освещение в связи с продажей гуселькумаба (Tremfya®) превосходство конечных клинических результатов на неделе 44 и/или на неделе после начала непрерывного лечения антителом к ИЛ-23 по сравнению с конечными клиническими результатами на неделе 44 и/или на неделе 48

после начала непрерывного лечения секукинумабом у получавших лечение пациентов с псориазом.

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

Пример 1. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование фазы 3 по сравнительной оценке эффективности CNTO 1959 (гуселькумаба) и секукинумаба при лечении умеренного и тяжелого бляшководного псориаза.

Дизайн исследования.

Рандомизированное двойное слепое многоцентровое контролируемое по активному препарату сравнение исследование фазы 3 у субъектов с умеренным или тяжелым бляшководным псориазом с 2 параллельными группами лечения: гуселькумаб 100 мг и секукинумаб 300 мг.

Рандомизация: было запланировано, что на неделе 0 приблизительно 1040 субъектов, удовлетворяющих всем критериям включения и исключения, будут рандомизированы в соотношении 1:1 в 1 из 2 групп на основании блочной рандомизации со стратификацией по исследовательскому центру:

группа I (n=520): гуселькумаб 100 мг п/к на неделях 0, 4, 12, 20 и затем 1 р/8 нд до недели 44;

группа II (n=520): секукинумаб 300 мг п/к на неделях 0, 1, 2, 3, 4 и затем 1 р/4 нд до недели 44.

Длительность лечения/длительность исследования: Неделя 44 была сроком визита для введения последней дозы; за субъектами наблюдали в течение еще 12 недель после недели 44 с последним визитом для оценки безопасности на неделе 56. Окончание исследования определяли как время, когда последний субъект выполнил визит на неделе 56. В этом исследовании была 1 блокировка базы данных (DBL) на неделе 56.

Схема исследования показана ниже, в табл. 4.

Таблица 4
Общий обзор исследования
Рандомизация

Неделя	Гуселькумаб 100 мг п/к (n=520)	Секукинумаб 300 мг п/к (n=520)
0	Гуселькумаб (одна инъекция 100 мг+плацебо (одна инъекция)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
1	Плацебо (две инъекции)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
2	Плацебо (две инъекции)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
3	Плацебо (две инъекции)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
4	Гуселькумаб (одна инъекция 100 мг+плацебо (одна инъекция)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
8	Плацебо (две инъекции)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
12	Гуселькумаб (одна инъекция 100 мг+плацебо (одна инъекция)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
16	Плацебо (две инъекции)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
20	Гуселькумаб (одна инъекция 100 мг+плацебо (одна инъекция)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
24	Плацебо (две инъекции)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
28	Гуселькумаб (одна инъекция 100 мг+плацебо (одна инъекция)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
32	Плацебо (две инъекции)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
36	Гуселькумаб (одна инъекция 100 мг+плацебо (одна инъекция)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
40	Плацебо (две инъекции)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
44	Гуселькумаб (одна инъекция 100 мг+плацебо (одна инъекция)	Секукинумаб (две инъекции 150 мг)
48	Первичный ожидаемый результат	
56	Блокировка базы данных	

Выборка для первичного анализа эффективности: Первичный анализ эффективности включал всех

рандомизированных субъектов в соответствии с назначенным субъектам на неделе 0 лечением, независимо от фактического полученного ими лечения. Это также называют популяцией полного анализа (FAS). Популяцию полного анализа также использовали для всех дополнительных анализов эффективности.

Основной конечный показатель: доля субъектов, достигших ответа PASI 90 на неделе 48 (критерий не меньшей эффективности с последующим критерием превосходства).

Основные вторичные показатели эффективности: в данном исследовании участвовали 6 основных вторичных показателей эффективности.

Доля субъектов, достигших ответа PASI 75 как на неделе 12, так и на неделе 48 (критерий не меньшей эффективности с последующим критерием превосходства).

Доля субъектов, достигших ответа PASI 90 на неделе 12 (критерий не меньшей эффективности).

Доля субъектов, достигших ответа PASI 75 на неделе 12 (критерий не меньшей эффективности).

Доля субъектов, достигших ответа PASI 100 на неделе 48 (критерий не меньшей эффективности с последующим критерием превосходства).

Доля субъектов, достигших балла устранения заболевания по IGA (0) на неделе 48 (критерий не меньшей эффективности с последующим критерием превосходства).

Доля субъектов, достигших балла устранения заболевания (0) или сведения его к минимуму (1) по IGA на неделе 48 (критерий не меньшей эффективности с последующим критерием превосходства).

Порог отсека по не меньшей эффективности был установлен на уровне 10% для всех конечных показателей.

Для контроля общей частоты ошибок 1 типа было установлено, что первичные анализы и основные вторичные анализы будут протестированы в фиксированной последовательности в соответствии с порядком, приведенным выше. Таким образом, первый основной вторичный конечный показатель будет проверен только в том случае, если основной конечный показатель был положительным, и последующий конечный показатель(-и) будет проверен только в том случае, если предыдущий конечный показатель в последовательности был положительным.

Планируемый объем и мощность выборки: в общей сложности ожидалось, что приблизительно 1040 субъектов, рандомизированных в соотношении 1:1, позволят обнаружить различия между группой гуселькумаба и группой секукинумаба с по меньшей мере 92% мощностью для доли ответов PASI 90 на неделе 48 при 2-стороннем уровне значимости 0,05. Предположения об объеме выборки и расчеты мощности, основанные на данных из исследований гуселькумаба CNTO1959PSO3001 и CNTO1959PSO3002 и исследованиях секукинумаба фазы 3 (ERASURE и FIXTURE), были следующими:

доля ответов PASI 90 на неделе 48 составляла от 70 до 80% в группе гуселькумаба и от 60 до 70% в группе секукинумаба.

На основании приведенных выше допущений, запланированного объема выборки и порога отсека не меньшей эффективности 10% мощность для демонстрации не меньшей эффективности для основного конечного показателя PASI 90 на неделе 48 составит >99%.

Главная(-ые) цель(-и).

Главная цель заключается в оценке эффективности гуселькумаба в сравнении с секукинумабом при лечении субъектов с умеренным или тяжелым бляшковидным псориазом.

Краткий обзор основных результатов.

CNTO1959PSO3009 представляет собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое контролируемое по активному препарату сравнение исследование фазы 3 на субъектах с бляшковидным псориазом умеренной и тяжелой степени, определяемым по $IGA \geq 3$, $PASI \geq 12$, с привлечением субъектов с BSA не менее 10%, которые получали системную терапию или фототерапию или были кандидатами на ее получение. Блокировка базы данных включает в себя все данные до недели 56 для всех рандомизированных субъектов.

Всего провели скрининг 1200 субъектов, из которых 1048 субъектов рандомизировали в группы лечения гуселькумабом (n=534) или секукинумабом (n=514). Исследование проводили в 141 центрах в 9 странах: Австралии, Канаде, Чешской Республике, Франции, Германии, Венгрии, Польше, Испании и США. Группы лечения были хорошо сбалансированы по исходным демографическим характеристикам и характеристикам псориаза. Большинство субъектов были представителями европеоидной расы (93,4%) и мужского пола (67,5%). Медианный возраст составлял 46,0 лет, а средняя исходная масса тела составляла 89,2 кг (приложение 1). Три субъекта, рандомизированные в группу секукинумаба, не получали какого-либо исследуемого агента из-за нарушения критерия регистрации в исследовании. Эти 3 субъекта были включены во все анализы эффективности, но исключены из анализов безопасности.

Исходные характеристики заболевания в группах лечения по существу были сопоставимы. Медианная продолжительность псориаза составила 16,1 лет. Медианный процент пораженной площади поверхности тела (BSA) составлял 20,0, а медианный индекс PASI составлял 18,0. Кроме того, 76,1% субъектов имели $IGA=3$, и 23,8% субъектов имели тяжелое заболевание, определяемое по исходному баллу IGA, равному 4 (приложение 2).

Доли субъектов, получающих предыдущие виды терапии из каждой категории предыдущих лекар-

ственных средств лечения псориаза, были сопоставимыми между группами лечения. В целом, 51,8% ранее получали фототерапию, 53,7% ранее получали системную терапию и 29,1% ранее получали биологическую терапию. В целом, 37,1% субъектов ранее не получали небиологическую системную и биологическую терапию (приложение 3).

Основные исходные демографические данные, характеристики псориаза и предшествующие лекарственные средства/виды терапии псориаза приведены в табл. 1.

Таблица 1

Сводные данные по важным исходным демографическим показателям, характеристикам псориаза и ранее используемым лекарственным средствам и видам терапии псориаза по категориям лекарственных средств

	<u>Гуселькумаб</u>	<u>Секукинумаб</u>	<u>Итого</u>
Популяция анализа: субъекты популяции полного анализа	534	514	1048
Масса тела (кг) (средняя)	89,3	89,1	89,2
Характеристики псориаза			
BSA (среднее значение)	23,7	24,5	24,1
Оценка PASI (0-72) (средняя)	20,0	20,1	20,0
Балл IGA			
Легкое (2)	0	0,2%	0,1%
Умеренное (3)	76,2%	76,1%	76,1%
Тяжелое (4)	23,8%	23,7%	23,8%
Предыдущие лекарственные средства и виды терапии псориаза			
Фототерапия (PUVA или UVB)	52,6%	50,9%	51,8%
Небиологические системные препараты	51,7%	55,8%	53,7%
Биопрепараты	29,2%	29,0%	29,1%
Не получавшие ранее небиологические системные и биологические препараты	38,6%	35,6%	37,1%

5,1% субъектов в группе гуселькумаба и 9,3% субъектов в группе секукинумаба прекратили применение исследуемого агента до недели 44. Наиболее частой причиной прекращения применения исследуемого агента было неблагоприятное явление (1,7%) и отказ субъекта (1,3%) в группе гуселькумаба и отказ субъекта (3,7%) и неблагоприятные явления (2,1%) в группе секукинумаба (приложение 4).

Основные конечные показатели эффективности.

В группе, получавшей гуселькумаб, достигали ответа PASI 90 на неделе 48 (84,5%) значительно более высокие доли субъектов, чем в группе, получавшей плацебо (70,0%) (р-значение <0,001) (табл. 2).

Таблица 2
Число пациентов с ответом PASI 90 на неделе 48 (анализ превосходства);
популяция полного анализа (исследование CNTO1959PSO3009)

	Гуселькумаб	Секукинумаб
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514
Пациенты с ответом на лечение PASI 90	451 (84,5%)	360 (70,0%)
Различия между лечениями (95% ДИ)		14,2%, (9,6%, 18,8%)
P-значение		< 0,001
Примечание 1: Различия между лечениями и 95% ДИ рассчитывали с коррекцией на исследовательский центр (объединенные данные) с использованием весов МН.		
Примечание 2: P-значение было основано на критерии хи-квадрат СМН со стратификацией по исследовательскому центру (объединенные данные).		

Главные вторичные конечные показатели эффективности.

Гуселькумаб не является менее эффективным по сравнению с секукинумабом в отношении доли субъектов, которые достигли ответа PASI 75 как на неделе 12, так и на неделе 48 [84,6% (гуселькумаб) против 80,2% (секукинумаб); ДИ 95% (-0,2%, 8,9%); $p < 0,001$] (приложение 6); однако, хотя доля ответов в группе гуселькумаба была численно выше, чем в группе секукинумаба, критерий превосходства не был достоверным ($p = 0,062$) (приложение 7). Таким образом, из-за условия, что первичные анализы и главные вторичные анализы будут протестированы в фиксированной последовательности для контроля общей частоты ошибок типа 1, р-значения, приведенные для остальных главных вторичных конечных показателей, считаются номинальными.

Не меньшая эффективность, определяемая по доле субъектов, которые достигли ответа PASI 90 на неделе 12, не была продемонстрирована [69,1% (гуселькумаб) по сравнению с 76,1% (секукинумаб); ДИ 95% (-12,2%, -1,7%); $p = 0,127$] (приложение 8).

Гуселькумаб является не менее эффективным по сравнению с секукинумабом при оценке по доле субъектов, которые достигли ответа PASI 75 на неделе 12 [89,3% (гуселькумаб) против 91,6% (секукинумаб); ДИ 95% (-6,0%, 1,2%); $p < 0,001$] (приложение 9).

Доля субъектов, достигших ответа PASI 100 на неделе 48, была значительно выше в группе гуселькумаба по сравнению с группой секукинумаба [58,2% (гуселькумаб) и 48,4% (секукинумаб); $p = 0,001$] (приложение 10).

Доля субъектов, достигших оценки устранения заболевания (0) по IGA на неделе 48, была значительно выше в группе гуселькумаба по сравнению с группой секукинумаба [62,2% (гуселькумаб) и 50,4% (секукинумаб); $p < 0,001$] (приложение 11).

Доля субъектов, достигших оценки устранения заболевания (0) или сведения к минимуму (1) по IGA на неделе 48, была значительно выше в группе гуселькумаба по сравнению с группой секукинумаба [85,0% (гуселькумаб) и 74,9% (секукинумаб); $p < 0,001$] (приложение 12).

Другие конечные показатели эффективности.

Доля субъектов, достигших ответа PASI 90 на протяжении всех 7 визитов с недели 24 до недели 48, была значительно выше в группе гуселькумаба по сравнению с группой секукинумаба [71,0% (гуселькумаб) и 61,5% (секукинумаб); $p < 0,001$] (приложение 13).

Зависимость ответов по IGA и PASI от времени.

Доли субъектов, достигших ответа PASI 90, PASI 100, балла IGA по устранению (0) и балла IGA по устранению (0) или сведению к минимуму (1) заболевания в период с недели 1 до недели 48 обобщенно представлены на фиг. 1 ниже (см. также приложения 14 и 15).

Эти кривые подчеркивают различия в доле и сохранении ответа с течением времени между гуселькумабом и секукинумабом. На панели PASI 90 фигуры, например, показано, что ответы начинаются при обоих видах лечения на 2 и 3 неделях. Между неделями 3 и 12 доля ответов PASI 90 у секукинумаба выше, чем у гуселькумаба. На неделях 16 и 20 оба лекарственных средства демонстрируют схожую долю ответов PASI 90, и доля ответов PASI 90 у гуселькумаба выше, чем в случае секукинумаба при всех визитах с недели 24 до недели 48. Кривая доли ответов PASI 90 у гуселькумаба достигает плато на неделе 28, и затем частота эффектов остается стабильной до недели 48. Напротив, кривая доли ответов PASI 90 у секукинумаба выходит на плато раньше, на неделе 20, и доля ответов PASI затем устойчиво снижается с недели 20 до недели 48. Для других 3 конечных показателей характер долей ответов сходен с PASI 90, хотя имеется вариабельность по времени выхода доли ответов на плато, и по визитам, при которых про-

исходит переход от более высоких долей ответа на секукинумаб к более высоким долям ответа на гуселькумаб.

Безопасность.

Безопасность оценивали среди всех рандомизированных и получавших лечение субъектов, которые получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого агента (частично или полностью) в соответствии с фактическим лечением, полученным во время исследования, независимо от лечения, назначенного во время рандомизации. Это также называют группой для анализа безопасности. Основные связанные с безопасностью явления приведены в табл. 3.

Таблица 3
Основные связанные с безопасностью явления; получавшие лечение субъекты

	<u>Гуселькумаб</u>	<u>Секукинумаб</u>
Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511
Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	54,90	53,67
Средний уровень воздействия (количество введений) ^a	14,65	14,41
Среднее количество полученных инъекций активного вещества	6,8	28,8
Субъекты, прекратившие применение исследуемого агента из-за 1 или более неблагоприятных явлений	10 (1,9%)	12 (2,3%)
Субъекты с 1 или более:		
Неблагоприятные явления	416 (77,9%)	417 (81,6%)
Серьезные неблагоприятные явления	33 (6,2%)	37 (7,2%)
Общие инфекции	313 (58,6%)	331 (64,8%)
Инфекции, требующие лечения	118 (22,1%)	147 (28,8%)
Серьезные инфекции	6 (1,1%)	5 (1,0%)
Злокачественное новообразование	7 (1,3%)	4 (0,8%)
NMSC	6 (1,1%)	2 (0,4%)
Прочие злокачественные новообразования	1 (0,2%)	2 (0,4%)
MACE ^b	0	1 (0,2%)
Мысли о самоубийстве или суицидальное поведение ^c	8 (1,5%)	8 (1,6%)
Воспалительное заболевание кишечника ^d	0	3 (0,6%)
Анафилактическая реакция или реакция, напоминающая сывороточную болезнь, на активный исследуемый агент	0	0
ISR на активный исследуемый агент ^e	13 (2,4%)	20 (3,9%)
Общее количество инъекций активного агента	3644	14722
Активные инъекции с ISR	19 (0,5%)	63 (0,4%)

^a Учитывали все введения, независимо от того, являлись они инъекциями активного агента или инъекциями плацебо. Каждое введение включает в себя две инъекции.

^b MACE: исследователь сообщил о несмертельном инфаркте миокарда (МИ), несмертельном инсульте или смерти из-за сердечно-сосудистого явления. Один случай инсульта (ПТ: острое нарушение мозгового кровообращения) наблюдали в группе секукиномаба.

^c Данные о суицидальных мыслях и поведении собирали с использованием электронной шкалы оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (eC-SSRS) на плановых визитах. Если неблагоприятные явления, связанные с суицидальными мыслями и поведением, произошли вне визита в рамках исследования, они были зарегистрированы в НЯ электронной истории болезни (eCRF).

^d Предпочтительные проявления IBD: Болезнь Крона и воспалительное заболевание кишечника

^e ISR: реакции в месте инъекции

Доля субъектов, перенесших 1 или более неблагоприятных явлений, отнесенных исследователем к инфекциям, была ниже в группе гуселькумаба по сравнению с группой секукиномаба (58,6% [313/534] в группе гуселькумаба, 64,8% [331/511] в группе секукиномаба) (приложение 19).

Наиболее распространенными инфекциями были ПТ назофарингит [21,9% (гуселькумаб) по сравнению с 24,5% (секукиномаб)] и инфекции верхних дыхательных путей [15,5% (гуселькумаб) по сравнению с 18,0% (секукиномаб)].

Отдельные ПТ, представляющие грибковые инфекции, отмеченные у >2% субъектов, включали в себя дерматофитию стопы (1,1% против 3,1%), кандидоз ротовой полости (0,9 против 2,2%) и вульвовагинальный кандидоз (0,9 против 2,5%) в группах гуселькумаба и секукиномаба.

Все серьезные инфекции были единичными случаями в обеих группах лечения, и ни в одной из групп лечения не было отмечено закономерности или тенденции. Во время исследования не было зарегистрировано случаев активного туберкулеза или оппортунистических инфекций (приложение 21).

Всего в группе гуселькумаба отмечено 3 случая базальноклеточной карциномы (BCC) (0,6%) по сравнению с 2 случаями BCC (0,4%) в группе секукиномаба.

В группе гуселькумаба зарегистрированы два случая кожной плоскоклеточной карциномы и 1 случай болезни Боуэна.

У одного субъекта в группе гуселькумаба диагностировали инвазивную протоковую карциному молочной железы. У одного субъекта в группе секукиномаба диагностировали немелкоклеточный рак легкого, а у другого субъекта диагностировали грибовидный микоз.

В общей сложности у 3 субъектов в группе секукиномаба отмечен случай болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) или колита.

У одного субъекта диагностировали серьезное НЯ - болезнь Крона. Этот субъект получил 5 запланированных доз исследуемого агента.

Два субъекта сообщили о несерьезном НЯ - ВЗК.

Один субъект с хроническим ВЗК в анамнезе, не выявленным на скрининге, был рандомизирован и получил 5 доз исследуемого агента, прежде чем введение было прекращено после подтверждения колита Крона.

У второго субъекта, приблизительно через месяц после завершения 44 недель лечения, отмечены симптомы, которые указывали на болезнь Крона, и впоследствии болезнь Крона была подтверждена.

Анализ пациентов с псориатическим артритом (PsA).

В апостериорных анализах изучали подгруппу пациентов, которые сами сообщили о псориатическом артрите (PsA). Для этой подгруппы PsA рассчитали различия между лечениями и 95% доверительный интервал (ДИ). Пропуск данных считали отсутствием ответа. Как эффективность, так и безопасность оценивали до недели 56. В целом, группы лечения [GUS (n=534), SEC (n=514)] были сопоставимы на исходном уровне: масса 89 кг, 24% площадь поверхности тела с псориазом и общая оценка исследователем (IGA) как умеренная (76%) или тяжелая (24%). Данные характеристики были аналогичны характеристикам подгрупп с самостоятельно указанным PsA [GUS (n=97), SEC (n=79)]. В общей популяции основной конечный показатель по ответу PASI 90 на неделе 48 был достигнут у 84,5% пациентов в группе GUS по сравнению с 70,0% пациентов в группе SEC (p<0,001). Результаты по первому главному вторичному конечному показателю (доля пациентов с ответом PASI 75 как на 12-й неделе, так и на 48-й неделе) показали не меньшую эффективность в группе GUS по сравнению с SEC (GUS-84,6% против SEC-80,2% пациентов, p<0,001), но превосходство не было продемонстрировано (p=0,062). Среди пациентов с PsA основной конечный показатель - ответ PASI 90 на 48 неделе - был достигнут у 82,5% пациентов группы GUS по сравнению с 63,3% пациентов группы SEC (различие между лечениями 19,2% [95% ДИ=5,0,

33,4)]. Как во всей популяции, так и в подгруппе пациентов с максимальной долей ответов PASI 90 была достигнута между неделями 16 и 24 для обоих лекарственных средств. У пациентов, получавших GUS, этот ответ сохранялся до недели 48, тогда как у пациентов, получавших SEC, продемонстрировано снижение доли ответов с недели 24 по 48. Неблагоприятные явления, наблюдаемые у всей популяции, как правило, соответствовали установленным профилям безопасности для GUS и SEC. Результаты по безопасности у пациентов с PsA согласовывались с результатами для всей популяции. В подгруппе пациентов с самостоятельно указанным PsA в исследовании ECLIPSE GUS продемонстрирована более высокая долгосрочная эффективность и сохранение ответа по сравнению с SEC при лечении бляшковидного псориаза средней или тяжелой степени, что согласуется со всей исследуемой популяцией с бляшковидным псориазом.

Анализ по квартилям массы тела.

Данные об эффективности проанализировали по квартилям исходных значений массы тела (Q1, ≤ 74 кг; Q2, >74 и ≤ 87 кг; Q3, >87 и ≤ 100 кг; Q4, >100 кг) и категориям ИМТ (норма, <25 кг/м²; избыточная масса тела ≥ 25 и <30 кг/м²; ожирение, ≥ 30 кг/м²). В этом апостериорном анализе оценивали эффективность по квартилям исходной массы тела и категориям индекса массы тела (ИМТ). Для участия в исследовании ограничений по массе тела не было.

Результаты представлены в табл. 12-16 ниже. Пропущенные данные считали отсутствием ответа после применения правил неудачного лечения. Доли пациентов, достигающих ответа PASI 90 на неделе 48 в группах гуселькумаба и секукинумаба, соответственно, были следующими: по квартилям исходной массы тела: Q1, 86,7% по сравнению с 75,6% (11,1% [0,9%-21,3%]); Q2, 89,1% по сравнению с 73,0% (16,0% [6,0%-26,0%]); Q3, 80,3% по сравнению с 71,0% (9,3% [-1,9%-20,6%]); Q4, 82,1% по сравнению с 61,3% (20,9% [9,4%-32,3%]); по категориям ИМТ: норма, 88,1% по сравнению с 75,2% (12,8% [2,2%-23,5%]); избыточная масса тела, 84,1% по сравнению с 73,4% (10,6% [1,6%-19,7%]); ожирение, 82,5% по сравнению с 65,3% (17,2% [8,8%-25,6%]) (процентная разница [95% ДИ]). Эти результаты согласуются с основным конечным показателем PASI 90 на неделе 48 во всей исследуемой популяции (гуселькумаб, 84,5% по сравнению с 70,0% у секукинумаба [14,2% (9,2%-19,2%)]). Аналогичные результаты наблюдали во всех квартилях массы тела и категориях ИМТ для ответов PASI100, IGA0 и IGA0/1, причем все численные различия между лечениями были в пользу гуселькумаба. В заключение можно отметить, что по квартилям исходных значений массы тела и категориям ИМТ доля ответов с эффективным исходом на неделе 48 была численно устойчиво выше в группе гуселькумаба по сравнению с секукинумабом при лечении псориаза средней или тяжелой степени.

Анализ по площадям поверхности тела.

Как показано в табл. 17, по компонентам PASI - площадям поверхности тела, включая голову и шею, туловище, а также верхние и нижние конечности, гуселькумаб продемонстрировал более высокие численные уровни эффективности по сравнению с секукинумабом до недели 48 при лечении псориаза средней и тяжелой степени. Также оценивали улучшение по компонентам PASI - площадям поверхности тела, включая голову и шею, туловище, а также верхние и нижние конечности. Пропуск данных считали отсутствием ответа.

На неделе 48 численно большие доли пациентов достигали улучшения (улучшение на 100% и улучшение на $\geq 90\%$) при использовании гуселькумаба по сравнению с использованием секукинумаба в плане компонентов PASI для головы и шеи, туловища, а также верхних и нижних конечностей (табл. 17).

Анализ географических областей происхождения пациентов.

Пациентов из Северной Америки (США, Канада; n=391), Восточной Европы (Чешская Республика, Венгрия, Польша; n=338), Западной Европы (Франция, Германия, Испания; n=248) и Австралии (n=71) в группы, получавшие гуселькумаб в дозе 100 мг подкожно (п/к) на неделе 0, 4, 12, затем каждые 8 недель (n=534), или секукинумаба в дозе 300 мг на неделе 0, 1, 2, 3, 4, затем каждые 4 недели (n=514), в обоих случаях до недели 44. Основным конечным показателем была доля пациентов, достигших ответа PASI 90 на неделе 48. Пропуск данных считали отсутствием ответа.

Как показано в табл. 18, независимо от географического региона доля ответов PASI 90 при лечении гуселькумабом на неделе 48 была выше по сравнению с секукинумабом при лечении псориаза средней или тяжелой степени. Анализы подгрупп по географическому региону показали более высокую долю ответов PASI 90 у пациентов, получавших лечение гуселькумабом, по сравнению с пациентами, получавшими лечение секукинумабом, во всех регионах: Северная Америка (гуселькумаб 78,9% в сравнении с секукинумабом 60,4%); Восточная Европа (гуселькумаб 90,6% в сравнении с секукинумабом 76,0%); Западная Европа (гуселькумаб 82,9% в сравнении с секукинумабом 74,8%); и Австралия (гуселькумаб 91,4% в сравнении с секукинумабом 77,8%) (таблица 18).

Пример 2. Оценка влияния лечения антителами к ИЛ-23 и антителами к ИЛ-17А на популяции иммунных клеток в коже и на уровне ИЛ-17F и ИЛ-22 в сыворотке.

Образцы биопсии кожи получали на неделях 0, 4 и 24. Профили экспрессии генов кожи получали для цельного биоптата посредством секвенирования РНК (RNAseq). Состав Т-клеток определяли посредством иммунофенотипирования клеточных суспензий из диссоциированных биоптатов с использованием

проточной цитометрии в сочетании с несмещенным кластерным анализом. Сыворотку собирали на нед. 0, 4, 24 и 48 и анализировали с помощью сверхчувствительных иммунологических анализов на уровни ИЛ-17а, ИЛ-17f, ИЛ-22, ИЛ-23 и бета-дефензина-2 (BD-2). Кроме того, в пораженных участках кожи измеряли количества Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺.

Результаты.

Сывороточные концентрации ИЛ-17а, ИЛ-17F и ИЛ-22 снижались на неделях 4, 24 и 48 после лечения гуселькумабом. Напротив, лечение секукинумабом снижало уровни ИЛ-17F менее эффективно, чем гуселькумаб ($p < 0,0001$, все сроки), и не оказывало влияния на уровни ИЛ-22 (уровни свободных ИЛ-17А в когорте SEC невозможно было измерить используемым анализом). Соответственно, на 4, 24 и 48 неделях наблюдалось большее снижение концентрации в сыворотке ИЛ-17F и ИЛ-22 при введении гуселькумаба по сравнению с введением секукинумаба.

Снижение уровней BD-2, биомаркера, в высокой степени коррелирующего с воспалением кожи, было более сильным в случае применения зсекукинумаба по сравнению с применением гуселькумаба на неделе 4 ($p < 0,0001$) и было таким же на неделе 24; однако уровень BD-2 увеличивался в группе секукинумаба, но оставался сниженным в группе гуселькумаба на неделе 48 ($p < 0,05$), так что при использовании гуселькумаба происходило более сильное снижение уровня BD-2 по сравнению с секукинумабом на неделе 48. Нормализация транскрипционных изменений в коже была более выраженной в группе, получавшей секукинумаб, по сравнению с группой, получавшей гуселькумаб, на неделе 4, но эквивалентной на неделе 24. Нормализация в коже увеличенной экспрессии генов ИЛ-17А, ИЛ-22 и ИЛ-23 была сопоставимой при обоих видах лечения на неделях 4 и 24, тогда как экспрессия ИЛ-23R значительно снижалась при применении гуселькумаба в виде монотерапии ($p < 0,01$). На 24 неделе лечения число Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ в пораженных участках кожи уменьшалось в обеих группах. Однако по сравнению с TRM CD8⁺ (CD3⁺, CD8⁺, CD103⁺ и/или CD49a⁺) снижалась относительно исходного уровня при применении гуселькумаба ($p = 0,036$), но не снижалась при применении секукинумаба. Уменьшение количества TRM ИЛ-17А+/CD8⁺ в поврежденной коже при разных видах лечения не различалось. Напротив, распространенность регуляторных Т-клеток (Treg) (FoxP3⁺, CD25⁺, ИЛ-17А-) была выше в группе гуселькумаба на неделе 24 ($p = 0,042$).

Было показано, что гены, входящие в состав транскриптома псориаза, в том числе ген ИЛ-23R, лучше нормализовать по GUS, чем по SEC.

Повышенная экспрессия в поврежденной псориазом коже группы генов, связанных с ассоциированными со слизистой инвариантными Т-клетками (MAIT) (включая ИЛ-23R), на неделе 24 была лучше нормализована по данным GUS, чем по данным SEC.

На неделе 24 распространенность клеток памяти (TRM) CD8⁺ (CD3⁺, CD8⁺, CD103⁺ и/или CD49a⁺), резистентных к тканям, снижалась относительно исходного уровня в пораженном месте при лечении GUS ($p < 0,05$), но не снижалась при лечении SEC. Распространенность регуляторных Т-клеток (Treg) (CD3⁺, FoxP3⁺, CD25⁺, ИЛ-17А-) была выше в группе GUS, чем в группе SEC, на 24-й неделе ($p < 0,05$).

Анализ антигенпредставляющих клеток (APC) ИЛ-23+ показал, что дендритные клетки (DC) CD14+CD64+ отвечали за большую часть экспрессии ИЛ-23 в пораженной псориазом коже. Экспансия Т-клеток CD4 ассоциировалась с относительным увеличением клеток не-TRM (CD103-CD49a). Экспансия Т-клеток CD8 ассоциировалась с относительным повышением распространенности TRM (CD103+и/или CD49a+). Значительное увеличение количества TRM- и не-TRM- клеток CD8 и не-TRM- клеток CD4 при псориазе. Кожные не-TRM- клетки CD4⁺ и TRM-клетки CD8⁺ вносят основной вклад в продукцию ИЛ-17А при псориазе (на исходном уровне). Распространенность популяции Treg среди Т-клеток значительно повышена в пораженных псориазом участках. Было выявлено 2 различных кластера Treg: один ИЛ-17А+и один ИЛ-17А-N. Повышенная частота экспрессии ИЛ-17А в субпопуляциях Т-клеток в пораженной и не пораженной коже. Т-клетки CD4⁺, продуцирующие ИЛ-17А, представляли собой главным образом не-TRM Т-клетки CD8⁺, продуцирующие ИЛ-17А, представляющие собой главным образом TRM. Treg вносят вклад в низкий уровень экспрессии ИЛ-17А в пораженной псориазом коже. Более значимое снижение распространенности TRM среди Т-клеток CD8⁺ в ответ на введение гуселькумаба по сравнению с секукинумабом в когорте на 24 неделе. Отличий по распространенности TRM среди субпопуляции Т-клеток CD4⁺ в ответ на введение гуселькумаба по сравнению с секукинумабом на 24-й неделе не обнаружено. Различия в субпопуляциях не-TRM CD4⁺ или не-TRM CD8⁺ Т-клеток между группами лечения гуселькумабом или секукинумабом на 24 неделе. Уровень ИЛ-17а существенно снижался в группе гуселькумаба (измерение в когорте SEC осложнялось неспособностью анализа дифференцировать в группе SEC связанный ИЛ-17А и свободный ИЛ-17А, что приводило к увеличению уровня ИЛ-17А). Повышенная частота экспрессии ИЛ-17А в клетках TRM CD8 в пораженной коже на исходном уровне, по-видимому, связана с отсутствием достижения PASI>90 на неделе 48 (независимо от группы лечения). На исходном уровне в неповрежденной коже сходного характера не наблюдали.

На фиг. 2 показан план исследования ECIPISE до 48-й недели и образцы, взятые для дополнительных исследований биомаркеров. Образцы крови для дополнительного исследования сывороточных белковых биомаркеров брали у всех участников исследования на 0, 4, 24 и 48 неделях. Образцы кожи, вклю-

чая пару из непораженного участка кожи и пораженного участка кожи на неделе 0, а также пораженных участков кожи на неделях 4 и 24, собирали у подгруппы субъектов (19 получавших GUS и 16 получавших SEC) для дополнительного исследования транскриптомных биомаркеров кожи. Отдельно, образцы кожи, включая пару из непораженного участка кожи и пораженного участка кожи на неделе 0, а также пораженных участков кожи на неделях 4 и 24, собирали у другой подгруппы субъектов (11 получавших GUS и 9 получавших SEC) для дополнительного иммунофенотипирования иммунных клеток.

Как показано на фиг. 3, повышенные уровни ИЛ-17F в сыворотке крови пациентов с псориазом снижались при обоих видах лечения, причем более быстрое и большее снижение вызывал гуселькумаб. По сравнению со здоровым контролем (n=25) у пациентов с псориазом наблюдались повышенные уровни ИЛ-22 в сыворотке крови (n=200), и они были повышены в 5,2 раза, $p < 0,0001$. Снижение повышенного уровня ИЛ-17F в сыворотке крови было сильнее в образцах группы гуселькумаба (n=100), по сравнению с образцами группы секукинумаба (n=100) при всех визитах после 4 недели: в 2,26 раза по сравнению с 1,12 раза, $p < 0,0001$ на неделе 4; в 5,32 раза по сравнению с 2,31 раз, $p < 0,0001$ на неделе 24; и в 5,28 раза по сравнению с 2,33 раз, $p < 0,0001$ на неделе 48; ИЛ-17F в сыворотке крови пациентов, получавших гуселькумаб, нормализовали до уровня здоровых контрольных испытуемых на 24-й и 48-й неделях. Среднеквадратичные средние значения: среднеквадратичные средние значения; ДИ: = доверительный интервал. Среднеквадратичные средние значения и 95% ДИ рассчитывали на основании логарифмически преобразованной концентрации с применением модели со смешанными эффектами с повторными измерениями, в которой лечение (гуселькумаб и секукинумаб) и визиты (недели 0, 4, 24 и 48) представляют собой фиксированные эффекты, а субъект представляет собой случайный эффект.

Как показано на фиг. 4, повышенные уровни ИЛ-22 в сыворотке крови пациентов с псориазом снижались при обоих видах лечения, причем более быстрое и большее снижение вызывал гуселькумаб. По сравнению со здоровым контролем (n=25) у пациентов с псориазом наблюдались повышенные уровни ИЛ-17F в сыворотке крови (n=200), и они были повышены в 6,0 раза, $p < 0,0001$. Снижение уровня ИЛ-22 в сыворотке крови было выше при введении гуселькумаба (n=100) по сравнению с введением секукинумаба (n=100) при всех посещениях после 4 недели: в 1,74 раз против 1,28 раз, $p = 0,057$ на неделе 4; в 2,79 раза по сравнению с 1,25 раз, $p < 0,0001$ на неделе 24; в 2,85 раза по сравнению с 1,24 раза, $p < 0,0001$ на неделе 48.

Среднеквадратичные средние значения: среднеквадратичные средние значения; ДИ: = доверительный интервал. Среднеквадратичные средние значения и 95% ДИ рассчитывали на основании логарифмически преобразованной концентрации с применением модели со смешанными эффектами с повторными измерениями, в которой лечение (гуселькумаб и секукинумаб) и визиты (недели 0, 4, 24 и 48) представляют собой фиксированные эффекты, а субъект представляет собой случайный эффект.

Как показано на фиг. 5, повышенные уровни бета-дефензина-2 (BD-2) в сыворотке крови при псориазе снижались при обоих видах лечения, при этом более быстрое уменьшение было отмечено при использовании секукинумаба, но с более устойчивым уменьшением при использовании гуселькумаба. По сравнению со здоровым контролем (n=25) у пациентов с псориазом наблюдались повышенные уровни BD-2 в сыворотке крови (n=200), которые были повышены в >32 раза, $p < 0,0001$. Снижение BD-2 в сыворотке крови было более выраженным при использовании секукинумаба (n=100), чем гуселькумаба (n=100) (в 13,1 раз против 5,0 раз, $p < 0,0001$) на 4-й неделе и было эквивалентным (в 18,4 раз по сравнению с 17,3 раз, $p = 0,99$) на 24 неделе, но соотношение было обратным (в 18,9 раз при введении гуселькумаба по сравнению с 13,7 раз при введении секукинумаба, $p < 0,05$) на 48 неделе.

Среднеквадратичные средние значения: среднеквадратичные средние значения; ДИ: = доверительный интервал. Среднеквадратичные средние значения и 95% ДИ рассчитывали на основании логарифмически преобразованной концентрации с применением модели со смешанными эффектами с повторными измерениями, в которой лечение (гуселькумаб и секукинумаб) и визиты (недели 0, 4, 24 и 48) представляют собой фиксированные эффекты, а субъект представляет собой случайный эффект.

Как показано на фиг. 6, подгруппа индуцированных генов в пораженной псориазом коже лучше нормализовалась на неделе 24 при использовании гуселькумаба, чем секукинумаба. Количественное значение экспрессии генов в индивидуальных образцах биопсии кожи вычисляли как логарифмически преобразованное число транскриптов на миллион (TPM) по RNA-Seq. Дифференциальную экспрессию генов между поврежденной кожей (LS) и неповрежденной кожей (NL) в исходном состоянии вычисляли как логарифмически преобразованные соотношения на основе парного t-критерия у 35 пациентов с псориазом. 1655 генов имели повышенную экспрессию в LS с кратностью изменения $>1,5$ и ожидаемой долей ложных отклонений (FDR) $< 0,05$. Дифференциальную экспрессию генов в LS в ответ на лечение на неделе 4 и 24 рассчитывали как \log_2 -преобразованное соотношение с использованием модели со смешанными эффектами с повторными измерениями, где лечение (гуселькумаб и секукинумаб) и визиты (недели 4 и 24) представляют собой фиксированные эффекты, субъект представляет собой случайный эффект, а дифференциальная экспрессия генов в исходном состоянии (между поврежденной кожей и неповрежденной кожей) представляет собой ковариату. Для данного гена процентное улучшение в ответ на лечение при данном визите рассчитывали как отрицательное отношение \log_2 -преобразованного отношения для ответа в LS к \log_2 -преобразованному отношению разности между LS и NL на исходном уровне.

Среди 1655 генов, для которых наблюдалась повышенная экспрессия в LS в исходном состоянии, 328 (19,8%) имели более сильное улучшение в ответ на гуселькумаб, чем на секукинумаб на 24 неделе, что определялось как >50% улучшение в ответ на гуселькумаб и >25% различие в улучшении между гуселькумабом и секукинумабом. Светло-серые линии представляют индивидуальные гены, а толстая черная линия представляет собой средний% улучшения среди 328 генов в ответ на гуселькумаб (126%) по сравнению с секукинумабом (76%). GUS: гуселькумаб, SEC: секукинумаб.

Как показано на фиг. 7, в пораженной псориазом коже повышенная экспрессия группы генов, связанных с ассоциированными со слизистой инвариантными Т-клетками (MAIT), на 24-й неделе лучше нормализовалась под действием гуселькумаба по сравнению с секукинумабом. Светло-серыми линиями обозначены отдельные гены. GUS: гуселькумаб, SEC: секукинумаб.

Псориаз представляет собой заболевание, зависимое от Т-клеток, при котором находящиеся в коже Т-клетки, продуцирующие множество воспалительных цитокинов, как считают, играют важную роль в регуляции воспалительного иммунного ответа, который приводит к активации и пролиферации кератиноцитов и в итоге к гиперкератозу, эритеме и шелушению, которые являются отличительными признаками воспаления кожи при псориазе. Считается, что воспалительные Т-клетки кожи и других тканей экспрессируют рецептор ИЛ-23R и зависят в плане иммунопатогенности от ИЛ-23. Для лучшего понимания механизма действия гуселькумаба авторы изобретения стремились охарактеризовать Т-клетки кожи при псориазе посредством иммунофенотипирования клеточных суспензий из диссоциированных биоптатов способом проточной цитометрии. При использовании этого подхода было показано, что распространенность находящихся в коже Т-клеток памяти (TRM) типа CD8⁺ в поврежденной коже на 24-й неделе снижалась по сравнению с исходными уровнями в группе GUS (p=0,036), но не снижалась в группе секукинумаба. Это приводит к повышенной распространенности TRM CD8 в группе секукинумаба по сравнению с группой гуселькумаба на 24-й неделе (p=0,0048).

Таблица 20

Сводные данные по Р-значениям. Частота встречаемости TRM CD8 среди Т-клеток CD3

Лечение	Неделя	Р-значение
Гуселькумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 0-L	0,021683
Гуселькумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 4	0,028696
Гуселькумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 24	0,83748
Гуселькумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 4	0,909182
Гуселькумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 24	0,035655
Гуселькумаб	Неделя 4 по сравнению с неделей 24	0,046409
Секукинумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 0-L	0,800505
Секукинумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 4	0,18244
Секукинумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 24	0,300364
Секукинумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 4	0,278196
Секукинумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 24	0,432394
Секукинумаб	Неделя 4 по сравнению с неделей 24	0,762684
Лечение	Неделя	Р-значение
Гуселькумаб по сравнению с секукинумабом	0-NL	0,048327
Гуселькумаб по сравнению с секукинумабом	0-L	0,961635
Гуселькумаб по сравнению с секукинумабом	4	0,196808
Гуселькумаб по сравнению с секукинумабом	24	0,004842

Как показано на фиг. 8, распространенность TRM CD8 в пораженной псориазом коже снижалась под действием гуселькумаба, но не снижалась под действием секукинумаба на 24-й неделе. Определение характеристик Т-клеток пораженной псориазом кожи проводили посредством иммунофенотипирования клеточной суспензии, полученной из диссоциированного биоптата. По сравнению с исходным уровнем пораженной кожи распространенность TRM CD8 (CD3⁺, CD8⁺, CD103⁺ и/или CD49a⁺) на 24-й неделе снижалась в группе гуселькумаба (n=11, p<0,05), но не снижалась в группе секукинумаба (n=9). Стати-

стический анализ проводили с помощью программного обеспечения SAS 9.4 с использованием длительной непрерывной модели регрессии, где ответом считали отличие от поражения на исходном уровне, прогнозирующим фактором - поражение на исходном уровне, способ лечения и неделю - факторами, определяющими взаимодействие между способом лечения и неделей, а AR1 рассматривали в качестве ковариаты. Данные наносили на график как изменение относительно исходного уровня поражения с использованием метода наименьших квадратов и 95% доверительного интервала.

Также было отмечено, что ИЛ-23 оказывает антагонистическое действие на функцию регуляторных Т-клеток (Treg). Сообщалось, что уровень Treg в крови и коже при псориазе повышен, но их функциональность нарушена. Для лучшего понимания механизма действия гуселькумаба авторы изобретения стремились охарактеризовать Т-клетки кожи при псориазе посредством иммунофенотипирования клеточных суспензий из диссоциированных биоптатов способом проточной цитометрии. Используя этот новый подход, авторы изобретения показали, что распространенность Treg (CD3+, FoxP3+, CD25+) в группе GUS на 24 неделе сохранялась относительно исходного уровня. Для сравнения в группе, получавшей секукинумаб, уровни Treg на 24-й неделе были снижены по сравнению с исходным уровнем ($p=0,00013$). Таким образом, GUS был способен поддерживать относительную распространенность Treg в течение курса лечения.

Таблица 21
Сводные данные по Р-значениям. Частота встречаемости Treg среди Т-клеток CD3

Обработка	Неделя	Р-значение
Гуселькумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 0-L	0,00704
Гуселькумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 4	0,055978
Гуселькумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 24	0,065898
Гуселькумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 4	0,408284
Гуселькумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 24	0,36752
Гуселькумаб	Неделя 4 по сравнению с неделей 24	0,94038
Секукинумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 0-L	8,3E-06
Секукинумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 4	0,029787
Секукинумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 24	0,457042
Секукинумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 4	0,011765
Секукинумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 24	0,000126
Секукинумаб	Неделя 4 по сравнению с неделей 24	0,146146
Обработка	Неделя	Р-значение
Гуселькумаб в сравнении с секукинумабом	0-NL	0,346175
Гуселькумаб в сравнении с секукинумабом	0-L	0,161581
Гуселькумаб в сравнении с секукинумабом	4	0,636662
Гуселькумаб в сравнении с секукинумабом	24	0,059004

Как показано на фиг. 9, распространенность регуляторных Т-клеток (Treg) на 24-й неделе была снижена в группе секукинумаба, но не снижена в группе гуселькумаба. Определение характеристик Т-клеток в пораженной псориазом коже способом иммунофенотипирования клеток кожи показало, что на 24-й неделе распространенность Treg в популяции в группе гуселькумаба ($n=11$) сохранялась на исходном уровне, а в группе секукинумаба была снижена ($n=9$, $p<0,001$). Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SAS 9.4 с использованием длительной непрерывной модели регрессии, где ответом считали отличие от поражения на исходном уровне, прогнозирующим фактором - поражение на исходном уровне, способ лечения и неделю - факторами, определяющими взаимодействие между способом лечения и неделей, а AR1 рассматривали в качестве ковариаты. Данные наносили на график как изменение относительно исходного уровня поражения с использованием метода наименьших

квадратов и 95% доверительного интервала.

Для лучшего понимания механизма действия гуселькумаба (GUS) (торговая марка TREMFYA) авторы изобретения стремились охарактеризовать Т-клетки кожи при псориазе посредством иммунофенотипирования клеточных суспензий из диссоциированных биоптатов способом проточной цитометрии. При использовании этого подхода было показано, что на 24-й неделе отношение популяции Treg к популяции резидентных тканевых Т-клеток памяти (TRM) CD8+ в пораженной псориазом коже было выше в группе гуселькумаба по сравнению с группой, получавшей блокирующее mAb к ИЛ-17А, т.е. секукинумаб (COSENTYX) ($p=0,006$).

Таблица 22
Сводные данные по Р-значениям. Отношение Treg к TRM CD8

Обработка	Неделя	Р-значение
Гуселькумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 0-L	0,617381
Гуселькумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 4	0,770112
Гуселькумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 24	0,085235
Гуселькумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 4	0,835498
Гуселькумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 24	0,217772
Гуселькумаб	Неделя 4 по сравнению с неделей 24	0,150912
Секукинумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 0-L	0,061484
Секукинумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 4	0,594812
Секукинумаб	Неделя 0-NL по сравнению с неделей 24	0,993097
Секукинумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 4	0,176379
Секукинумаб	Неделя 0-L по сравнению с неделей 24	0,060335
Секукинумаб	Неделя 4 по сравнению с неделей 24	0,588851
Обработка	Неделя	Р-значение
Гуселькумаб в сравнении с секукинумабом	0-NL	0,247194
Гуселькумаб в сравнении с секукинумабом	0-L	0,729469
Гуселькумаб в сравнении с секукинумабом	4	0,379056
Гуселькумаб в сравнении с секукинумабом	24	0,006053

Как показано на фиг. 10, на 24-й неделе наблюдается повышенная относительная распространенность регуляторных Т-клеток (Treg) по отношению к резидентным тканевым Т-клеткам памяти (TRM) CD8+ в группе гуселькумаба по сравнению с группой секукинумаба. Определение характеристик Т-клеток способом иммунофенотипирования клеток кожи показало, что на 24-й неделе отношение популяции Treg к популяции TRM CD8 было выше в группе гуселькумаба ($n=11$), чем в группе секукинумаба ($n=9$, $p<0,01$). Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SAS 9.4 с использованием длительной непрерывной модели регрессии, где ответом считали отличие от поражения на исходном уровне, прогнозирующим фактором - поражение на исходном уровне, способ лечения и неделю - факторами, определяющими взаимодействие между способом лечения и неделей, а AR1 рассматривали в качестве ковариаты. Данные наносили на график как изменение относительно исходного уровня поражения с использованием метода наименьших квадратов и 95% доверительного интервала.

Приложение.

Приложение 1. Сводная информация о демографических и исходных характеристиках. Популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг	Итого
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514	1048
Возраст, лет			
N	534	514	1048
Среднее (Станд. откл.)	46,3 (13,67)	45,3 (13,57)	45,8 (13,63)
Медианное значение	47,0	44,0	46,0
Диапазон	(18; 87)	(18; 76)	(18; 87)
Интервал IQ	(37,0; 56,0)	(35,0; 55,0)	(36,0; 55,0)
< 45 лет	226 (42,3%)	262 (51,0%)	488 (46,6%)
≥ 45 и < 65 лет	254 (47,6%)	207 (40,3%)	461 (44,0%)
≥ 65 лет	54 (10,1%)	45 (8,8%)	99 (9,4%)
Пол			
N	534	514	1048
Женщины	169 (31,6%)	172 (33,5%)	341 (32,5%)
Мужчины	365 (68,4%)	342 (66,5%)	707 (67,5%)
Раса			
N	534	514	1048
Американские индейцы или аборигены Аляски	2 (0,4%)	2 (0,4%)	4 (0,4%)
Азиаты	18 (3,4%)	12 (2,3%)	30 (2,9%)
Черные или афроамериканцы	5 (0,9%)	11 (2,1%)	16 (1,5%)
Аборигены Гавайских островов или других тихоокеанских островов	0	3 (0,6%)	3 (0,3%)
Европеонды	499 (93,4%)	480 (93,4%)	979 (93,4%)
Другие	6 (1,1%)	6 (1,2%)	12 (1,1%)
Комбинированная	4 (0,7%)	0	4 (0,4%)
Этническая принадлежность			
N	534	514	1048
Испанцы или латиноамериканцы	27 (5,1%)	36 (7,0%)	63 (6,0%)
Не испанцы или латиноамериканцы	502 (94,0%)	472 (91,8%)	974 (92,9%)
Не сообщено	5 (0,9%)	4 (0,8%)	9 (0,9%)
Неизвестно	0	2 (0,4%)	2 (0,2%)
Масса тела, кг			
N	534	512	1046
Среднее (Станд. откл.)	89,31 (22,953)	89,13 (20,212)	89,23 (21,645)
Медианное значение	87,60	87,00	87,00
Диапазон	(42,4; 201,1)	(42,8; 177,6)	(42,4; 201,1)

045873

Интервал IQ	(73,10; 101,30)	(75,00; 100,00)	(74,00; 100,60)
≤ 90 кг	297 (55,6%)	292 (57,0%)	589 (56,3%)
> 90 кг	237 (44,4%)	220 (43,0%)	457 (43,7%)

Рост, см

N	533	511	1044
Среднее (Станд. откл.)	172,9 (10,27)	172,3 (9,63)	172,6 (9,96)
Медианное значение	173,0	172,5	172,8
Диапазон	(149; 198)	(143; 205)	(143; 205)
Интервал IQ	(166,0; 180,0)	(165,1; 179,0)	(165,2; 180,0)

Индекс массы тела (кг/м²)

N	533	511	1044
Среднее (Станд. откл.)	29,8 (7,10)	30,0 (6,33)	29,9 (6,73)
Медианное значение	28,4	29,2	28,8
Диапазон	(16; 70)	(16; 65)	(16; 70)
Интервал IQ	(25,0; 33,4)	(25,5; 33,6)	(25,1; 33,6)
Норма < 25 кг/м ²	134 (25,1%)	109 (21,3%)	243 (23,3%)
Избыточная масса тела ≥ 25 и < 30 кг/м ²	176 (33,0%)	177 (34,6%)	353 (33,8%)
Ожирение ≥ 30 кг/м ²	223 (41,8%)	225 (44,0%)	448 (42,9%)

Обозначения: IQ=межквартильный

[TSIDEM01.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSIDEM01.SAS]

23ОCT2018, 12:56

Приложение 2. Сводные данные о клинических характеристиках заболевания (псориаза) на исходном уровне; популяция полного анализа (исследование CNT01959\PSO3009)

	Гуселькумаб	Секукинумаб	
	100 мг	300 мг	Итого

Популяция анализа: популяция полного анализа			
	534	514	1048
Продолжительность заболевания псориазом (лет)			
N	534	514	1048
Среднее (Станд. откл.)	18,5 (12,16)	18,3 (12,67)	18,4 (12,41)
Медианное значение	17,0	15,7	16,1
Диапазон	(1; 60)	(1; 68)	(1; 68)
Интервал IQ	(9,0; 27,0)	(9,0; 25,0)	(9,0; 26,0)
Продолжительность заболевания псориазом (лет)			
N	534	514	1048
< 15 лет	222 (41,6%)	239 (46,5%)	461 (44,0%)
≥ 15 лет	312 (58,4%)	275 (53,5%)	587 (56,0%)
Возраст на момент постановки диагноза (лет)			
N	534	514	1048
Среднее (Станд. откл.)	27,9 (14,72)	27,1 (15,05)	27,5 (14,88)
Медианное значение	26,0	25,0	25,0
Диапазон	(0; 84)	(0; 76)	(0; 84)
Интервал IQ	(16,0; 38,0)	(16,0; 37,0)	(16,0; 37,0)
Возраст на момент постановки диагноза (лет)			
N	534	514	1048
< 25 лет	253 (47,4%)	255 (49,6%)	508 (48,5%)
≥ 25 лет	281 (52,6%)	259 (50,4%)	540 (51,5%)

Псориазический артрит

N	534	514	1048
Да	97 (18,2%)	79 (15,4%)	176 (16,8%)
Нет	437 (81,8%)	435 (84,6%)	872 (83,2%)

BSA (%)

N	534	514	1048
Среднее (Станд. откл.)	23,7 (12,85)	24,5 (14,59)	24,1 (13,73)
Медианное значение	20,0	20,0	20,0
Диапазон	(10; 86)	(10; 95)	(10; 95)
Интервал IQ	(14,0; 29,0)	(15,0; 30,0)	(15,0; 29,0)

BSA

N	534	514	1048
< 20%	249 (46,6%)	240 (46,7%)	489 (46,7%)
≥ 20%	285 (53,4%)	274 (53,3%)	559 (53,3%)

Балл IGA

N	534	514	1048
Устранение (0)	0	0	0
Сведение к минимуму (1)	0	0	0
Легкое (2)	0	1 (0,2%)	1 (0,1%)
Умеренное (3)	407 (76,2%)	391 (76,1%)	798 (76,1%)
Тяжелое (4)	127 (23,8%)	122 (23,7%)	249 (23,8%)

Балл IGA

N	534	514	1048
< 4	407 (76,2%)	392 (76,3%)	799 (76,2%)
= 4	127 (23,8%)	122 (23,7%)	249 (23,8%)

Балльная оценка PASI (0-72)

045873

N	534	514	1048
Среднее (Станд. откл.)	20,0 (7,38)	20,1 (7,63)	20,0 (7,50)
Медианное значение	18,0	17,8	18,0
Диапазон	(12; 59)	(5; 65)	(5; 65)
Интервал IQ	(15,0; 22,4)	(15,2; 22,2)	(15,1; 22,3)

Балльная оценка PASI

N	534	514	1048
< 20	344 (64,4%)	326 (63,4%)	670 (63,9%)
≥ 20	190 (35,6%)	188 (36,6%)	378 (36,1%)

Обозначения: IQ=межквартильный интервал

[TSIDEM04.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSIDEM04.SAS]

23OCT2018, 12:56

Приложение 3. Сводная информация о ранее используемых лекарственных средствах и видах терапии по категориям лекарственных средств; популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

	Гусельку- Секукину		Итого
	маб 100 мг	-маб 300 мг	
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514	1048
Местные агенты			
N	531	514	1045
Никогда не использовались	22 (4,1%)	34 (6,6%)	56 (5,4%)
Использовались	509 (95,9%)	480 (93,4%)	989 (94,6%)

Фототерапия (PUVA или UVB)

045873

N	534	513	1047
Никогда не использовались	253 (47,4%)	252 (49,1%)	505 (48,2%)
Использовались	281 (52,6%)	261 (50,9%)	542 (51,8%)

Небиологическое системное средство (PUVA, метотрексат, циклоспорин, ацитретин, апремиласт или тофацитиниб)

N	534	514	1048
Никогда не использовались	258 (48,3%)	227 (44,2%)	485 (46,3%)
≥ 1 терапии	276 (51,7%)	287 (55,8%)	563 (53,7%)
≥ 2 терапий	126 (23,6%)	132 (25,7%)	258 (24,6%)
≥ 3 терапий	46 (8,6%)	53 (10,3%)	99 (9,4%)
≥ 4 терапий	10 (1,9%)	4 (0,8%)	14 (1,3%)

Биопрепараты (этанерцепт, инфликсимаб, алефацепт, эфализумаб, устекинумаб, бриакинумаб, иксекизумаб, адалимумаб, бродалумаб, тилдракизумаб или ризанкизумаб)

N	534	514	1048
Никогда не использовались	378 (70,8%)	365 (71,0%)	743 (70,9%)
Использовались	156 (29,2%)	149 (29,0%)	305 (29,1%)

Небиологические системные или биопрепараты

N	534	514	1048
Никогда не использовались	206 (38,6%)	183 (35,6%)	389 (37,1%)
Использовались	328	331	659

(61,4%) (64,4%) (62,9%)

Антительный агент против ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб)

N	534	514	1048
Никогда не использовались	452 (84,6%)	429 (83,5%)	881 (84,1%)
Использовались	82 (15,4%)	85 (16,5%)	167 (15,9%)

Ингибиторы ИЛ-12/23 (устекинумаб, бриакинумаб, тилдракизумаб, ризанкизумаб)

N	534	514	1048
Никогда не использовались	489 (91,6%)	470 (91,4%)	959 (91,5%)
Использовались	45 (8,4%)	44 (8,6%)	89 (8,5%)

Ингибиторы ИЛ-17 (иксекизумаб, бродалумаб)

N	534	514	1048
Никогда не использовались	465 (87,1%)	445 (86,6%)	910 (86,8%)
Постоянно используются	69 (12,9%)	69 (13,4%)	138 (13,2%)

[TSICM01A.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSICM01A.SAS]

23ОCT2018, 12:57

Приложение 4 Ситуация с лечением до 44 недели; популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

Популяция анализа: популяция полного анализа	Гусельку	Секукину	Итого
	маб 100 мг	маб 300 мг	
	534	514	1048

Исследуемое лечение			
прекращено	27 (5,1%)	48 (9,3%)	75 (7,2%)
Причина прекращения			
Неблагоприятное явление	9 (1,7%)	11 (2,1%)	20 (1,9%)
Ухудшение псориаза	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)
Другое неблагоприятное явление	8 (1,5%)	10 (1,9%)	18 (1,7%)
Смерть	0	0	0
Отсутствие эффективности	2 (0,4%)	7 (1,4%)	9 (0,9%)
Невозможность последующего наблюдения	2 (0,4%)	2 (0,4%)	4 (0,4%)
Несоблюдение схемы приема исследуемого препарата	2 (0,4%)	0	2 (0,2%)
Жалобы на качество продукта	0	0	0
Прекращение исследования спонсором	0	0	0
Закрытие спонсором центра проведения исследования	0	0	0
Прекращение участия субъектом	7 (1,3%)	19 (3,7%)	26 (2,5%)
Беременность	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)
Нарушение протокола	2 (0,4%)	6 (1,2%)	8 (0,8%)
Прочее	2 (0,4%)	2 (0,4%)	4 (0,4%)

[TSIDS02.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PRODTSID02.SAS]

23OCT2018, 12:56

Приложение 5. Сводные данные по воздействию исследуемого агента до 44 недели; группа анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100	Секукинумаб 300
	мг	мг

045873

Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511
Общее число полученных инъекций активного препарата		
N	534	511
Среднее (Станд. откл.)	6,8 (0,86)	28,8 (4,18)
Медианное значение	7,0	30,0
Диапазон	(1; 9)	(2; 30)
Общее число полученных инъекций активного препарата		
1	4 (0,7%)	0
2	6 (1,1%)	2 (0,4%)
3	3 (0,6%)	0
4	3 (0,6%)	0
5	7 (1,3%)	0
6	9 (1,7%)	2 (0,4%)
7	499 (93,4%)	0
8	2 (0,4%)	1 (0,2%)
9	1 (0,2%)	0
10	0	4 (0,8%)
11	0	0
12	0	4 (0,8%)
13	0	0
14	0	4 (0,8%)
15	0	0
16	0	5 (1,0%)
17	0	0
18	0	6 (1,2%)

045873

19	0	0
20	0	3 (0,6%)
21	0	0
22	0	3 (0,6%)
23	0	0
24	0	1 (0,2%)
25	0	0
26	0	3 (0,6%)
27	0	0
28	0	26 (5,1%)
29	0	0
30	0	447 (87,5%)

Общая доза исследуемого агента,

мг

N	534	511
Среднее (Станд. откл.)	682,4 (86,14)	4321,5 (627,48)
Медианное значение	700,0	4500,0
Диапазон	(100; 900)	(300; 4500)

[TSIEX01.RTF]

[CNTO1959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSIEX01.SAS]

23OCT2018, 12:58

Эффективность

Приложение 6. Число пациентов с ответом PASI 75 как на неделе 12, так и на неделе 48 (анализ на не меньшую эффективность); популяция полного анализа (исследование CNTO1959PSO3009)

Популяция анализа: популяция	Гуселькумаб 100	Секукинумаб 300 мг
	мг	
полного анализа	534	514

Пациенты с ответом на лечение		
PASI 75	452 (84,6%)	412 (80,2%)
Различия между лечениями (95% ДИ)		4,3%, (-0,2%, 8,9%)
P-значение		< 0,001

Примечание 1. Различия между лечениями рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные значения МН, а 95% ДИ рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные значения МН методом Миеттинена и Нурминена.

Примечание 2. P-значение было основано на 1-стороннем Z-критерии МН, с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные).

[TEFPASI03A.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFPASI03A.SAS]

23ОCT2018, 13:06

Приложение 7. Число пациентов с ответом PASI 75 как на неделе 12, так и на неделе 48 (анализ превосходства); популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514
Пациенты с ответом на лечение		
PASI 75	452 (84,6%)	412 (80,2%)
Различия между лечениями (95% ДИ)		4,3%, (0,1%, 8,5%)
P-значение		0,062

Примечание 1. Различие между леченными и 95% ДИ рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные МН.

Примечание 2. Р-значение было основано на 1-стороннем критерии хи-квадрат СМН со стратификацией по исследовательскому центру (объединенные данные).

[TEFPASI03B.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFPASI03B.SAS]

23ОCT2018, 13:06

Приложение 8. Число пациентов с ответом PASI 90 на неделе 12 (анализ не меньшей эффективности); популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514
Пациенты с ответом на лечение PASI 90	369 (69,1%)	391 (76,1%)
Различие между леченными (95% ДИ)		-7,0%, (-12,2%, -1,7%)
Р-значение		0,127

Примечание 1. Различие между леченными рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные значения МН, а 95% ДИ рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные значения МН методом Миеттинена и Нурминена.

Примечание 2. Р-значение было основано на 1-стороннем Z-критерии МН с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные).

[TEFPASI04A.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFPASI04A.SAS]

23ОCT2018, 13:10

Приложение 9. Число пациентов с ответом PASI 75 на неделе 12 (анализ не меньшей эффективности); популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514

Пациенты с ответом на лечение PASI 75	477 (89,3%)	471 (91,6%)
Различие между лечением (95% ДИ)		-2,3%, (-6,0%, 1,2%)
P-значение		< 0,001

Примечание 1. Различие между лечением рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные значения МН, а 95% ДИ рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные значения МН методом Миеттинена и Нурминена.

Примечание 2. P-значение было основано на 1-стороннем Z-критерии МН с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные).

[TEFPASI05A.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFPASI05A.SAS]

23ОКТ2018, 13:13

Приложение 10. Число пациентов с ответом PASI 100 на неделе 48 (анализ превосходства); популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукикумаб 300 мг
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514
Пациенты с ответом на лечение PASI 100	311 (58,2%)	249 (48,4%)
Различия между лечением (95% ДИ)		9,7%, (4,2%, 15,1%)
P-значение		0,001

Примечание 1. Различие между лечением и 95% ДИ рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные МН.

Примечание 2. P-значение было основано на критерии Хи-квадрат СМН, стратифицированном по исследовательским центрам (объединенные данные).

[TEFPASI06B.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFPASI06B.SAS]

23ОКТ2018, 13:17

11. Число субъектов с оценкой устранения заболевания (0) по IGA на неделе 48 (анализ превосходства); популяция полного анализа (исследование CNTO1959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514
Субъекты с оценкой устранения заболевания (0) IGA	332 (62,2%)	259 (50,4%)
Различие между лечениями (95% ДИ)		11,6%, (6,2%, 17,1%)
P-значение		< 0,001

Примечание 1. Различие между лечениями и 95% ДИ рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные МН.

Примечание 2: P-значение было основано на критерии Хи-квадрат СМН, стратифицированном по исследовательским центрам (объединенные данные).

[TEFIGA01B.RTF]

[CNTO1959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFIGA01B.SAS]

23ОCT2018, 13:20

12. Число субъектов с оценкой устранения заболевания (0) или сведения к минимуму (1) по IGA на неделе 48 (анализ превосходства); популяция полного анализа (исследование CNTO1959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514
Субъекты с оценкой устранения заболевания (0) или сведения к минимуму (1) по IGA	454 (85,0%)	385 (74,9%)
Различие между лечениями (95% ДИ)		9,7%, (5,3%, 14,0%)
P-значение		< 0,001

Примечание 1. Различие между лечениями и 95% ДИ рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные МН.

Примечание 2. Р-значение было основано на критерии Хи-квадрат СМН, стратифицированном по исследовательским центрам (объединенные данные).

[TEFIGA02B.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFIGA02B.SAS]

23OCT2018, 13:24

Приложение 13. Число субъектов, достигших ответа PASI 90 при всех 7 визитах с недели 24 до недели 48 (анализ превосходства); популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

		Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция	анализа: популяция полного анализа	534	514
Пациенты с ответом на лечение PASI 90		379 (71,0%)	316 (61,5%)
Различие между лечениями (95% ДИ)			9,8%, (4,6%, 14,9%)
Р-значение			< 0,001

Примечание 1. Различие между лечениями и 95% ДИ рассчитывали с поправкой на исследовательский центр (объединенные данные), используя взвешенные МН.

Примечание 2. Р-значение было основано на критерии Хи-квадрат СМН, стратифицированном по исследовательским центрам (объединенные данные).

[TEFPASI10B.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFPASI10B.SAS]

23OCT2018, 13:28

Приложение 14. Сводные данные по ответам PASI вплоть до недели 56, по визитам; популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

		Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция	анализа: популяция полного анализа	534	514

Неделя 1

045873

N	534	514
100%-е улучшение	0	0
Улучшение \geq 90%	0	0
Улучшение \geq 75%	11 (2,1%)	9 (1,8%)
Улучшение \geq 50%	57 (10,7%)	66 (12,8%)

Неделя 2

N	534	514
100%-е улучшение	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Улучшение \geq 90%	6 (1,1%)	14 (2,7%)
Улучшение \geq 75%	34 (6,4%)	59 (11,5%)
Улучшение \geq 50%	165 (30,9%)	216 (42,0%)

Неделя 3

N	534	514
100%-е улучшение	9 (1,7%)	8 (1,6%)
Улучшение \geq 90%	30 (5,6%)	44 (8,6%)
Улучшение \geq 75%	104 (19,5%)	146 (28,4%)
Улучшение \geq 50%	301 (56,4%)	344 (66,9%)

Неделя 4

N	534	514
100%-е улучшение	22 (4,1%)	26 (5,1%)
Улучшение \geq 90%	70 (13,1%)	112 (21,8%)
Улучшение \geq 75%	210 (39,3%)	258 (50,2%)
Улучшение \geq 50%	392 (73,4%)	439 (85,4%)

Неделя 8

N	534	514
100%-е улучшение	107 (20,0%)	140 (27,2%)
Улучшение \geq 90%	260 (48,7%)	319 (62,1%)
Улучшение \geq 75%	408 (76,4%)	443 (86,2%)
Улучшение \geq 50%	509 (95,3%)	498 (96,9%)

Неделя 12

045873

N	534	514
100%-е улучшение	202 (37,8%)	216 (42,0%)
Улучшение \geq 90%	369 (69,1%)	391 (76,1%)
Улучшение \geq 75%	477 (89,3%)	471 (91,6%)
Улучшение \geq 50%	517 (96,8%)	494 (96,1%)

Неделя 16

N	534	514
100%-е улучшение	255 (47,8%)	237 (46,1%)
Улучшение \geq 90%	419 (78,5%)	409 (79,6%)
Улучшение \geq 75%	495 (92,7%)	477 (92,8%)
Улучшение \geq 50%	521 (97,6%)	495 (96,3%)

Неделя 20

N	534	514
100%-е улучшение	274 (51,3%)	250 (48,6%)
Улучшение \geq 90%	428 (80,1%)	417 (81,1%)
Улучшение \geq 75%	500 (93,6%)	475 (92,4%)
Улучшение \geq 50%	521 (97,6%)	489 (95,1%)

Неделя 24

N	534	514
100%-е улучшение	292 (54,7%)	259 (50,4%)
Улучшение \geq 90%	444 (83,1%)	402 (78,2%)
Улучшение \geq 75%	503 (94,2%)	464 (90,3%)
Улучшение \geq 50%	522 (97,8%)	478 (93,0%)

Неделя 28

N	534	514
100%-е улучшение	305 (57,1%)	262 (51,0%)
Улучшение \geq 90%	456 (85,4%)	397 (77,2%)
Улучшение \geq 75%	502 (94,0%)	464 (90,3%)
Улучшение \geq 50%	519 (97,2%)	478 (93,0%)

Неделя 32

045873

N	534	514
100%-е улучшение	307 (57,5%)	258 (50,2%)
Улучшение \geq 90%	453 (84,8%)	398 (77,4%)
Улучшение \geq 75%	502 (94,0%)	459 (89,3%)
Улучшение \geq 50%	518 (97,0%)	478 (93,0%)

Неделя 36

N	534	514
100%-е улучшение	313 (58,6%)	257 (50,0%)
Улучшение \geq 90%	451 (84,5%)	389 (75,7%)
Улучшение \geq 75%	500 (93,6%)	447 (87,0%)
Улучшение \geq 50%	519 (97,2%)	474 (92,2%)

Неделя 40

N	534	514
100%-е улучшение	311 (58,2%)	250 (48,6%)
Улучшение \geq 90%	452 (84,6%)	379 (73,7%)
Улучшение \geq 75%	496 (92,9%)	441 (85,8%)
Улучшение \geq 50%	512 (95,9%)	467 (90,9%)

Неделя 44

N	534	514
100%-е улучшение	313 (58,6%)	254 (49,4%)
Улучшение \geq 90%	449 (84,1%)	373 (72,6%)
Улучшение \geq 75%	493 (92,3%)	438 (85,2%)
Улучшение \geq 50%	503 (94,2%)	470 (91,4%)

Неделя 48

N	534	514
100%-е улучшение	311 (58,2%)	249 (48,4%)
Улучшение \geq 90%	451 (84,5%)	360 (70,0%)
Улучшение \geq 75%	492 (92,1%)	429 (83,5%)
Улучшение \geq 50%	502 (94,0%)	459 (89,3%)

Неделя 56

N	534	514
100%-е улучшение	269 (50,4%)	139 (27,0%)
Улучшение \geq 90%	413 (77,3%)	264 (51,4%)
Улучшение \geq 75%	470 (88,0%)	362 (70,4%)
Улучшение \geq 50%	486 (91,0%)	422 (82,1%)

[TEFPASI13A.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFPASI13A.SAS]

23ОCT2018, 13:29

Приложение 15. Сводные данные пациентов с ответом на лечение по данным IGA до недели 56 по визитам; популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: популяция полного анализа	534	514
Неделя 1		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	0	0
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	18 (3,4%)	13 (2,5%)
Легкая степень или улучшение (\leq 2) согласно IGA	145 (27,2%)	176 (34,2%)
Неделя 2		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	66 (12,4%)	104 (20,2%)
Легкая степень или улучшение (\leq 2) согласно IGA	289 (54,1%)	328 (63,8%)
Неделя 3		
N	534	514

045873

Излечение (0) согласно IGA	14 (2,6%)	17 (3,3%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	145 (27,2%)	205 (39,9%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	402 (75,3%)	424 (82,5%)
Неделя 4		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	36 (6,7%)	50 (9,7%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	236 (44,2%)	305 (59,3%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	457 (85,6%)	474 (92,2%)
Неделя 8		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	156 (29,2%)	184 (35,8%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	409 (76,6%)	429 (83,5%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	514 (96,3%)	495 (96,3%)
Неделя 12		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	247 (46,3%)	258 (50,2%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	457 (85,6%)	444 (86,4%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	517 (96,8%)	490 (95,3%)
Неделя 16		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	296 (55,4%)	275 (53,5%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	463 (86,7%)	445 (86,6%)

045873

Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	517 (96,8%)	487 (94,7%)
Неделя 20		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	304 (56,9%)	277 (53,9%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	469 (87,8%)	440 (85,6%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	509 (95,3%)	479 (93,2%)
Неделя 24		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	326 (61,0%)	288 (56,0%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	473 (88,6%)	425 (82,7%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	514 (96,3%)	471 (91,6%)
Неделя 28		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	332 (62,2%)	289 (56,2%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	469 (87,8%)	426 (82,9%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	510 (95,5%)	467 (90,9%)
Неделя 32		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	337 (63,1%)	280 (54,5%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	473 (88,6%)	419 (81,5%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	510 (95,5%)	465 (90,5%)

Неделя 36		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	324 (60,7%)	276 (53,7%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	462 (86,5%)	409 (79,6%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	510 (95,5%)	457 (88,9%)
Неделя 40		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	337 (63,1%)	269 (52,3%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	461 (86,3%)	401 (78,0%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	500 (93,6%)	452 (87,9%)
Неделя 44		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	332 (62,2%)	267 (51,9%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	459 (86,0%)	393 (76,5%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	493 (92,3%)	450 (87,5%)
Неделя 48		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	332 (62,2%)	259 (50,4%)
Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	454 (85,0%)	385 (74,9%)
Легкая степень или улучшение (≤ 2) согласно IGA	495 (92,7%)	446 (86,8%)
Неделя 56		
N	534	514
Излечение (0) согласно IGA	290 (54,3%)	151 (29,4%)

Излечение (0) или минимальная активность (1) согласно IGA	421 (78,8%)	299 (58,2%)
Легкая степень или улучшение (≤2) согласно IGA	467 (87,5%)	392 (76,3%)

[TEFIGA05A.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TEFIGA05A.SAS]

23ОCT2018, 13:28

Безопасность

16. Число субъектов, со связанными с лечением неблагоприятными явлениями до недели 56 по системно-органным классам и предпочтительным терминам; Группа для анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511
Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	54,90	53,67
Средний уровень воздействия (количество введений)	14,65	14,41
Субъекты с 1 или более НЯ:	416 (77,9%)	417 (81,6%)
Системно-органный класс Предпочтительный термин		
Инфекции и инвазии	310 (58,1%)	324 (63,4%)
Назофарингит	118 (22,1%)	125 (24,5%)
Инфекция верхних дыхательных путей	83 (15,5%)	92 (18,0%)
Фарингит	24 (4,5%)	22 (4,3%)
Грипп	20 (3,7%)	13 (2,5%)

Бронхит	17 (3,2%)	15 (2,9%)
Герпес полости рта	11 (2,1%)	14 (2,7%)
Инфекция мочевыводящих путей	11 (2,1%)	11 (2,2%)
Гастроэнтерит	10 (1,9%)	9 (1,8%)
Синусит	10 (1,9%)	12 (2,3%)
Вирусный гастроэнтерит	9 (1,7%)	8 (1,6%)
Ринит	9 (1,7%)	13 (2,5%)
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	9 (1,7%)	8 (1,6%)
Фолликулит	8 (1,5%)	10 (2,0%)
Тонзиллит	7 (1,3%)	15 (2,9%)
Дермофития стопы	6 (1,1%)	16 (3,1%)
Инфекция желудочно-кишечного тракта	5 (0,9%)	0
Кандидоз полости рта	5 (0,9%)	11 (2,2%)
Абсцесс зуба	5 (0,9%)	3 (0,6%)
Инфекция зуба	5 (0,9%)	2 (0,4%)
Вульвовагинальный кандидоз	5 (0,9%)	13 (2,5%)
Острый синусит	4 (0,7%)	0
Целлюлит	4 (0,7%)	3 (0,6%)
Конъюнктивит	4 (0,7%)	17 (3,3%)
Инфекция дыхательных путей	4 (0,7%)	2 (0,4%)
Разноцветный лишай	4 (0,7%)	5 (1,0%)
Вирусная инфекция желудочно-кишечного тракта	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Периодонтит	3 (0,6%)	5 (1,0%)
Пневмония	3 (0,6%)	6 (1,2%)
Цистит	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Инфекция уха	2 (0,4%)	5 (1,0%)
Хеликобактерный гастрит	2 (0,4%)	0
Ячмень	2 (0,4%)	8 (1,6%)
Ларингит	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Локализованная инфекция	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Отит среднего уха	2 (0,4%)	6 (1,2%)

Инфекция послеоперационной раны	2 (0,4%)	0
Кандидоз кожи	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Паховый дерматомикоз	2 (0,4%)	4 (0,8%)
Раневая инфекция	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Акародерматит	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Анальный абсцесс	1 (0,2%)	0
Инфекция анальной фистулы	1 (0,2%)	0
Аппендицит	1 (0,2%)	0
Инфекционный артрит	1 (0,2%)	0
Бактериальный ринит	1 (0,2%)	0
Бактериальный вульвовагинит	1 (0,2%)	0
Кандидозная инфекция	1 (0,2%)	0
Бактериальный конъюнктивит	1 (0,2%)	0
Инфекционный дерматит	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Гиподермальный дерматит	1 (0,2%)	0
Дивертикулит	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Энтеробиоз	1 (0,2%)	0
Рожистое воспаление	1 (0,2%)	0
Грибковая кожная инфекция	1 (0,2%)	0
Фурункул	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Гангрена	1 (0,2%)	0
Иерсиниозный гастроэнтерит	1 (0,2%)	0
Генитальный герпес	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Гингивит	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Импетиго	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Лабиринтит	1 (0,2%)	0
Мастит	1 (0,2%)	0
Назальный герпес	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Опоясывающий герпес с поражением глаз	1 (0,2%)	0
Паронихия	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Перитонзиллярный абсцесс	1 (0,2%)	0
Пилонидальная киста	1 (0,2%)	0
Пиодермия	1 (0,2%)	0

Сальмонеллез	1 (0,2%)	0
Сепсис	1 (0,2%)	0
Бактериальная инфекция кожи	1 (0,2%)	0
Бактериальная инфекция верхних дыхательных путей	1 (0,2%)	0
Бактериальная инфекция мочевыводящих путей	1 (0,2%)	0
Вирусный фарингит	1 (0,2%)	0
Абсцесс	0	1 (0,2%)
Абсцесс конечности	0	1 (0,2%)
Ангулярный хейлит	0	3 (0,6%)
Целлюлит в месте введения	0	1 (0,2%)
Бактериальный вагиноз	0	1 (0,2%)
Кандидозный баланит	0	2 (0,4%)
Инфекционный волдырь	0	1 (0,2%)
Дерматофития туловища	0	2 (0,4%)
Буллезное импетиго	0	1 (0,2%)
Дерматофитоз	0	1 (0,2%)
Импетигиозная экзема	0	1 (0,2%)
Инфекционная экзема	0	2 (0,4%)
Абсцесс паховой области	0	1 (0,2%)
Хеликобактерная инфекция	0	1 (0,2%)
Простой герпес	0	1 (0,2%)
Опоясывающий герпес	0	4 (0,8%)
Нейробореллиоз	0	1 (0,2%)
Онихомикоз	0	1 (0,2%)
Отит наружного уха	0	3 (0,6%)
Острый отит среднего уха	0	1 (0,2%)
Перианальная стрептококковая инфекция	0	1 (0,2%)
Паратонзиллит	0	1 (0,2%)
Стрептококковый фарингит	0	4 (0,8%)
Фаринготонзиллит	0	1 (0,2%)
Пульпит зуба	0	2 (0,4%)
Пиелонефрит	0	1 (0,2%)

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция	0	1 (0,2%)
Вирусная инфекция дыхательных путей	0	1 (0,2%)
Сиалоаденит	0	1 (0,2%)
Инфекция мягких тканей	0	1 (0,2%)
Стафилококковая инфекция кожи	0	3 (0,6%)
Подкожный абсцесс	0	2 (0,4%)
Трахеобронхит	0	1 (0,2%)
Вагинальная инфекция	0	2 (0,4%)
Вульвовагинальный микоз	0	2 (0,4%)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительнотканной систем	98 (18,4%)	93 (18,2%)
Артралгия	30 (5,6%)	25 (4,9%)
Боль в спине	29 (5,4%)	18 (3,5%)
Миалгия	11 (2,1%)	7 (1,4%)
Мышечно-скелетная боль	7 (1,3%)	7 (1,4%)
Псориатическая артропатия	7 (1,3%)	3 (0,6%)
Остеоартрит	6 (1,1%)	4 (0,8%)
Опухание сустава	5 (0,9%)	3 (0,6%)
Тендонит	5 (0,9%)	2 (0,4%)
Мышечные спазмы	4 (0,7%)	5 (1,0%)
Боль в шее	4 (0,7%)	5 (1,0%)
Суставной выпот	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Боль в конечности	3 (0,6%)	6 (1,2%)
Мышечно-скелетная боль в груди	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Подошвенный фасцит	2 (0,4%)	0
Боль в позвоночнике	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Артрит	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Хондропатия	1 (0,2%)	0
Энтезопатия	1 (0,2%)	0
Экзостоз	1 (0,2%)	0
Фибромиалгия	1 (0,2%)	0
Боли в паху	1 (0,2%)	1 (0,2%)

Дегенерация межпозвонкового диска	1 (0,2%)	0
Скованность сустава	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Напряженность мышц	1 (0,2%)	0
Миофасциальный болевой синдром	1 (0,2%)	0
Синдром поражения вращательной манжеты	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Остеоартрит позвоночника	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Синовиальная киста	1 (0,2%)	0
Синовит	1 (0,2%)	0
Синдром щелкающего пальца	1 (0,2%)	0
Бурсит	0	3 (0,6%)
Реберный хондрит	0	1 (0,2%)
Боль в боку	0	1 (0,2%)
Нарушение межпозвонкового диска	0	3 (0,6%)
Протрузия межпозвонкового диска	0	2 (0,4%)
Костно-мышечная скованность	0	1 (0,2%)
Остеопения	0	1 (0,2%)
Периартрит	0	1 (0,2%)
Сакроилеит	0	1 (0,2%)
Стеноз спинномозгового канала	0	1 (0,2%)
Спондилолистез	0	1 (0,2%)
Синдром височно-нижнечелюстного сустава	0	1 (0,2%)
Стенозирующий тендовагинит	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны нервной системы	79 (14,8%)	71 (13,9%)
Головная боль	49 (9,2%)	48 (9,4%)
Ишиас	8 (1,5%)	6 (1,2%)
Мигрень	6 (1,1%)	4 (0,8%)
Гипестезия	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Парестезия	3 (0,6%)	0
Предобморочное состояние	2 (0,4%)	1 (0,2%)

Афония	1 (0,2%)	0
Ощущение жжения	1 (0,2%)	0
Синдром запястного канала	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Шейно-плечевой синдром	1 (0,2%)	0
Кластерная головная боль	1 (0,2%)	0
Нарушение внимания	1 (0,2%)	0
Постуральное головокружение	1 (0,2%)	0
Дизестезия	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Невралгия тройничного нерва	1 (0,2%)	0
Гиперестезия	1 (0,2%)	0
Ухудшение памяти	1 (0,2%)	0
Сдавление нерва	1 (0,2%)	0
Синдром грушевидной мышцы	1 (0,2%)	0
Инфаркт спинного мозга	1 (0,2%)	0
Спинальная менингеальная киста	1 (0,2%)	0
Обморок	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Головная боль напряжения	1 (0,2%)	0
Тремор	1 (0,2%)	0
Стеноз позвоночной артерии	1 (0,2%)	0
Повреждение белого вещества	1 (0,2%)	0
Церебральная киста	0	1 (0,2%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	1 (0,2%)
Головокружение	0	5 (1,0%)
Дисгевзия	0	1 (0,2%)
Паралич лицевого нерва	0	1 (0,2%)
Дискомфорт в голове	0	1 (0,2%)
Летаргия	0	1 (0,2%)
Невралгия	0	3 (0,6%)
Периферическая невропатия	0	1 (0,2%)
Постгерпетическая невралгия	0	1 (0,2%)
Посттравматическая головная боль	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	78 (14,6%)	77 (15,1%)

Диарея	27 (5,1%)	20 (3,9%)
Боли в верхней части живота	10 (1,9%)	7 (1,4%)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	7 (1,3%)	8 (1,6%)
Боль в области живота	6 (1,1%)	7 (1,4%)
Тошнота	6 (1,1%)	8 (1,6%)
Рвота	6 (1,1%)	2 (0,4%)
Зубная боль	5 (0,9%)	4 (0,8%)
Запор	3 (0,6%)	4 (0,8%)
Энтерит	3 (0,6%)	0
Метеоризм	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Гастрит	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Зубной кариес	2 (0,4%)	0
Частые дефекации	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Пупочная грыжа	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Дискомфорт в области живота	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Вздутие живота	1 (0,2%)	0
Боли в нижней части живота	1 (0,2%)	0
Анальные трещины	1 (0,2%)	0
Анальная фистула	1 (0,2%)	0
Микроскопический колит	1 (0,2%)	0
Дивертикул кишечный	1 (0,2%)	0
Сухость во рту	1 (0,2%)	0
Диспепсия	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Глоссит	1 (0,2%)	0
Гематокезия	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Геморроидальное кровоизлияние	1 (0,2%)	0
Геморрой	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Гиперхлоргидрия	1 (0,2%)	0
Паховая грыжа	1 (0,2%)	0
Синдром раздраженного кишечника	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Полип толстого кишечника	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Лейкоплакия ротовой полости	1 (0,2%)	0
Слизистый стул	1 (0,2%)	0

Отек неба	1 (0,2%)	0
Ректальный полип	1 (0,2%)	0
Грыжа брюшной полости	0	1 (0,2%)
Анальный зуд	0	1 (0,2%)
Афтозная язва	0	8 (1,6%)
Апикальная гранулема	0	1 (0,2%)
Синдром жжения во рту	0	1 (0,2%)
Хронический гастрит	0	1 (0,2%)
Колит	0	1 (0,2%)
Болезнь Крона	0	1 (0,2%)
Дисфагия	0	3 (0,6%)
Пищевое отравление	0	2 (0,4%)
Функциональное нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	0	1 (0,2%)
Кровотечение из десны	0	1 (0,2%)
Атрофия десны	0	1 (0,2%)
Грыжа пищеводного отверстия	0	1 (0,2%)
Воспалительное заболевание кишечника	0	2 (0,4%)
Одинофагия	0	2 (0,4%)
Влияние на зубы	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	76 (14,2%)	92 (18,0%)
Зуд	17 (3,2%)	12 (2,3%)
Акне	4 (0,7%)	3 (0,6%)
Дерматит	4 (0,7%)	7 (1,4%)
Контактный дерматит	4 (0,7%)	8 (1,6%)
Экзема	4 (0,7%)	7 (1,4%)
Псориаз	4 (0,7%)	11 (2,2%)
Поражение кожи	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Крапивница	3 (0,6%)	9 (1,8%)
Актинический кератоз	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Алопеция	2 (0,4%)	4 (0,8%)
Волдырь	2 (0,4%)	0

Хроническая кожная красная волчанка	2 (0,4%)	0
Медикаментозная сыпь	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Сухость кожи	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Астеатозная экзема	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Гиперкератоз	2 (0,4%)	0
Папула	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Реакция фоточувствительности	2 (0,4%)	0
Полиморфный фотодерматоз	2 (0,4%)	0
Генерализованный зуд	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Сыпь	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Отек Квинке	1 (0,2%)	0
Кофейные пятна	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Киста кожи	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Атопический дерматит	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Эритема	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Врастание ногтя	1 (0,2%)	0
Врастание волос	1 (0,2%)	0
Опрелость	1 (0,2%)	8 (1,6%)
Лентиго	1 (0,2%)	0
Милия	1 (0,2%)	0
Потница	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Ночная потливость	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Онихолиз	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Периоральный дерматит	1 (0,2%)	0
Питириаз	1 (0,2%)	0
Розовый питириаз	1 (0,2%)	0
Кореподобная сыпь	1 (0,2%)	0
Сыпь папулезная	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Розацеа	1 (0,2%)	0
Себорейный дерматит	1 (0,2%)	8 (1,6%)
Ощущение жжения кожи	1 (0,2%)	0
Шелушение кожи	1 (0,2%)	0
Язва кожи	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Солнечный дерматит	1 (0,2%)	0

Алопецирующее рубцевание	0	1 (0,2%)
Аллергический дерматит	0	1 (0,2%)
Диффузная алопеция	0	1 (0,2%)
Дигидротическая экзема	0	2 (0,4%)
Монетовидная экзема	0	1 (0,2%)
Веснушки	0	1 (0,2%)
Аномальная скорость роста волос	0	1 (0,2%)
Дерматит рук	0	1 (0,2%)
Гипергидроз	0	1 (0,2%)
Идиопатическая крапивница	0	1 (0,2%)
Приобретенный эксфолиативный кератоз	0	1 (0,2%)
Волосной кератоз	0	1 (0,2%)
Миксоидная киста	0	1 (0,2%)
Нейродерматит	0	3 (0,6%)
Фотодерматоз	0	1 (0,2%)
Зуд аллергический	0	1 (0,2%)
Сыпь макуло-папулезная	0	1 (0,2%)
Трещины кожи	0	3 (0,6%)
Аномальная текстура кожи	0	1 (0,2%)
Застойный дерматит	0	1 (0,2%)
Компрессионная крапивница	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	59 (11,0%)	59 (11,5%)
Кашель	20 (3,7%)	21 (4,1%)
Боль в ротоглотке	12 (2,2%)	11 (2,2%)
Заложенность носа	7 (1,3%)	6 (1,2%)
Ринорея	6 (1,1%)	9 (1,8%)
Ринит аллергический	4 (0,7%)	0
Заложенность пазух	4 (0,7%)	3 (0,6%)
Дисфония	2 (0,4%)	0
Одышка	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Продуктивный кашель	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Астма	1 (0,2%)	3 (0,6%)

Катар	1 (0,2%)	0
Сухое горло	1 (0,2%)	0
Одышка при физической нагрузке	1 (0,2%)	0
Носовое кровотечение	1 (0,2%)	0
Интерстициальное заболевание легких	1 (0,2%)	0
Носовая киста	1 (0,2%)	0
Носовые полипы	1 (0,2%)	0
Дискомфорт в ротоглоточной области	1 (0,2%)	0
Аспирационная пневмония	1 (0,2%)	0
Нарушение со стороны дыхательной системы	1 (0,2%)	0
Чихание	1 (0,2%)	0
Заложенность верхних дыхательных путей	1 (0,2%)	0
Гипертрофия аденоидов	0	1 (0,2%)
Астматический кризис	0	1 (0,2%)
Гиперреактивность бронхов	0	1 (0,2%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	0	1 (0,2%)
Заложенность нижних дыхательных путей	0	1 (0,2%)
Язва носа	0	1 (0,2%)
Легочная эмболия	0	1 (0,2%)
Синдром апноэ во сне	0	1 (0,2%)
Раздражение в горле	0	2 (0,4%)
Общие нарушения и состояния в месте введения препарата	56 (10,5%)	58 (11,4%)
Утомляемость	10 (1,9%)	7 (1,4%)
Эритема в месте инъекции	10 (1,9%)	7 (1,4%)
Гематома в месте инъекции	6 (1,1%)	5 (1,0%)
Боль в месте инъекции	6 (1,1%)	7 (1,4%)
Зуд в месте инъекции	5 (0,9%)	0
Некардиальная боль в груди	5 (0,9%)	6 (1,2%)

Гипертермия	5 (0,9%)	6 (1,2%)
Отек периферический	4 (0,7%)	4 (0,8%)
Гриппоподобное заболевание	3 (0,6%)	5 (1,0%)
Синяк в месте инъекции	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Припухлость в месте инъекции	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Неблагоприятная реакция на лекарственное средство	2 (0,4%)	0
Астения	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Киста	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Уплотнение в месте инъекции	2 (0,4%)	0
Кальциноз	1 (0,2%)	0
Боль в области груди	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Отек лица	1 (0,2%)	0
Общее ухудшение физического состояния	1 (0,2%)	0
Генерализованный отек	1 (0,2%)	0
Грыжевая боль	1 (0,2%)	0
Выпотевание в месте инъекции	1 (0,2%)	0
Кровоизлияние в месте инъекции	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Отек в месте инъекции	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Сыпь в месте инъекции	1 (0,2%)	0
Недомогание	1 (0,2%)	0
Боль	1 (0,2%)	0
Болезненность	1 (0,2%)	0
Ксероз	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Подмышечная боль	0	1 (0,2%)
Дискомфорт в груди	0	1 (0,2%)
Дискомфорт	0	2 (0,4%)
Сниженная переносимость физических нагрузок	0	1 (0,2%)
Ощущение озноба	0	2 (0,4%)
Воспаление в месте инъекции	0	1 (0,2%)
Повреждение, связанное с устройством	0	1 (0,2%)
Узел	0	1 (0,2%)

Припухлость	0	1 (0,2%)
Кровоизлияние в месте прокола сосуда	0	1 (0,2%)
Травмы, отравления и осложнения процедур	56 (10,5%)	54 (10,6%)
Разрыв	7 (1,3%)	6 (1,2%)
Растяжение связок	5 (0,9%)	4 (0,8%)
Боль во время процедуры	4 (0,7%)	1 (0,2%)
Ужаление членистоногим	3 (0,6%)	0
Контузия	3 (0,6%)	8 (1,6%)
Повреждение конечностей	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Укус членистоногого	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Перелом руки	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Смещение сустава	2 (0,4%)	0
Разрыв связки	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Повреждение мениска	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Растяжение мышц	2 (0,4%)	6 (1,2%)
Перелом ребра	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Перелом зуба	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Повреждение зуба	2 (0,4%)	0
Рана	2 (0,4%)	0
Царапина, нанесенная животным	1 (0,2%)	0
Травма артерии	1 (0,2%)	0
Травма грудной клетки	1 (0,2%)	0
Перелом ключицы	1 (0,2%)	0
Сотрясение	1 (0,2%)	0
Черепно-мозговая травма	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Электрический ожог	1 (0,2%)	0
Перелом стопы	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Инородное тело в глазу	1 (0,2%)	0
Повреждение сустава	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Передозировка	1 (0,2%)	0
Процедурная гипертензия	1 (0,2%)	0
Перелом лучевой кости	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Ссадина кожи	1 (0,2%)	5 (1,0%)

Перелом черепа	1 (0,2%)	0
Повреждение позвоночника	1 (0,2%)	0
Термический ожог	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Ядовитый укус	1 (0,2%)	0
Ушиб кости	0	2 (0,4%)
Неудачное восстановление зубов	0	1 (0,2%)
Ссадина уха	0	1 (0,2%)
Эпикондилит	0	3 (0,6%)
Ушиб глаза	0	1 (0,2%)
Перелом шейки бедренной кости	0	1 (0,2%)
Травма неба	0	1 (0,2%)
Постпроцедурная диарея	0	1 (0,2%)
Посттравматический шейный синдром	0	1 (0,2%)
Повреждение мягких тканей	0	2 (0,4%)
Разрыв сухожилия	0	2 (0,4%)
Перелом верхней конечности	0	1 (0,2%)
Перелом запястья	0	1 (0,2%)
Лабораторные исследования	37 (6,9%)	32 (6,3%)
Повышение аланинаминотрансферазы	15 (2,8%)	10 (2,0%)
Повышение аспаратаминотрансферазы	10 (1,9%)	6 (1,2%)
Повышенное артериальное давление	6 (1,1%)	4 (0,8%)
Повышенный билирубин в крови	3 (0,6%)	0
Повышенная глюкоза в крови	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Снижение амплитуды Т-зубца электрокардиограммы	2 (0,4%)	0
Повышенный фекальный кальпротектин	2 (0,4%)	0
Повышенные печеночные ферменты	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Повышенные уровни трансаминаз	2 (0,4%)	2 (0,4%)

Сниженное содержание железа в крови	1 (0,2%)	0
Повышенный уровень С-реактивного белка	1 (0,2%)	0
Инверсия Т-зубца на электрокардиограмме	1 (0,2%)	0
Аномалия реполяризации сердца на электрокардиограмме	1 (0,2%)	0
Повышенные функциональные печеночные пробы	1 (0,2%)	0
Сниженный уровень ферритина в сыворотке	1 (0,2%)	0
Повышенная масса	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови	0	2 (0,4%)
Повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови	0	1 (0,2%)
Повышенный креатинин в крови	0	1 (0,2%)
Повышенное систолическое артериальное давление	0	1 (0,2%)
Повышенные триглицериды в крови	0	1 (0,2%)
Аномалия коронарной артерии на компьютерной томограмме	0	1 (0,2%)
Аномальная фракция выброса	0	1 (0,2%)
Сниженное количество нейтрофилов	0	2 (0,4%)
Скрытая кровь	0	1 (0,2%)
Сниженное количество тромбоцитов	0	1 (0,2%)
Аномалия на УЗИ печени	0	1 (0,2%)
Снижение массы тела	0	2 (0,4%)
Снижение количества лейкоцитов	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кровеносных сосудов	33 (6,2%)	33 (6,5%)

Гипертензия	22 (4,1%)	22 (4,3%)
Гипертонический криз	2 (0,4%)	0
Окклюзионное заболевание периферических артерий	2 (0,4%)	0
Аневризма аорты	1 (0,2%)	0
Артериосклероз	1 (0,2%)	0
Гематома	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Приливы	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Гипотензия	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Варикозное расширение вен	1 (0,2%)	0
Разрыв вены	1 (0,2%)	0
Тромбоз глубоких вен	0	1 (0,2%)
Диастолическая гипертензия	0	1 (0,2%)
Покраснение	0	1 (0,2%)
Лимфатический отек	0	1 (0,2%)
Ортостатическая гипотензия	0	1 (0,2%)
Заболевание периферических сосудов	0	1 (0,2%)
Флебит поверхностных вен	0	1 (0,2%)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	24 (4,5%)	19 (3,7%)
Папиллома кожи	6 (1,1%)	3 (0,6%)
Меланоцитарный невус	5 (0,9%)	4 (0,8%)
Базальноклеточная карцинома	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Плоскоклеточная карцинома кожи	2 (0,4%)	0
Акрохордон	1 (0,2%)	0
Аногенитальные бородавки	1 (0,2%)	0
Болезнь Боуэна	1 (0,2%)	0
Аденома толстой кишки	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Диспластический невус	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Фиброма	1 (0,2%)	0
Инвазивная протоковая карцинома молочной железы	1 (0,2%)	0

Липома	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы	0	1 (0,2%)
Гемангиома	0	1 (0,2%)
Ангиомиолипома почки	0	1 (0,2%)
Грибовидный микоз	0	1 (0,2%)
Немелкоклеточный рак легкого	0	1 (0,2%)
Себорейный кератоз	0	2 (0,4%)
Лейомиома матки	0	2 (0,4%)
Расстройства психики	24 (4,5%)	27 (5,3%)
Тревожность	8 (1,5%)	9 (1,8%)
Депрессия	5 (0,9%)	4 (0,8%)
Бессонница	4 (0,7%)	7 (1,4%)
Суицидальные мысли	3 (0,6%)	3 (0,6%)
Алкоголизм	1 (0,2%)	0
Пограничное расстройство личности	1 (0,2%)	0
Депрессивное настроение	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Реакция в виде тоски	1 (0,2%)	0
Психотические расстройства	1 (0,2%)	0
Беспокойство	1 (0,2%)	0
Расстройство сна	1 (0,2%)	0
Стресс	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Нарушение адаптации с депрессивным настроением	0	1 (0,2%)
Умышленное членовредительство	0	1 (0,2%)
Раздражительность	0	1 (0,2%)
Психическое расстройство	0	1 (0,2%)
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	0	1 (0,2%)
Паническая атака	0	1 (0,2%)
Сезонное аффективное расстройство	0	1 (0,2%)
Попытка самоубийства	0	1 (0,2%)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	22 (4,1%)	16 (3,1%)
Гипергликемия	9 (1,7%)	1 (0,2%)
Гиперлипидемия	3 (0,6%)	0
Аномальная потеря веса	1 (0,2%)	0
Снижение аппетита	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Сахарный диабет	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Подагра	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Гемохроматоз	1 (0,2%)	0
Гиперхолестеринемия	1 (0,2%)	0
Гиперкалиемия	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Гипертриглицеридемия	1 (0,2%)	0
Гиперурикемия	1 (0,2%)	0
Гипокалиемия	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Повышенный аппетит	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Избыточная масса тела	1 (0,2%)	0
Сахарный диабет 2 типа	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Дегидратация	0	1 (0,2%)
Неадекватный контроль сахарного диабета	0	1 (0,2%)
Нарушение толерантности к глюкозе	0	1 (0,2%)
Гипергомоцистеинемия	0	1 (0,2%)
Гипогликемия	0	1 (0,2%)
Гипонатраемия	0	1 (0,2%)
Полидипсия	0	1 (0,2%)
Сахарный диабет 1 типа	0	1 (0,2%)
Дефицит витамина D	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны сердца	20 (3,7%)	11 (2,2%)
Тахикардия	5 (0,9%)	1 (0,2%)
Фибрилляция предсердий	4 (0,7%)	2 (0,4%)
Блокада ножки пучка Гиса слева	3 (0,6%)	0
Учащенное сердцебиение	2 (0,4%)	0
Стеноз аортального клапана	1 (0,2%)	0
Блокада ножки пучка Гиса справа	1 (0,2%)	0

Окклюзия коронарной артерии	1 (0,2%)	0
Дефект внутрижелудочковой проводимости	1 (0,2%)	0
Синусовая брадикардия	1 (0,2%)	0
Наджелудочковая тахикардия	1 (0,2%)	0
Желудочковая экстрасистола	1 (0,2%)	0
Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	1 (0,2%)	0
Тромбоз предсердий	0	1 (0,2%)
Полная атриовентрикулярная блокада	0	1 (0,2%)
Атриовентрикулярная блокада первой степени	0	2 (0,4%)
Расстройства со стороны сердца	0	1 (0,2%)
Застойная сердечная недостаточность	0	1 (0,2%)
Ишемическая болезнь сердца	0	1 (0,2%)
Экстрасистолы	0	1 (0,2%)
Дилатация левого желудочка	0	1 (0,2%)
Синусовая тахикардия	0	2 (0,4%)
Нарушения со стороны органа зрения	18 (3,4%)	17 (3,3%)
Катаракта	5 (0,9%)	2 (0,4%)
Аллергический конъюнктивит	3 (0,6%)	3 (0,6%)
Синдром сухого глаза	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Блефарит	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Катаракта субкапсулярная	1 (0,2%)	0
Халазион	1 (0,2%)	0
Конъюнктивальное кровоизлияние	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Гиперемия конъюнктивы	1 (0,2%)	0
Диабетическая ретинопатия	1 (0,2%)	0
Эписклерит	1 (0,2%)	0
Отек глаза	1 (0,2%)	0
Припухлость глаза	1 (0,2%)	0
Глаукома	1 (0,2%)	0

045873

Макулярный фиброз	1 (0,2%)	0
Гиперемия глаза	1 (0,2%)	0
Гипертензия глаза	1 (0,2%)	0
Дегенерация сетчатки	1 (0,2%)	0
Отслоение стекловидного тела	1 (0,2%)	0
Блефароспазм	0	1 (0,2%)
Экзема век	0	1 (0,2%)
Выделения из глаз	0	1 (0,2%)
Миопия	0	1 (0,2%)
Неодинаковость зрачков	0	1 (0,2%)
Сниженная острота зрения	0	2 (0,4%)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	13 (2,4%)	13 (2,5%)
Вертиго	7 (1,3%)	6 (1,2%)
Боль в ухе	3 (0,6%)	3 (0,6%)
Серная пробка	1 (0,2%)	0
Эритема слухового прохода	1 (0,2%)	0
Дискомфорт в ухе	1 (0,2%)	0
Ушной зуд	1 (0,2%)	0
Шум в ушах	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Односторонняя глухота	0	1 (0,2%)
Стеноз слухового прохода	0	1 (0,2%)
Тугоухость	0	1 (0,2%)
Выпот из среднего уха	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы	10 (1,9%)	9 (1,8%)
Лимфаденопатия	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Анемия	2 (0,4%)	0
Лейкоцитоз	2 (0,4%)	0
Тромбоцитопения	2 (0,4%)	0
Нейтрофилия	1 (0,2%)	0
Панцитопения	1 (0,2%)	0
Эритропения	0	1 (0,2%)
Лейкопения	0	1 (0,2%)

Лимфопения	0	2 (0,4%)
Нейтропения	0	4 (0,8%)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	9 (1,7%)	12 (2,3%)
Дисменорея	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Киста бартолиновой железы	1 (0,2%)	0
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Киста молочной железы	1 (0,2%)	0
Объемное образование молочной железы	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Эндометриоз	1 (0,2%)	0
Эректильная дисфункция	1 (0,2%)	0
Варикоцеле	1 (0,2%)	0
Приобретенный фимоз	0	1 (0,2%)
Эндометриальное расстройство	0	2 (0,4%)
Простатомегалия	0	1 (0,2%)
Вульвовагинальная сухость	0	1 (0,2%)
Вульвовагинальное воспаление	0	1 (0,2%)
Вульвовагинальный зуд	0	2 (0,4%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	7 (1,3%)	10 (2,0%)
Стеатоз печени	3 (0,6%)	5 (1,0%)
Желчная колика	2 (0,4%)	0
Холелитиаз	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Острый холецистит	1 (0,2%)	0
Холангит	0	1 (0,2%)
Холецистит	0	1 (0,2%)
Лекарственное повреждение печени	0	1 (0,2%)
Полип желчного пузыря	0	1 (0,2%)
Гепатомегалия	0	1 (0,2%)
Желтуха	0	1 (0,2%)

Нарушения со стороны иммунной системы	6 (1,1%)	9 (1,8%)
Сезонная аллергия	4 (0,7%)	6 (1,2%)
Аллергия на укус членистоногого	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Гиперчувствительность к лекарственным препаратам	1 (0,2%)	0
Анафилактическая реакция	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	6 (1,1%)	8 (1,6%)
Почечнокаменная болезнь	4 (0,7%)	2 (0,4%)
Острое повреждение почек	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Гематурия	1 (0,2%)	0
Неинфекционный цистит	0	1 (0,2%)
Глюкозурия	0	1 (0,2%)
Недержание	0	1 (0,2%)
Кетонурия	0	1 (0,2%)
Лейкоцитурия	0	1 (0,2%)
Императивные позывы к мочеиспусканию	0	1 (0,2%)
Поллакиурия	0	2 (0,4%)
Врожденные, семейные и генетические нарушения	2 (0,4%)	0
Дермоидная киста	1 (0,2%)	0
Гидроцеле	1 (0,2%)	0
Эндокринные расстройства	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Гипертиреоз	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Гипотиреоз	1 (0,2%)	0
Андрогенная недостаточность	0	1 (0,2%)
Аутоиммунный тиреоидит	0	1 (0,2%)
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Беременность	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Незапланированная беременность	0	1 (0,2%)
Социальные обстоятельства	1 (0,2%)	2 (0,4%)

Беременность партнерши	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Проблемы с продуктом	0	3 (0,6%)
Смещение устройства	0	1 (0,2%)
Ослабление устройства	0	1 (0,2%)
Помутнение материала устройства	0	1 (0,2%)
Хирургические и медицинские процедуры	0	1 (0,2%)
Ампутация пальца	0	1 (0,2%)

Обозначения: НЯ=неблагоприятное явление, сред. = среднее.

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Неблагоприятные явления закодированы с помощью MedDRA, версия 21.0.

[TSFAE01.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PRODT\TSFAE01.SAS]

23OCT2018, 12:58

17. Число субъектов, со связанными с лечением серьезными нежелательными явлениями до недели 56, по классам систем органов и предпочтительным терминам; группа для анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511
Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	54,90	53,67
Среднее уровень воздействия (количество введений)	14,65	14,41
Субъекты с 1 или более СНЯ:	33 (6,2%)	37 (7,2%)
Системно-органный класс		
Предпочтительный термин		

Инфекции и инвазии	4 (0,7%)	5 (1,0%)
Аппендицит	1 (0,2%)	0
Целлюлит	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Лабиринтит	1 (0,2%)	0
Пневмония	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Абсцесс конечности	0	1 (0,2%)
Нейроборелиоз	0	1 (0,2%)
Пиелонефрит	0	1 (0,2%)
Травмы, отравления и осложнения процедур	4 (0,7%)	4 (0,8%)
Перелом ключицы	1 (0,2%)	0
Разрыв связки	1 (0,2%)	0
Повреждение мениска	1 (0,2%)	0
Перелом черепа	1 (0,2%)	0
Перелом шейки бедра	0	1 (0,2%)
Перелом стопы	0	1 (0,2%)
Разрыв сухожилия	0	1 (0,2%)
Перелом верхней конечности	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	4 (0,7%)	1 (0,2%)
Интерстициальная легочная болезнь	1 (0,2%)	0
Носовая киста	1 (0,2%)	0
Носовые полипы	1 (0,2%)	0
Аспирационная пневмония	1 (0,2%)	0
Легочная эмболия	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны сердца	3 (0,6%)	3 (0,6%)
Фибрилляция предсердий	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Окклюзия коронарной артерии	1 (0,2%)	0
Синдром Вольфа-Паркинсона- Уайта	1 (0,2%)	0
Полная атриовентрикулярная блокада	0	1 (0,2%)

Застойная сердечная недостаточность	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Запор	1 (0,2%)	0
Лейкоплакия ротовой полости	1 (0,2%)	0
Пуповинная грыжа	1 (0,2%)	0
Болезнь Крона	0	1 (0,2%)
Геморрой	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Хроническая кожная красная волчанка	1 (0,2%)	0
Медикаментозная сыпь	1 (0,2%)	0
Кореподобная сыпь	1 (0,2%)	0
Псориаз	0	1 (0,2%)
Общие нарушения и состояния в месте введения препарата	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Общее ухудшение физического состояния	1 (0,2%)	0
Боль в грудной клетке, не связанная с сердцем	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Боль в области груди	0	1 (0,2%)
Сниженная переносимость физических нагрузок	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Острый холецистит	1 (0,2%)	0
Холелитиаз	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Холецистит	0	1 (0,2%)
Лекарственное повреждение печени	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительнотканной систем	2 (0,4%)	5 (1,0%)

Остеоартрит	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Синдром поражения вращательной манжеты	1 (0,2%)	0
Протрузия межпозвонкового диска	0	2 (0,4%)
Стеноз спинномозгового канала	0	1 (0,2%)
Остеоартрит позвоночника	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Киста бартолиновой железы	1 (0,2%)	0
Эндометриоз	1 (0,2%)	0
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	0	1 (0,2%)
Простатомегалия	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кровеносных сосудов	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Артериосклероз	1 (0,2%)	0
Гипотензия	1 (0,2%)	0
Тромбоз глубоких вен	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны органа зрения	1 (0,2%)	0
Макулярный фиброз	1 (0,2%)	0
Лабораторные исследования	1 (0,2%)	0
Аномалия реполяризации сердца на электрокардиограмме	1 (0,2%)	0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Инвазивная протоковая карцинома молочной железы	1 (0,2%)	0
Немелкоклеточный рак легкого	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны нервной системы	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Головная боль	1 (0,2%)	0

Острое нарушение мозгового кровообращения	0	1 (0,2%)
Обморок	0	1 (0,2%)
Расстройства психики	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Тревожность	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Депрессия	0	1 (0,2%)
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Острое повреждение почек	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Почечнокаменная болезнь	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны иммунной системы	0	1 (0,2%)
Анафилактическая реакция	0	1 (0,2%)
Хирургические и медицинские процедуры	0	1 (0,2%)
Ампутация пальца	0	1 (0,2%)

Обозначения: НЯ=неблагоприятное явление, сред. = среднее.

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Неблагоприятные явления закодированы с помощью MedDRA, версия 21.0.

[TSFAE04.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PRODT\TSFAE04.SAS]

23OCT2018, 12:58

18. Число субъектов, со связанными с лечением нежелательными явлениями, приводящими к прекращению введения исследуемого агента, по неделю 44, по классам систем органов и предпочтительным терминам; группа для анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511

Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	54,90	53,67
Средний уровень воздействия (количество введений)	14,65	14,41
Субъекты с 1 или более НЯ, приводящими к прекращению применения исследуемого агента	10 (1,9%)	12 (2,3%)
Системно-органный класс Предпочтительный термин		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	4 (0,7%)	2 (0,4%)
Плоскоклеточная карцинома кожи	2 (0,4%)	0
Болезнь Боуэна	1 (0,2%)	0
Инвазивная протоковая карцинома молочной железы	1 (0,2%)	0
Грибовидный микоз	0	1 (0,2%)
Немелкоклеточный рак легкого	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Медикаментозная сыпь	1 (0,2%)	0
Псориаз	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Кореподобная сыпь	1 (0,2%)	0
Макулопапулезная сыпь	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Микроскопический колит	1 (0,2%)	0
Болезнь Крона	0	1 (0,2%)

Воспалительное заболевание кишечника	0	1 (0,2%)
Лабораторные исследования	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Повышенные уровни трансаминаз	1 (0,2%)	0
Сниженное количество тромбоцитов	0	1 (0,2%)
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Беременность	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	0	1 (0,2%)
Лекарственное повреждение печени	0	1 (0,2%)
Инфекции и инвазии	0	1 (0,2%)
Абсцесс конечности	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны нервной системы	0	1 (0,2%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кровеносных сосудов	0	1 (0,2%)
Тромбоз глубоких вен	0	1 (0,2%)

Обозначения: НЯ=неблагоприятное явление, сред. = среднее.

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Неблагоприятные явления закодированы с помощью MedDRA, версия 21.0.

[TSFAE05.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSFAE05.SAS]

23ОCT2018, 12:58

Приложение 19. Число субъектов, со связанными с лечением инфекциями до недели 56, по классам систем органов и предпочтительным терминам; группа для анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

Гуселькумаб 100 мг

Секукинумаб 300 мг

Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511
Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	54,90	53,67
Средний уровень воздействия (количество введений)	14,65	14,41
Субъекты с 1 или более инфекциями:	313 (58,6%)	331 (64,8%)
Системно-органный класс		
Предпочтительный термин		
Инфекции и инвазии	308 (57,7%)	323 (63,2%)
Назофарингит	117 (21,9%)	125 (24,5%)
Инфекция верхних дыхательных путей	83 (15,5%)	92 (18,0%)
Фарингит	24 (4,5%)	22 (4,3%)
Грипп	20 (3,7%)	13 (2,5%)
Бронхит	17 (3,2%)	15 (2,9%)
Герпес полости рта	11 (2,1%)	14 (2,7%)
Инфекция мочевыводящих путей	11 (2,1%)	11 (2,2%)
Гастроэнтерит	10 (1,9%)	9 (1,8%)
Синусит	10 (1,9%)	12 (2,3%)
Вирусный гастроэнтерит	9 (1,7%)	8 (1,6%)
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	9 (1,7%)	8 (1,6%)
Фолликулит	8 (1,5%)	9 (1,8%)
Ринит	8 (1,5%)	13 (2,5%)
Тонзиллит	7 (1,3%)	15 (2,9%)
Дермофития стопы	6 (1,1%)	16 (3,1%)

Инфекция желудочно-кишечного тракта	5 (0,9%)	0
Кандидоз полости рта	5 (0,9%)	11 (2,2%)
Абсцесс зуба	5 (0,9%)	3 (0,6%)
Инфекция зуба	5 (0,9%)	2 (0,4%)
Вульвовагинальный кандидоз	5 (0,9%)	13 (2,5%)
Острый синусит	4 (0,7%)	0
Целлюлит	4 (0,7%)	3 (0,6%)
Конъюнктивит	4 (0,7%)	16 (3,1%)
Инфекция дыхательных путей	4 (0,7%)	2 (0,4%)
Разноцветный лишай	4 (0,7%)	5 (1,0%)
Вирусный гастроэнтерит	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Периодонтит	3 (0,6%)	4 (0,8%)
Пневмония	3 (0,6%)	6 (1,2%)
Цистит	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Инфекция уха	2 (0,4%)	5 (1,0%)
Хеликобактерный гастрит	2 (0,4%)	0
Ларингит	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Локализованная инфекция	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Отит среднего уха	2 (0,4%)	6 (1,2%)
Инфекция послеоперационной раны	2 (0,4%)	0
Кандидоз кожи	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Паховый дерматомикоз	2 (0,4%)	4 (0,8%)
Раневая инфекция	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Анальный абсцесс	1 (0,2%)	0
Инфекция анальной фистулы	1 (0,2%)	0
Аппендицит	1 (0,2%)	0
Инфекционный артрит	1 (0,2%)	0
Бактериальный ринит	1 (0,2%)	0
Бактериальный вульвовагинит	1 (0,2%)	0
Кандидозная инфекция	1 (0,2%)	0
Бактериальный конъюнктивит	1 (0,2%)	0
Инфекционный дерматит	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Гиподермальный дерматит	1 (0,2%)	0

Дивертикулит	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Энтеробиоз	1 (0,2%)	0
Рожистое воспаление	1 (0,2%)	0
Фурункул	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Гангрена	1 (0,2%)	0
Иерсиниозный гастроэнтерит	1 (0,2%)	0
Генитальный герпес	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Гингивит	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Ячмень	1 (0,2%)	8 (1,6%)
Импетиго	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Лабиринтит	1 (0,2%)	0
Мастит	1 (0,2%)	0
Носовой герпес	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Опоясывающий герпес с поражением глаз	1 (0,2%)	0
Паронихия	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Перитонзиллярный абсцесс	1 (0,2%)	0
Пиодермия	1 (0,2%)	0
Сальмонеллез	1 (0,2%)	0
Сепсис	1 (0,2%)	0
Бактериальная инфекция кожи	1 (0,2%)	0
Бактериальная инфекция верхних дыхательных путей	1 (0,2%)	0
Бактериальная инфекция мочевыводящих путей	1 (0,2%)	0
Вирусный фарингит	1 (0,2%)	0
Абсцесс	0	1 (0,2%)
Абсцесс конечности	0	1 (0,2%)
Акародерматит	0	2 (0,4%)
Ангулярный хейлит	0	2 (0,4%)
Целлюлит в месте введения	0	1 (0,2%)
Бактериальный вагиноз	0	1 (0,2%)
Кандидозный баланит	0	1 (0,2%)
Инфекционный волдырь	0	1 (0,2%)
Дерматофития туловища	0	2 (0,4%)

Буллезное импетиго	0	1 (0,2%)
Импетигиозная экзема	0	1 (0,2%)
Инфекционная экзема	0	2 (0,4%)
Абсцесс паховой области	0	1 (0,2%)
Хеликобактерная инфекция	0	1 (0,2%)
Простой герпес	0	1 (0,2%)
Опоясывающий герпес	0	4 (0,8%)
Нейроборелиоз	0	1 (0,2%)
Онихомикоз	0	1 (0,2%)
Отит наружного уха	0	3 (0,6%)
Острый отит среднего уха	0	1 (0,2%)
Перианальная стрептококковая инфекция	0	1 (0,2%)
Паратонзиллит	0	1 (0,2%)
Стрептококковый фарингит	0	4 (0,8%)
Фаринготонзиллит	0	1 (0,2%)
Пульпит зуба	0	1 (0,2%)
Пиелонефрит	0	1 (0,2%)
Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция	0	1 (0,2%)
Вирусная инфекция дыхательных путей	0	1 (0,2%)
Инфекция мягких тканей	0	1 (0,2%)
Стафилококковая инфекция кожи	0	3 (0,6%)
Подкожный абсцесс	0	2 (0,4%)
Трахеобронхит	0	1 (0,2%)
Вагинальная инфекция	0	2 (0,4%)
Вульвовагинальный микоз	0	2 (0,4%)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	12 (2,2%)	11 (2,2%)
Кашель	5 (0,9%)	1 (0,2%)
Боль в ротоглотке	3 (0,6%)	3 (0,6%)
Ринорея	2 (0,4%)	5 (1,0%)
Заложенность носа	1 (0,2%)	0

Аспирационная пневмония	1 (0,2%)	0
Нарушение со стороны дыхательной системы	1 (0,2%)	0
Язва носа	0	1 (0,2%)
Заложенность носовых пазух	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	7 (1,3%)	3 (0,6%)
Диарея	3 (0,6%)	0
Энтерит	3 (0,6%)	0
Зубной кариес	1 (0,2%)	0
Афтозная язва	0	2 (0,4%)
Апикальная гранулема	0	1 (0,2%)
Общие нарушения и состояния в месте введения препарата	5 (0,9%)	8 (1,6%)
Гриппоподобное заболевание	3 (0,6%)	5 (1,0%)
Гипертермия	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Узел	0	1 (0,2%)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	4 (0,7%)	2 (0,4%)
Папиллома кожи	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Аногенитальные бородавки	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	4 (0,7%)	10 (2,0%)
Акне	1 (0,2%)	0
Опрелость	1 (0,2%)	7 (1,4%)
Онихолиз	1 (0,2%)	0
Язва кожи	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Дермальная киста	0	1 (0,2%)
Псориаз	0	1 (0,2%)
Врожденные, семейные и генетические нарушения	1 (0,2%)	0
Дермоидная киста	1 (0,2%)	0

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	1 (0,2%)	0
Киста бартолиновой железы	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны органа зрения	0	2 (0,4%)
Блефарит	0	2 (0,4%)
Расстройства нервной системы	0	1 (0,2%)
Постгерпетическая невралгия	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	0	1 (0,2%)
Неинфекционный цистит	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кровеносных сосудов	0	1 (0,2%)
Флебит поверхностных вен	0	1 (0,2%)

Обозначения: Средн. = среднее значение.

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление.

Неблагоприятные явления закодированы с помощью MedDRA, версия 21.0.

[TSFINFE01.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSFINFE01.SAS]

23ОCT2018, 12:59

20. Число субъектов, со связанными с лечением инфекциями, требующими перорального или парентерального введения антимикробных средств, до недели 56, по классам систем органов и предпочтительным терминам; группа для анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100	Секукинумаб 300
	мг	мг
Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511
Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	54,90	53,67

Средний уровень воздействия (количество введений)	14,65	14,41
Субъекты с I или более инфекциями, требующими лечения	118 (22,1%)	147 (28,8%)
Системно-органный класс		
Предпочтительный термин		
Инфекции и инвазии	116 (21,7%)	139 (27,2%)
Инфекция верхних дыхательных путей	19 (3,6%)	28 (5,5%)
Бронхит	14 (2,6%)	12 (2,3%)
Фарингит	13 (2,4%)	10 (2,0%)
Назофарингит	11 (2,1%)	12 (2,3%)
Инфекция мочевыводящих путей	9 (1,7%)	9 (1,8%)
Тонзиллит	5 (0,9%)	13 (2,5%)
Целлюлит	4 (0,7%)	3 (0,6%)
Синусит	4 (0,7%)	4 (0,8%)
Абсцесс зуба	4 (0,7%)	3 (0,6%)
Инфекция зуба	4 (0,7%)	1 (0,2%)
Острый синусит	3 (0,6%)	0
Грипп	3 (0,6%)	2 (0,4%)
Пневмония	3 (0,6%)	6 (1,2%)
Инфекция дыхательных путей	3 (0,6%)	0
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Фолликулит	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Гастроэнтерит	2 (0,4%)	0
Локализованная инфекция	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Периодонтит	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Инфекция послеоперационной раны	2 (0,4%)	0

Раневая инфекция	2 (0,4%)	0
Инфекционный артрит	1 (0,2%)	0
Бактериальный ринит	1 (0,2%)	0
Бактериальный вульвовагинит	1 (0,2%)	0
Бактериальный конъюнктивит	1 (0,2%)	0
Цистит	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Гиподермальный дерматит	1 (0,2%)	0
Дивертикулит	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Инфекция уха	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Рожистое воспаление	1 (0,2%)	0
Иерсиниозный гастроэнтерит	1 (0,2%)	0
Гингивит	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Хеликобактерный гастрит	1 (0,2%)	0
Ячмень	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Импетиго	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Ларингит	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Мастит	1 (0,2%)	0
Опоясывающий герпес с поражением глаз	1 (0,2%)	0
Кандидоз полости рта	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Отит среднего уха	1 (0,2%)	6 (1,2%)
Паронихия	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Перитонзиллярный абсцесс	1 (0,2%)	0
Пиодермия	1 (0,2%)	0
Сальмонеллез	1 (0,2%)	0
Сепсис	1 (0,2%)	0
Бактериальная инфекция кожи	1 (0,2%)	0
Бактериальная инфекция верхних дыхательных путей	1 (0,2%)	0
Бактериальная инфекция мочевыводящих путей	1 (0,2%)	0
Вирусный фарингит	1 (0,2%)	0
Абсцесс	0	1 (0,2%)
Абсцесс конечности	0	1 (0,2%)
Целлюлит в месте введения	0	1 (0,2%)

Инфекционный волдырь	0	1 (0,2%)
Буллезное импетиго	0	1 (0,2%)
Конъюнктивит	0	5 (1,0%)
Инфекционный дерматит	0	1 (0,2%)
Фурункул	0	1 (0,2%)
Вирусный гастроэнтерит	0	1 (0,2%)
Вирусный гастроэнтерит	0	1 (0,2%)
Абсцесс паховой области	0	1 (0,2%)
Хеликобактерная инфекция	0	1 (0,2%)
Опоясывающий герпес	0	1 (0,2%)
Нейроборелиоз	0	1 (0,2%)
Острый отит среднего уха	0	1 (0,2%)
Перианальная стрептококковая инфекция	0	1 (0,2%)
Паратонзиллит	0	1 (0,2%)
Фарингит стрептококковый	0	3 (0,6%)
Фаринготонзиллит	0	1 (0,2%)
Пульпит зуба	0	1 (0,2%)
Пиелонефрит	0	1 (0,2%)
Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция	0	1 (0,2%)
Ринит	0	1 (0,2%)
Инфекция мягких тканей	0	1 (0,2%)
Стафилококковая инфекция кожи	0	1 (0,2%)
Подкожный абсцесс	0	2 (0,4%)
Трахеобронхит	0	1 (0,2%)
Вагинальная инфекция	0	1 (0,2%)
Вульвовагинальный кандидоз	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	3 (0,6%)	4 (0,8%)
Акне	1 (0,2%)	0
Опрелость	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Язва кожи	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Киста кожи	0	1 (0,2%)
Псориаз	0	1 (0,2%)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Диарея	1 (0,2%)	0
Апикальная гранулема	0	1 (0,2%)
Общие нарушения и состояния в месте введения препарата	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Гриппоподобное заболевание	1 (0,2%)	0
Гипертермия	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	1 (0,2%)	0
Киста бартолиновой железы	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	1 (0,2%)	4 (0,8%)
Аспирационная пневмония	1 (0,2%)	0
Язва носа	0	1 (0,2%)
Боль в ротоглотке	0	3 (0,6%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	0	1 (0,2%)
Неинфекционный цистит	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны кровеносных сосудов	0	1 (0,2%)
Флебит поверхностных вен	0	1 (0,2%)

Обозначения: Средн. = среднее значение.

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление. Неблагоприятные явления закодированы с помощью MedDRA, версия 21.0.

[TSFINFE03.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSFINFE03.SAS]

23ОCT2018, 12:59

Приложение 21. Число субъектов, со связанными с лечением серьезными инфекциями до недели 56, по классам систем органов и предпочтительным терминам; группа для анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

045873

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511
Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	54,90	53,67
Средний уровень воздействия (количество введений)	14,65	14,41
Субъекты с 1 или более серьезными инфекциями	6 (1,1%)	5 (1,0%)
Системно-органный класс		
Предпочтительный термин		
Инфекции и инвазии	4 (0,7%)	5 (1,0%)
Аппендицит	1 (0,2%)	0
Целлюлит	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Лабиринтит	1 (0,2%)	0
Пневмония	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Абсцесс конечности	0	1 (0,2%)
Нейроборелиоз	0	1 (0,2%)
Пиелонефрит	0	1 (0,2%)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	1 (0,2%)	0
Киста бартолиновой железы	1 (0,2%)	0
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	1 (0,2%)	0
Аспирационная пневмония	1 (0,2%)	0

Обозначения: Средн. = среднее значение.

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление.

Неблагоприятные явления закодированы с помощью MedDRA, версия 21.0.

[TSFINFE02.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSFINFE02.SAS]

23OCT2018, 12:59

Приложение 22. Число субъектов, со связанными с лечением нежелательными явлениями псориаза до недели 56, по категориям терминов нижнего уровня MedDRA; группа для анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511
Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	54,90	53,67
Средний уровень воздействия (количество введений)	14,65	14,41
Субъекты с 1 или более НЯ псориаза	4 (0,7%)	11 (2,2%)
Категория терминов нижнего уровня		
Ухудшение или усугубление псориаза	4 (0,7%)	11 (2,2%)

Обозначения: НЯ=нежелательное явление, сред. = среднее.

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление.

Неблагоприятные явления закодированы с помощью MedDRA, версия 21.0.

[TSFAE08.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSFAE08.SAS]

23OCT2018, 12:59

Приложение 23. Сводные данные по реакциям в месте инъекции до недели 56, по интенсивностям; Получавшие лечение субъекты по количеству полученных инъекций исследуемого агента (исследование CNT01959PSO3009)

	Инъекции плацебо	Инъекции гуселькумаба	Инъекции секукинумаба
Популяция анализа: Получавшие лечение субъекты по количеству полученных инъекций исследуемого агента	534	534	511
Среднее количество инъекций	22,5	6,8	28,8
Субъекты с 1 или более реакциями в месте инъекции	20 (3,7%)	13 (2,4%)	20 (3,9%)
Общее количество инъекций	11998	3644	14722
Инъекции с реакциями в месте инъекции	32 (0,3%)	19 (0,5%)	63 (0,4%)
Легкая	30 (0,3%)	19 (0,5%)	55 (0,4%)
Средняя	2 (<0,1%)	0	8 (0,1%)
Тяжелая	0	0	0

[TSFIR01.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSFIR01.SAS]

23OCT2018, 12:59

Приложение 24. Сводная информация по реакциям на месте инъекции до недели 56 по классам систем органов и предпочтительным терминам; получавшие лечение субъекты по количеству полученных инъекций исследуемого агента (исследование CNT01959PSO3009)

	Инъекции плацебо	Инъекции гуселькумаба	Инъекции секукинумаба
Популяция анализа: получавшие лечение субъекты по количеству полученных инъекций исследуемого агента	534	534	511
Среднее количество инъекций	22,5	6,8	28,8
Общее количество инъекций	11998	3644	14722
Инъекции с реакциями в месте инъекции	32 (0,3%)	19 (0,5%)	63 (0,4%)
Субъекты с 1 или более реакциями в месте инъекции	20 (3,7%)	13 (2,4%)	20 (3,9%)
Системно-органный класс			
Предпочтительный термин			
Общие нарушения и состояния в месте введения препарата	20 (3,7%)	13 (2,4%)	20 (3,9%)
Эритема в месте инъекции	8 (1,5%)	6 (1,1%)	7 (1,4%)
Зуд в месте инъекции	3 (0,6%)	4 (0,7%)	0
Гематома в месте инъекции	3 (0,6%)	3 (0,6%)	5 (1,0%)
Припухлость в месте инъекции	3 (0,6%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Боль в месте инъекции	5 (0,9%)	2 (0,4%)	6 (1,2%)
Выпот в месте инъекции	0	1 (0,2%)	0
Уплотнение в месте инъекции	2 (0,4%)	1 (0,2%)	0
Сыпь в месте инъекции	0	1 (0,2%)	0
Синяк в месте инъекции	3 (0,6%)	0	2 (0,4%)
Кровоизлияние в месте инъекции	1 (0,2%)	0	2 (0,4%)
Воспаление в месте инъекции	0	0	1 (0,2%)
Отек в месте инъекции	1 (0,2%)	0	2 (0,4%)

Приложение 25. Количество субъектов с 1 или более эпизодами суицидальных мыслей или суицидального поведения от исходного уровня до недели 56; группа для анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100	Секукинумаб 300
	мг	мг
Популяция анализа: группа для анализа безопасности	534	511
Суицидальные мысли или поведение	8 (1,5%)	8 (1,6%)
Суицидальная мысли	5 (0,9%)	4 (0,8%)
1 - желание умереть	2 (0,4%)	3 (0,6%)
2 - неконкретные активные суицидальные мысли	1 (0,2%)	1 (0,2%)
3 - активное вынашивание идеи самоубийства любыми способами (без плана) без намерения действовать	1 (0,2%)	0
4 - активное вынашивание идеи самоубийства с некоторым намерением действовать, без особого плана	0	0
5 - активное вынашивание идеи самоубийства с конкретным планом и намерением	0	0
Суицидальное поведение	3 (0,6%)	4 (0,8%)

6 - подготовительные действия или поведение	1 (0,2%)	1 (0,2%)
7 - отмененная попытка	1 (0,2%)	0
8 - прерванная попытка	1 (0,2%)	0
9 - нефатальная попытка самоубийства	0	2 (0,4%)
10 - совершенное самоубийство	0	0

Примечание 1. Каждый субъект учитывается в приведенной выше таблице только один раз на основании наиболее тяжелого балла eC-SSRS после определения исходного уровня.

Примечание 2. Категории суицидальных мыслей или поведения, суицидальных мыслей и суицидального поведения основаны на eC-SSRS и НЯ.

Примечание 3. Баллы от 1 до 9 основаны только на eC-SSRS, без учета НЯ. Совершенное самоубийство связано с НЯ.

[TSFECSSRS01.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PROD\TSFECSSRS01.SAS]

23ОCT2018, 13:02

Сводные данные о пациентах с псориатическим артритом (PsA) в дополнение к псориазу.

Таблица 5

TEFPASII3A_PSA: сводные данные по ответам PASI вплоть до недели 56, по визитам; популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

Популяция	полного	Популяция полного анализа	
		Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
анализа с PSA		97	79
Неделя 1			
N		97	79
100%-е улучшение		0	0
Улучшение \geq 90%		0	0
Улучшение \geq 75%		0	0
Улучшение \geq 50%		6 (6,2%)	5 (6,3%)

Неделя 2

045873

N	97	79
100%-е улучшение	1 (1,0%)	1 (1,3%)
Улучшение \geq 90%	1 (1,0%)	1 (1,3%)
Улучшение \geq 75%	2 (2,1%)	5 (6,3%)
Улучшение \geq 50%	28 (28,9%)	28 (35,4%)

Неделя 3

N	97	79
100%-е улучшение	3 (3,1%)	1 (1,3%)
Улучшение \geq 90%	8 (8,2%)	5 (6,3%)
Улучшение \geq 75%	20 (20,6%)	13 (16,5%)
Улучшение \geq 50%	46 (47,4%)	47 (59,5%)

Неделя 4

N	97	79
100%-е улучшение	6 (6,2%)	3 (3,8%)
Улучшение \geq 90%	14 (14,4%)	7 (8,9%)
Улучшение \geq 75%	33 (34,0%)	30 (38,0%)
Улучшение \geq 50%	68 (70,1%)	60 (75,9%)

Неделя 8

N	97	79
100%-е улучшение	17 (17,5%)	19 (24,1%)
Улучшение \geq 90%	41 (42,3%)	44 (55,7%)
Улучшение \geq 75%	71 (73,2%)	64 (81,0%)
Улучшение \geq 50%	92 (94,8%)	77 (97,5%)

Неделя 12

N	97	79
100%-е улучшение	37 (38,1%)	31 (39,2%)
Улучшение \geq 90%	69 (71,1%)	57 (72,2%)
Улучшение \geq 75%	89 (91,8%)	72 (91,1%)
Улучшение \geq 50%	96 (99,0%)	76 (96,2%)

Неделя 16

045873

N	97	79
100%-е улучшение	42 (43,3%)	37 (46,8%)
Улучшение \geq 90%	70 (72,2%)	59 (74,7%)
Улучшение \geq 75%	91 (93,8%)	74 (93,7%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	76 (96,2%)

Неделя 20

N	97	79
100%-е улучшение	47 (48,5%)	43 (54,4%)
Улучшение \geq 90%	74 (76,3%)	60 (75,9%)
Улучшение \geq 75%	89 (91,8%)	71 (89,9%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	74 (93,7%)

Неделя 24

N	97	79
100%-е улучшение	56 (57,7%)	36 (45,6%)
Улучшение \geq 90%	76 (78,4%)	59 (74,7%)
Улучшение \geq 75%	92 (94,8%)	70 (88,6%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	71 (89,9%)

Неделя 28

N	97	79
100%-е улучшение	53 (54,6%)	38 (48,1%)
Улучшение \geq 90%	80 (82,5%)	61 (77,2%)
Улучшение \geq 75%	89 (91,8%)	72 (91,1%)
Улучшение \geq 50%	94 (96,9%)	72 (91,1%)

Неделя 32

N	97	79
100%-е улучшение	53 (54,6%)	38 (48,1%)
Улучшение \geq 90%	80 (82,5%)	58 (73,4%)
Улучшение \geq 75%	92 (94,8%)	68 (86,1%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	72 (91,1%)

Неделя 36

045873

N	97	79
100%-е улучшение	54 (55,7%)	36 (45,6%)
Улучшение \geq 90%	78 (80,4%)	59 (74,7%)
Улучшение \geq 75%	92 (94,8%)	68 (86,1%)
Улучшение \geq 50%	94 (96,9%)	71 (89,9%)

Неделя 40

N	97	79
100%-е улучшение	53 (54,6%)	36 (45,6%)
Улучшение \geq 90%	79 (81,4%)	56 (70,9%)
Улучшение \geq 75%	90 (92,8%)	67 (84,8%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	69 (87,3%)

Неделя 44

N	97	79
100%-е улучшение	55 (56,7%)	34 (43,0%)
Улучшение \geq 90%	79 (81,4%)	55 (69,6%)
Улучшение \geq 75%	91 (93,8%)	68 (86,1%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	70 (88,6%)

Неделя 48

N	97	79
100%-е улучшение	55 (56,7%)	35 (44,3%)
Улучшение \geq 90%	80 (82,5%)	50 (63,3%)
Улучшение \geq 75%	93 (95,9%)	65 (82,3%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	68 (86,1%)

Неделя 56

N	97	79
100%-е улучшение	39 (40,2%)	24 (30,4%)
Улучшение \geq 90%	66 (68,0%)	33 (41,8%)
Улучшение \geq 75%	81 (83,5%)	50 (63,3%)
Улучшение \geq 50%	87 (89,7%)	61 (77,2%)

[TEFPASII3A.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PDEV\TEFPASII3A_PSA.S

AS] 07DEC2018, 18:12

Таблица 6
 TSICM01A_PSA: сводные данные о ранее используемых лекарственных средствах и видах терапии
 псориаза по категориям лекарственных средств; популяция полного анализа
 (исследование CNTO1959PSO3009)

	Гуселькум аб 100 мг	Секукинума б 300 мг	Итого
Популяция полного анализа с PSA	97	79	176
Местные агенты			
N	97	79	176
Никогда не использовались	3 (3,1%)	6 (7,6%)	9 (5,1%)
Использовались	94 (96,9%)	73 (92,4%)	167 (94,9%)
Фототерапия (PUVA или UVB)			
N	97	78	175
Никогда не использовались	40 (41,2%)	42 (53,8%)	82 (46,9%)
Использовались	57 (58,8%)	36 (46,2%)	93 (53,1%)
Небиологическое системное средство (PUVA, метотрексат, циклоспорин, ацитретин, апремиласт или тофацитиниб)			
N	97	79	176
Никогда не использовались	26 (26,8%)	18 (22,8%)	44 (25,0%)
≥ 1 терапии	71 (73,2%)	61 (77,2%)	132 (75,0%)
≥ 2 терапий	41 (42,3%)	33 (41,8%)	74 (42,0%)

045873

≥ 3 терапий	18 (18,6%)	17 (21,5%)	35 (19,9%)
≥ 4 терапий	3 (3,1%)	1 (1,3%)	4 (2,3%)
Биопрепараты (этанерцепт, инфликсимаб, алекапт, эфализумаб, устекинумаб, бриакинумаб, иксекизумаб, адалимумаб, бродалумаб, тилдракизумаб или ризанкизумаб)			
N	97	79	176
Никогда не использовались	56 (57,7%)	45 (57,0%)	101 (57,4%)
Использовались	41 (42,3%)	34 (43,0%)	75 (42,6%)
Небиологические системные или биопрепараты			
N	97	79	176
Никогда не использовались	19 (19,6%)	11 (13,9%)	30 (17,0%)
Использовались	78 (80,4%)	68 (86,1%)	146 (83,0%)
Антительный агент ФНО-α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб)			
N	97	79	176
Никогда не использовались	67 (69,1%)	54 (68,4%)	121 (68,8%)
Использовались	30 (30,9%)	25 (31,6%)	55 (31,3%)
Ингибиторы ИЛ-12/23 (устекинумаб, бриакинумаб, тилдракизумаб, ризанкизумаб)			
N	97	79	176
Никогда не использовались	85 (87,6%)	66 (83,5%)	151 (85,8%)

Использовались	12 (12,4%)	13 (16,5%)	25 (14,2%)
Ингибиторы ИЛ-17 (иксекизумаб, бродалумаб)			
N	97	79	176
Никогда не использовались	81 (83,5%)	64 (81,0%)	145 (82,4%)
Использовались	16 (16,5%)	15 (19,0%)	31 (17,6%)

[TSICM01A.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PDEV\TSICM01A_PSA.SA
S] 07DEC2018, 18:00

Таблица 7

TSIDEM01_PSA: сводные данные о демографических и исходных характеристиках;
популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг	Итого
Популяция полного анализа с PSA	97	79	176
Возраст, лет			
N	97	79	176
Среднее (Станд. откл.)	50,7 (12,01)	46,9 (14,04)	49,0 (13,06)
Медианное значение	52,0	47,0	48,5
Диапазон	(20; 77)	(20; 74)	(20; 77)
Интервал IQ	(41,0; 59,0)	(35,0; 59,0)	(40,0; 59,0)
< 45 лет	29 (29,9%)	38 (48,1%)	67 (38,1%)
≥ 45 и < 65 лет	53 (54,6%)	33 (41,8%)	86 (48,9%)
≥ 65 лет	15 (15,5%)	8 (10,1%)	23 (13,1%)
Пол			
N	97	79	176
Женщины	30 (30,9%)	33 (41,8%)	63 (35,8%)

045873

Мужчины	67 (69,1%)	46 (58,2%)	113 (64,2%)
Раса			
N	97	79	176
Американские индейцы или аборигены Аляски	0	1 (1,3%)	1 (0,6%)
Азиаты	2 (2,1%)	3 (3,8%)	5 (2,8%)
Черные или афроамериканцы	2 (2,1%)	0	2 (1,1%)
Европеиды	91 (93,8%)	75 (94,9%)	166 (94,3%)
Другие	2 (2,1%)	0	2 (1,1%)
Этническая принадлежность			
N	97	79	176
Испанцы или латиноамериканцы	4 (4,1%)	4 (5,1%)	8 (4,5%)
Не испанцы или латиноамериканцы	93 (95,9%)	75 (94,9%)	168 (95,5%)
Масса тела, кг			
N	97	79	176
Среднее (Станд. откл.)	89,20 (21,231)	87,96 (21,376)	88,64 (21,244)
Медианное значение	89,00	85,10	86,75
Диапазон	(50,0; 158,9)	(53,8; 177,6)	(50,0; 177,6)
Интервал IQ	(73,50; 100,00)	(73,00; 98,30)	(73,25; 100,00)
≤ 90 кг	52 (53,6%)	47 (59,5%)	99 (56,3%)
> 90 кг	45 (46,4%)	32 (40,5%)	77 (43,8%)
Рост, см			
N	97	79	176
Среднее (Станд. откл.)	174,1 (10,05)	171,5 (8,79)	172,9 (9,57)
Медианное значение	174,4	172,0	173,0
Диапазон	(152; 192)	(148; 196)	(148; 196)
Интервал IQ	(168,0; 182,8)	(165,1; 177,0)	(167,0; 179,0)
Индекс массы тела (кг/м²)			
N	97	79	176

045873

Среднее (Станд. откл.)	29,3 (6,04)	29,8 (6,81)	29,6 (6,38)
Медианное значение	28,4	28,8	28,7
Диапазон	(17; 48)	(20; 65)	(17; 65)
Интервал IQ	(25,4; 32,3)	(25,1; 33,2)	(25,2; 32,8)
Норма < 25 кг/м ²	20 (20,6%)	18 (22,8%)	38 (21,6%)
Избыточная масса тела ≥ 25 и < 30 кг/м ²	41 (42,3%)	24 (30,4%)	65 (36,9%)
Ожирение ≥ 30 кг/м ²	36 (37,1%)	37 (46,8%)	73 (41,5%)

Обозначения: IQ=межквартильный интервал

[TSIDEM01.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PDEV\TSIDEM01_PSA.SA
S] 07DEC2018, 17:53

Таблица 8

TEFPASII3A_PSA: сводные данные по ответам PASI вплоть до недели 56, по визитам; популяция полного анализа (исследование CNT01959PSO3009)

Популяция	полного анализа с PSA	Гуселькумаб 100 мг	Секуинумаб 300 мг
Неделя 1			
N		97	79
100%-е улучшение		0	0
Улучшение ≥ 90%		0	0
Улучшение ≥ 75%		0	0
Улучшение ≥ 50%		6 (6,2%)	5 (6,3%)
Неделя 2			
N		97	79
100%-е улучшение		1 (1,0%)	1 (1,3%)
Улучшение ≥ 90%		1 (1,0%)	1 (1,3%)
Улучшение ≥ 75%		2 (2,1%)	5 (6,3%)
Улучшение ≥ 50%		28 (28,9%)	28 (35,4%)
Неделя 3			
N		97	79

045873

100%-е улучшение	3 (3,1%)	1 (1,3%)
Улучшение \geq 90%	8 (8,2%)	5 (6,3%)
Улучшение \geq 75%	20 (20,6%)	13 (16,5%)
Улучшение \geq 50%	46 (47,4%)	47 (59,5%)

Неделя 4

N	97	79
100%-е улучшение	6 (6,2%)	3 (3,8%)
Улучшение \geq 90%	14 (14,4%)	7 (8,9%)
Улучшение \geq 75%	33 (34,0%)	30 (38,0%)
Улучшение \geq 50%	68 (70,1%)	60 (75,9%)

Неделя 8

N	97	79
100%-е улучшение	17 (17,5%)	19 (24,1%)
Улучшение \geq 90%	41 (42,3%)	44 (55,7%)
Улучшение \geq 75%	71 (73,2%)	64 (81,0%)
Улучшение \geq 50%	92 (94,8%)	77 (97,5%)

Неделя 12

N	97	79
100%-е улучшение	37 (38,1%)	31 (39,2%)
Улучшение \geq 90%	69 (71,1%)	57 (72,2%)
Улучшение \geq 75%	89 (91,8%)	72 (91,1%)
Улучшение \geq 50%	96 (99,0%)	76 (96,2%)

Неделя 16

N	97	79
100%-е улучшение	42 (43,3%)	37 (46,8%)
Улучшение \geq 90%	70 (72,2%)	59 (74,7%)
Улучшение \geq 75%	91 (93,8%)	74 (93,7%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	76 (96,2%)

Неделя 20

N	97	79
---	----	----

045873

100%-е улучшение	47 (48,5%)	43 (54,4%)
Улучшение \geq 90%	74 (76,3%)	60 (75,9%)
Улучшение \geq 75%	89 (91,8%)	71 (89,9%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	74 (93,7%)

Неделя 24

N	97	79
100%-е улучшение	56 (57,7%)	36 (45,6%)
Улучшение \geq 90%	76 (78,4%)	59 (74,7%)
Улучшение \geq 75%	92 (94,8%)	70 (88,6%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	71 (89,9%)

Неделя 28

N	97	79
100%-е улучшение	53 (54,6%)	38 (48,1%)
Улучшение \geq 90%	80 (82,5%)	61 (77,2%)
Улучшение \geq 75%	89 (91,8%)	72 (91,1%)
Улучшение \geq 50%	94 (96,9%)	72 (91,1%)

Неделя 32

N	97	79
100%-е улучшение	53 (54,6%)	38 (48,1%)
Улучшение \geq 90%	80 (82,5%)	58 (73,4%)
Улучшение \geq 75%	92 (94,8%)	68 (86,1%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	72 (91,1%)

Неделя 36

N	97	79
100%-е улучшение	54 (55,7%)	36 (45,6%)
Улучшение \geq 90%	78 (80,4%)	59 (74,7%)
Улучшение \geq 75%	92 (94,8%)	68 (86,1%)
Улучшение \geq 50%	94 (96,9%)	71 (89,9%)

Неделя 40

N	97	79
---	----	----

100%-е улучшение	53 (54,6%)	36 (45,6%)
Улучшение \geq 90%	79 (81,4%)	56 (70,9%)
Улучшение \geq 75%	90 (92,8%)	67 (84,8%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	69 (87,3%)

Неделя 44

N	97	79
100%-е улучшение	55 (56,7%)	34 (43,0%)
Улучшение \geq 90%	79 (81,4%)	55 (69,6%)
Улучшение \geq 75%	91 (93,8%)	68 (86,1%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	70 (88,6%)

Неделя 48

N	97	79
100%-е улучшение	55 (56,7%)	35 (44,3%)
Улучшение \geq 90%	80 (82,5%)	50 (63,3%)
Улучшение \geq 75%	93 (95,9%)	65 (82,3%)
Улучшение \geq 50%	95 (97,9%)	68 (86,1%)

Неделя 56

N	97	79
100%-е улучшение	39 (40,2%)	24 (30,4%)
Улучшение \geq 90%	66 (68,0%)	33 (41,8%)
Улучшение \geq 75%	81 (83,5%)	50 (63,3%)
Улучшение \geq 50%	87 (89,7%)	61 (77,2%)

[TEFPAS113A.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\DEV\TEFPAS113A_PSA.S

AS] 07DEC2018, 18:12

Таблица 9

TSFAE_PSA: число субъектов со связанными с лечением неблагоприятными явлениями, до недели 56;
 Число субъектов с PSA в группе для анализа безопасности (исследование CNT01959PSO3009)

Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
--------------------	--------------------

Группа для анализа безопасности, с PSA	97	79
Средняя продолжительность последующего наблюдения (недели)	55,36	52,68
Средний уровень воздействия (количество введений)	14,76	14,13
Субъекты с 1 или более НЯ	73 (75,3%)	67 (84,8%)
Субъекты с 1 или более СНЯ	3 (3,1%)	11 (13,9%)
Субъекты с 1 или более НЯ, ведущими к прекращению применения исследуемого агента	1 (1,0%)	3 (3,8%)
Субъекты с 1 или более инфекциями	54 (55,7%)	54 (68,4%)
Субъекты с 1 или более серьезными инфекциями	0	2 (2,5%)

Обозначения: НЯ=неблагоприятное явление, сред. = среднее.

Примечание. Субъектов, перенесших любое конкретное явление, учитывают только один раз независимо от количества случаев, когда они фактически перенесли это явление.

Неблагоприятные явления закодированы с помощью MedDRA, версия 21.0.

[TSFAE01.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PDEV\TSFAE_PSA.SAS]

07DEC2018, 12:37

Таблица 10

TSIDEM04_PSA: сводные данные о клинических характеристиках заболевания (псориаза) на исходном уровне; популяция полного анализа (исследование CNTO1959PSO3009)

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг	Итого
Популяция полного анализа с PSA	97	79	176
Продолжительность псориаза (лет)			
N	97	79	176
Среднее (Станд. откл.)	21,9 (11,25)	20,0 (13,46)	21,1 (12,29)
Медианное значение	21,0	17,0	20,0
Диапазон	(1; 48)	(1; 57)	(1; 57)
Интервал IQ	(14,7; 27,0)	(10,0; 28,0)	(12,0; 27,5)
Продолжительность псориаза (лет)			
N	97	79	176
< 15 лет	25 (25,8%)	31 (39,2%)	56 (31,8%)
≥ 15 лет	72 (74,2%)	48 (60,8%)	120 (68,2%)
Возраст на момент постановки диагноза (лет)			
N	97	79	176
Среднее (Станд. откл.)	28,9 (13,37)	26,9 (13,28)	28,0 (13,33)
Медианное значение	27,0	25,0	27,0
Диапазон	(5; 67)	(6; 61)	(5; 67)
Интервал IQ	(18,0; 37,0)	(16,0; 34,0)	(17,5; 36,0)
Возраст на момент постановки диагноза (лет)			
N	97	79	176
< 25 лет	40 (41,2%)	36 (45,6%)	76 (43,2%)
≥ 25 лет	57 (58,8%)	43 (54,4%)	100 (56,8%)
Псориатический артрит			
N	97	79	176

045873

Да	97 (100,0%)	79 (100,0%)	176 (100,0%)
Нет	0	0	0

BSA (%)

N	97	79	176
Среднее (Станд. откл.)	27,3 (13,16)	25,0 (13,29)	26,3 (13,24)
Медианное значение	23,0	21,0	23,0
Диапазон	(10; 74)	(10; 68)	(10; 74)
Интервал IQ	(17,0; 36,0)	(15,0; 32,0)	(16,5; 34,5)

BSA

N	97	79	176
< 20%	26 (26,8%)	36 (45,6%)	62 (35,2%)
≥ 20%	71 (73,2%)	43 (54,4%)	114 (64,8%)

Балл PASI

N	97	79	176
Устранение (0)	0	0	0
Сведение к минимуму (1)	0	0	0
Легкое (2)	0	0	0
Умеренное (3)	69 (71,1%)	57 (72,2%)	126 (71,6%)
Тяжелое (4)	28 (28,9%)	22 (27,8%)	50 (28,4%)

Балл PASI

N	97	79	176
< 4	69 (71,1%)	57 (72,2%)	126 (71,6%)
= 4	28 (28,9%)	22 (27,8%)	50 (28,4%)

Балльная оценка PASI (0-72)

N	97	79	176
Среднее (Станд. откл.)	21,6 (8,29)	20,2 (7,03)	21,0 (7,76)
Медианное значение	18,8	18,0	18,6
Диапазон	(12; 59)	(12; 50)	(12; 59)
Интервал IQ	(15,7; 25,5)	(16,0; 22,0)	(15,9; 24,3)

Балльная оценка PASI

N	97	79	176
< 20	53 (54,6%)	51 (64,6%)	104 (59,1%)
≥ 20	44 (45,4%)	28 (35,4%)	72 (40,9%)

Обозначения: IQ=межквартильный интервал

[TSIDEM04.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PDEV\TSIDEM04_PSA.SA
S] 07DEC2018, 17:53

Таблица 11
TEFFECACY PSA

Конечный показатель эффективности	TEFFECACY PSA		Разность	95% ДИ
	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг		
PASI 90 на НЕДЕЛЕ 48	84,5% (451/534)	70,0% (360/514)	14,4	(9,2, 19,6)
- Псориатический артрит	82,5% (80/97)	63,3% (50/79)	19,2	(5,0, 33,4)
PASI 75 на НЕДЕЛЕ 12 И НЕДЕЛЕ 48	84,6% (452/534)	80,2% (412/514)	4,5	(-0,3, 9,3)
- Псориатический артрит	90,7% (88/97)	78,5% (62/79)	12,2	(0,3, 24,1)
PASI 90 на НЕДЕЛЕ 12	69,1% (369/534)	76,1% (391/514)	-7	(-12,5, - 1,4)
- Псориатический артрит	71,1% (69/97)	72,2% (57/79)	-1	(-15,5, 13,5)
PASI 75 на НЕДЕЛЕ 12	89,3% (477/534)	91,6% (471/514)	-2,3	(-6,0, 1,4)
- Псориатический артрит	91,8% (89/97)	91,1% (72/79)	0,6	(-8,9, 10,1)
PASI 100 на НЕДЕЛЕ 48	58,2% (311/534)	48,4% (249/514)	9,8	(3,6, 16,0)
- Псориатический артрит	56,7% (55/97)	44,3% (35/79)	12,4	(-3,5, 28,3)
IGA 0 на НЕДЕЛЕ 48	62,2% (332/534)	50,4% (259/514)	11,8	(5,6, 17,9)
- Псориатический артрит	58,8% (57/97)	45,6% (36/79)	13,2	(-2,7, 29,1)
IGA 0/1 на НЕДЕЛЕ 48	85,0% (454/534)	74,9% (385/514)	10,1	(5,1, 15,1)
- Псориатический артрит	88,7% (86/97)	73,4% (58/79)	15,2	(2,5, 28,0)

[TEFFECACY_PSA.RTF]

[CNT01959\PSO3009\DBR_WEEK_056\RE_WEEK_056_CSR\PDEV\TEFFECACY_PSA.S

AS] 08DEC2018, 10:03

PASI 90/PASI 100 и IGA 0/1, распределенные по квартилям массы

Таблица 12

PASI 90 на неделе 48 по квартилям массы тела

Категория массы (кг)	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг	Различие между лечениями	Нижний предел	Верхний предел
<=74	86,7% (124/143)	75,6% (93/123)	11,1%	0,9%	21,3%
>74-<=87	89,1% (106/119)	73,0% (103/141)	16,0%	6,0%	26,0%
>87-<=100	80,3% (106/132)	71,0% (88/124)	9,3%	-1,9%	20,6%
>100	82,1% (115/140)	61,3% (76/124)	20,9%	9,4%	32,3%

Таблица 13

PASI 100 на неделе 48 по квартилям массы тела

Категория массы (кг)	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг	Различие между лечениями	Нижний предел	Верхний предел
<=74	58,7% (84/143)	56,1% (69/123)	2,6%	-10,0%	15,3%
>74-<=87	66,4% (79/119)	51,8% (73/141)	14,6%	2,0%	27,2%
>87-<=100	59,1% (78/132)	47,6% (59/124)	11,5%	-1,4%	24,4%
>100	50,0% (70/140)	38,7% (48/124)	11,3%	-1,4%	24,0%

Таблица 14

IGA 0/1 на неделе 48 по квартилям массы тела

Категория массы (кг)	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг	Различие между лечениями	Нижний предел	Верхний предел
<=74	84,6% (121/143)	78,0% (96/123)	6,6%	-3,6%	16,7%
>74-<=87	89,9% (107/119)	78,7% (111/141)	11,2%	1,8%	20,6%
>87-<=100	83,3% (110/132)	80,6% (100/124)	2,7%	-7,5%	12,9%
>100	82,9% (116/140)	62,9% (78/124)	20,0%	8,6%	31,3%

Таблица 15

IGA 0 на неделе 48 по квартилям массы тела

Категория массы (кг)	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг	Различие между лечениями	Нижний предел	Верхний предел
<=74	61,5% (88/143)	58,5% (72/123)	3,0%	-9,6%	15,6%
>74-<=87	71,4% (85/119)	53,9% (76/141)	17,5%	5,2%	29,9%
>87-<=100	61,4% (81/132)	50,0% (62/124)	11,4%	-1,5%	24,2%
>100	55,7% (78/140)	39,5% (49/124)	16,2%	3,5%	28,9%

Примечание. В группе, получавшей 300 мг секукинумаба было два пациента без данных об исходной массе тела, так что в группе, получавшей секукинумаб, перечислены только 512 пациентов вместо 514 пациентов.

Таблица 16

IGA0/1 по категориям ИМТ

Исходный группа 1	ИМТ Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг	Различие между лечениями	Нижний предел	Верхний предел
Норма (< 25)	85,8% (115/134)	77,1% (84/109)	8,8%	-1,9%	19,4%
Избыточная масса тела (>= 25 и < 30)	86,9% (153/176)	81,9% (145/177)	5,0%	-3,1%	13,1%
Ожирение (>= 30)	83,0% (185/223)	69,3% (156/225)	13,6%	5,4%	21,9%

Примечание. В группе, получавшей 100 мг гуселькумаба, был один пациент без исходных данных о росте, так что в вышеуказанном анализе перечислены только 533 пациента, а не 534 пациента. В группе, получавшей 300 мг секукинумаба, было только 511 пациентов с данными об исходном росте, так что в вышеуказанном анализе перечислены только 511 пациентов, а не 514 пациентов.

Таблица 17

Сводные данные об покомпонентных ответах PASI на неделе 48

	Гуселькумаб 100 мг	Секукинумаб 300 мг
Вся анализируемая группа, n	534	514
Голова и шея, n	499	481
100%-е улучшение, n (%)	399 (80,0)	360 (74,8)
≥ 90% улучшение, n (%)	424 (85,0)	371 (77,1)
Туловище, n	512	494
100%-е улучшение, n (%)	432 (84,4)	384 (77,7)
≥ 90% улучшение, n (%)	444 (86,7)	395 (80,0)
Верхние конечности, n	532	510
100%-е улучшение, n (%)	422 (79,3)	322 (63,1)
≥ 90% улучшение, n (%)	435 (81,8)	341 (66,9)
Нижние конечности, n	534	513
100%-е улучшение, n (%)	400 (74,9)	315 (61,4)
≥ 90% улучшение, n (%)	433 (81,1)	343 (66,9)

Таблица 18

Доля пациентов, достигающих ответа PASI 90 на неделе 48 с применением гуселькумаба (GUS) или секукинумаба (SEC) по географическим регионам

	Северная Америка		Восточная Европа		Западная Европа		Австралия		Общее значение	
	GUS 100 мг	SEC 300 мг	GUS 100 мг	SEC 300 мг	GUS 100 мг	SEC 300 мг	GUS 100 мг	SEC 300 мг	GUS 100 мг	SEC 300 мг
Рандомизированные пациенты, n	199	192	171	167	129	119	35	36	534	514
Число пациентов с ответом PASI 90, n (%)	157 (78,9)	116 (60,4)	155 (90,6)	127 (76,0)	107 (82,9)	89 (74,8)	32 (91,4)	28 (77,8)	451 (84,5)	360 (70,0)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения псориаза у пациента, включающий прекращение лечения пациента, ранее получавшего по меньшей мере одну дозу секукиумаба, и принятие решения о лечении пациента антителом к ИЛ-23, и введение пациенту антитела к ИЛ-23 в клинически подтвержденном безопасном и клинически подтвержденном эффективном количестве, причем антитело к ИЛ-23 содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, причем указанная вариабельная область легкой цепи содержит:

аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 50;

аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO: 56; и

аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO: 73,

причем указанная вариабельная область тяжелой цепи содержит:

аминокислотную последовательность определяющей комплементарность области тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 5;

аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 20; и

аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 44;

где антитело к ИЛ-23 вводят в дозе 100 мг.

2. Способ по п.1, в котором клинический конечный показатель псориаза представляет собой индекс площади поверхности псориаза и степени тяжести (PASI) 90, PASI100, общую оценку исследователем (IGA) 0 и/или IGA 1.

3. Способ по п.2, в котором клинический конечный показатель псориаза измеряют через 44 и/или 48 недель после начала лечения антителом к ИЛ-23.

4. Способ по п.3, в котором клинический конечный показатель псориаза измеряют через 48 недель после начала лечения антителом к ИЛ-23.

5. Способ по п.1, в котором антитело к ИЛ-23 вводят в начальной дозе, через 4 недели после начальной дозы и каждые 8 недель после введения дозы на 4-й неделе.

6. Способ по п.1, в котором антитело секукиумаб вводят в начальной дозе, через 1 неделю после начальной дозы, через 2 недели после начальной дозы, через 3 недели после начальной дозы, через 4 недели после начальной дозы и каждые 4 недели после введения дозы на 4-й неделе.

7. Способ по п.1, в котором антитело к ИЛ-23 является безопасным и эффективным лечением псориаза в области тела пациента, выбранной из группы, состоящей из волосистой части головы, ногтей, рук и ступней.

8. Способ по п.1, в котором антитело к ИЛ-23 присутствует в композиции, содержащей 100 мг/мл антитела; 7,9% (мас./об.) сахарозы, 4,0 мМ гистидина, 6,9 мМ L-гистидина моногидрохлорида моногидрата; 0,053% (мас./об.) полисорбата 80 в фармацевтической композиции; причем разбавитель представляет собой воду в стандартном состоянии.

9. Способ по п.8, дополнительно включающий введение пациенту одного или более дополнительных лекарственных средств, применяемых для лечения псориаза.

10. Способ по п.9, в котором дополнительное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из: иммунодепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), метотрексата (MTX), антител к поверхностному маркеру В-клеток, антител к CD20, ритуксимаба, ингибиторов ФНО, кортикостероидов и костимулирующих модификаторов.

11. Способ по п.1, в котором антитело к ИЛ-23 является эффективным для уменьшения симптома псориаза у пациента, индукции клинического ответа, индукции или поддержания клинической ремиссии, ингибирования прогрессирования заболевания или ингибирования осложнения заболевания у пациента.

12. Способ по п.1, в котором пациента лечат от псориаза от умеренной до тяжелой степени.

13. Способ по п.1, где антитело к ИЛ-23 представляет собой гуселькумаб.

14. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию измерения клинического конечного показателя псориаза PASI90, PASI100, IGA 0 и/или IGA 1 на 44 и/или 48 неделе после начала лечения, прекращения лечения пациента, ранее получавшего по меньшей мере одну дозу секукиумаба, и лечения пациента где антитело к ИЛ-23 представляет собой гуселькумаб.

15. Способ по п.1, в котором у пациента псориазический артрит.

16. Способ лечения псориаза у пациента, включающий прекращение лечения пациента, ранее получавшего по меньшей мере одну дозу секукиумаба, и принятие решения о лечении пациента антителом к ИЛ-23, и введение пациенту антитела к ИЛ-23 в клинически подтвержденном безопасном и клинически подтвержденном эффективном количестве, причем антитело к ИЛ-23 содержит вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 116 и вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 106, где антитело к ИЛ-23 вводят в дозе 100 мг.

17. Способ по п.16, в котором клинический конечный показатель псориаза представляет собой PASI90, PASI100, IGA 0 и/или IGA 1.

18. Способ по п.17, в котором клинический конечный показатель псориаза измеряют через 44 и/или 48 недель после начала лечения антителом к ИЛ-23.

19. Способ по п.18, в котором клинический конечный показатель псориаза измеряют через 48 недель после начала лечения антителом к ИЛ-23.

20. Способ по п.16, в котором антитело к ИЛ-23 вводят в начальной дозе, через 4 недели после начальной дозы и каждые 8 недель после введения дозы на 4-й неделе.

21. Способ по п.16, в котором антитело секукинумаб вводят в начальной дозе, через 1 неделю после начальной дозы, через 2 недели после начальной дозы, через 3 недели после начальной дозы, через 4 недели после начальной дозы и каждые 4 недели после введения дозы на 4-й неделе.

22. Способ по п.16, в котором антитело к ИЛ-23 является безопасным и эффективным лечением псориаза в области тела пациента, выбранной из группы, состоящей из волосистой части головы, ногтей, рук и ступней.

23. Способ по п.16, в котором антитело к ИЛ-23 присутствует в композиции, содержащей 100 мг/мл антитела; 7,9% (мас./об.) сахарозы, 4,0 мМ гистидина, 6,9 мМ L-гистидина моногидрохлорида моногидрата; 0,053% (мас./об.) полисорбата 80 в фармацевтической композиции; причем разбавитель представляет собой воду в стандартном состоянии.

24. Способ по п.23, дополнительно включающий введение пациенту одного или более дополнительных лекарственных средств, применяемых для лечения псориаза.

25. Способ по п.24, в котором дополнительное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из: иммунодепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), метотрексата (MTX), антител к поверхностному маркеру В-клеток, антител к CD20, ритуксимаба, ингибиторов ФНО, кортикостероидов и костимулирующих модификаторов.

26. Способ по п.16, в котором антитело к ИЛ-23 является эффективным для уменьшения симптома псориаза у пациента, индукции клинического ответа, индукции или поддержания клинической ремиссии, ингибирования прогрессирования заболевания или ингибирования осложнения заболевания у пациента.

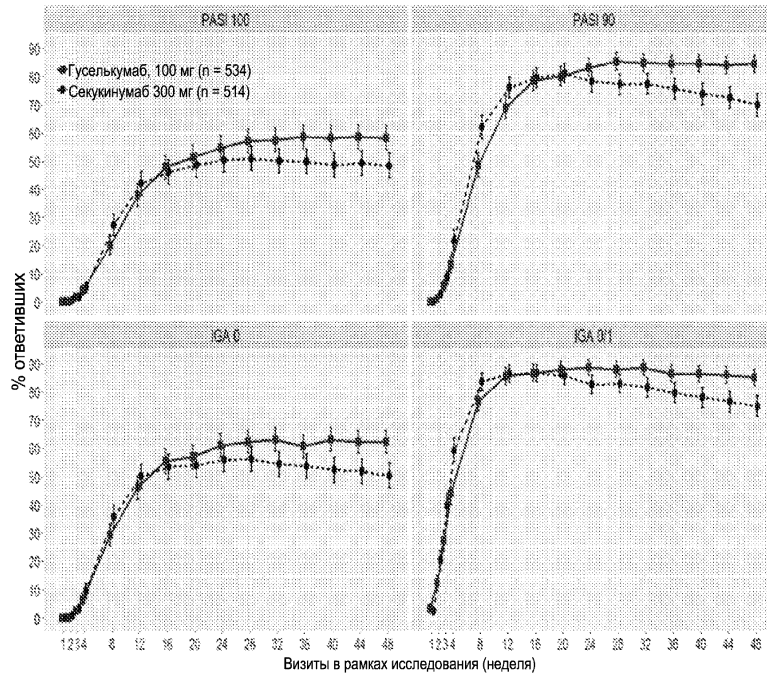
27. Способ по п.16, в котором пациента лечат от псориаза от умеренной до тяжелой степени.

28. Способ по п.16, где антитело к ИЛ-23 представляет собой гуселькумаб.

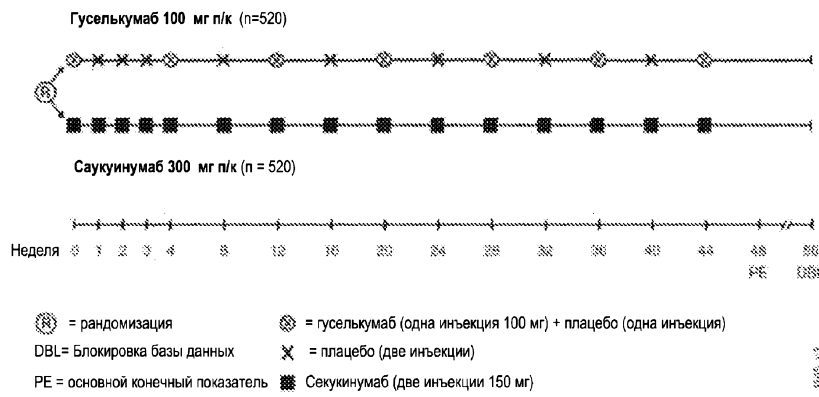
29. Способ по п.27, дополнительно включающий стадию измерения клинического конечного показателя псориаза PASI90, PASI100, IGA 0 и/или IGA 1 на 44 и/или 48 неделе после начала лечения, прекращения лечения пациента, ранее получавшего по меньшей мере одну дозу секукинумаба, и лечения пациента гуселькумабом.

30. Способ по п.16, в котором у пациента псориатический артрит.

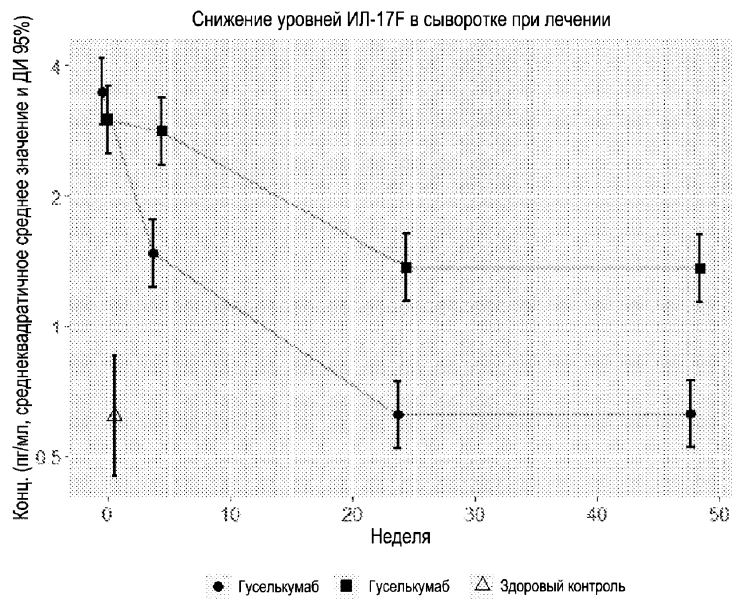
31. Способ лечения бляшковидного псориаза средней и тяжелой степени у взрослого пациента, который является кандидатом для системной терапии или фототерапии, включающий прекращение лечения пациента, ранее получавшего по меньшей мере одну дозу секукинумаба, и принятие решения о лечении пациента антителом к ИЛ-23, и введение пациенту антитела к ИЛ-23 в клинически подтвержденном безопасном и клинически подтвержденном эффективном количестве, причем антитело содержит вариативную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 116 и вариативную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 106, причем доза составляет 100 мг, которую вводят путем подкожной инъекции на неделе 0, неделе 4 и затем каждые 8 недель, и антитело присутствует в концентрации 100 мг/мл в предварительно заполненной однократной дозой шприце, содержащем 7,9% (мас./об.) сахарозы, 4,0 мМ гистидина, 6,9 мМ L-гистидина моногидрохлорида моногидрата; 0,053% (мас./об.) полисорбата 80, и разбавитель представляет собой воду в стандартном состоянии, где антитело к ИЛ-23 вводят в дозе 100 мг.



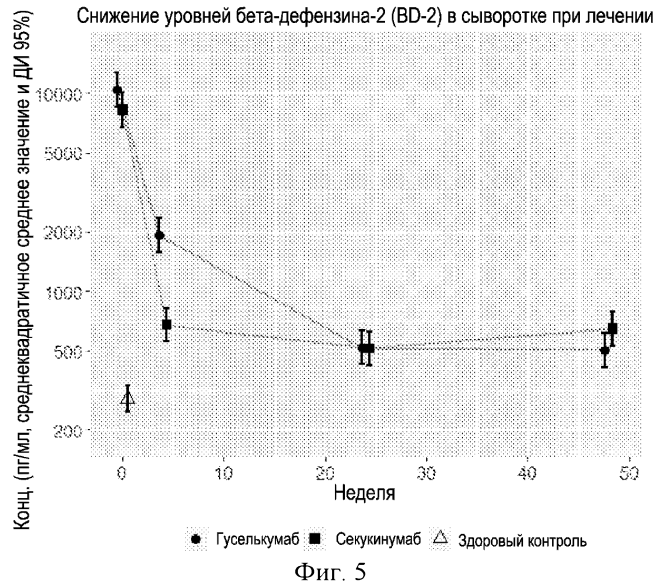
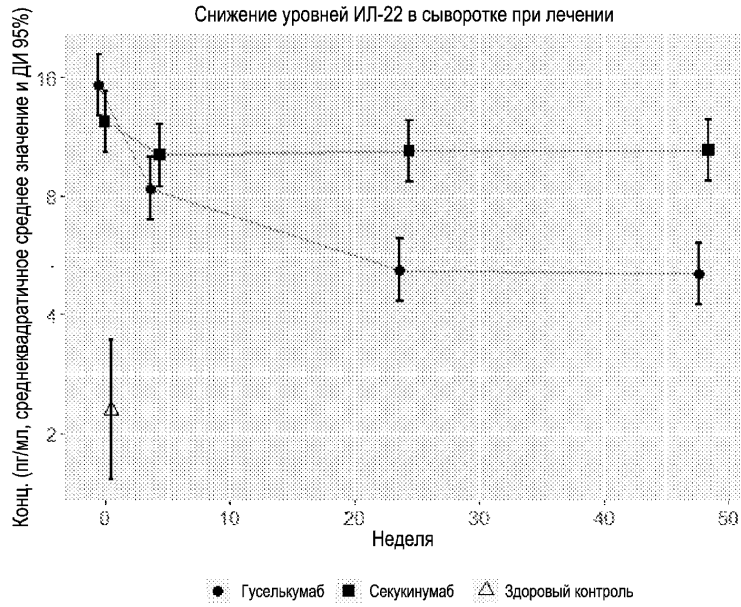
Фиг. 1



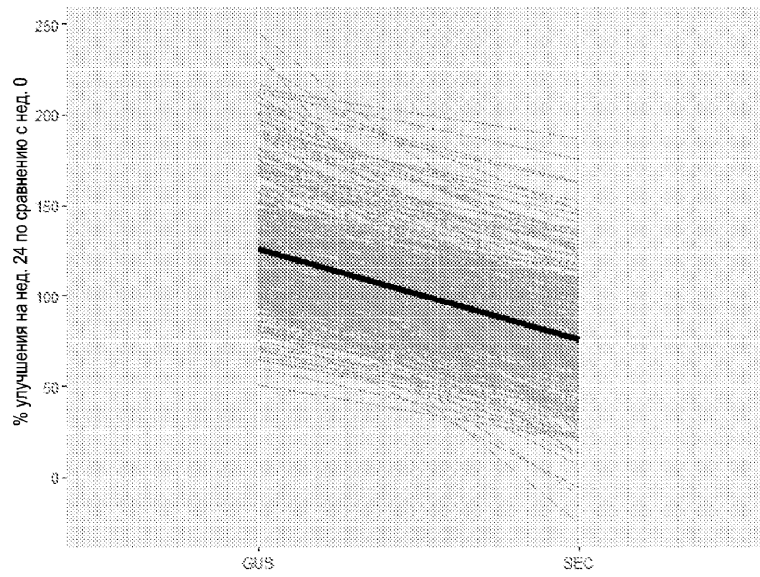
Фиг. 2



Фиг. 3

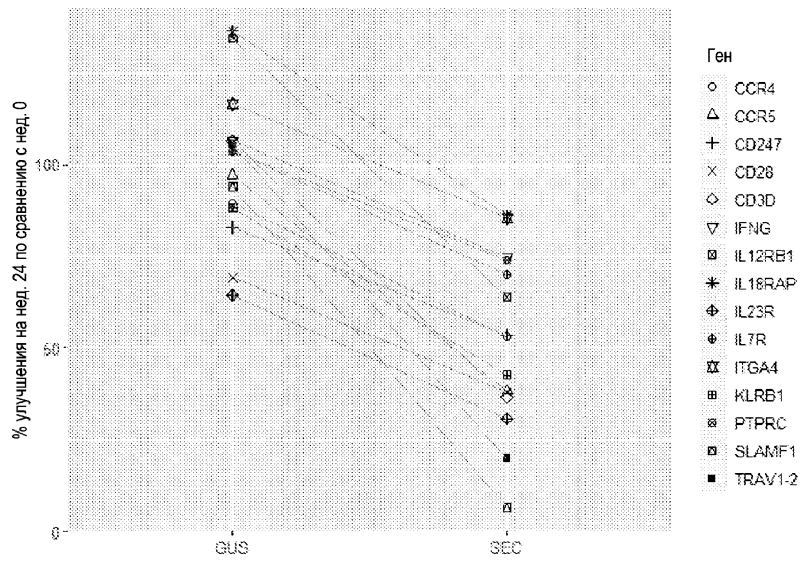


Часть индуцированных генов в пораженной псориазом коже лучше нормализовалась на 24 неделе при помощи GUS, чем при помощи SEC



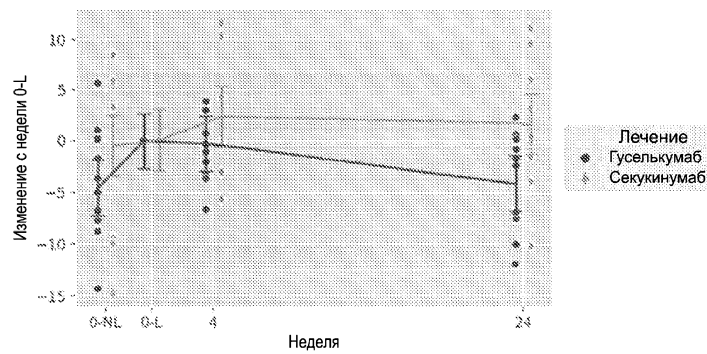
Фиг. 6

Повышенная экспрессия группы генов МАИТ-клеток в пораженной псориазом коже лучше нормализовалась на неделе 24 при помощи GUS, чем при помощи SEC

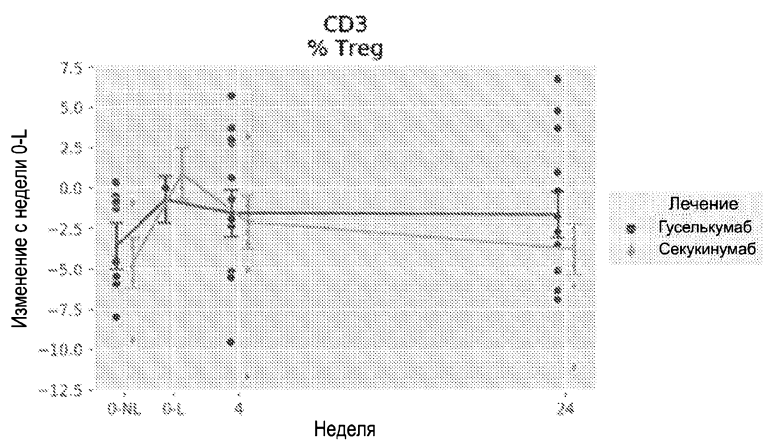


Фиг. 7

Частота встречаемости TRM CD8 среди Т-клеток CD3

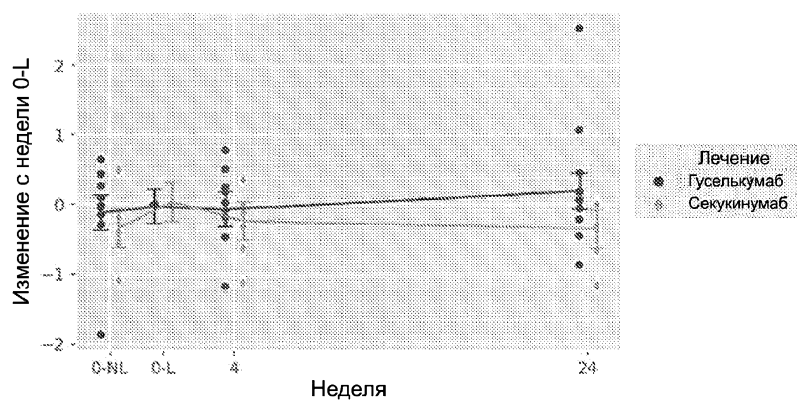


Фиг. 8



Фиг. 9

**Соотношение общего
числа Treg к TRM CD8**



Фиг. 10

