

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується антитіла hum13B8-b до IL-23p19 або його антигензв'язувального фрагмента та їх застосування в лікуванні псоріатичного артриту. У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується способу лікування псоріатичного артриту, де лікування приводить до поліпшення порівняно з вихідним значенням як кількості хворобливих суглобів, так і кількості припухлих суглобів. У деяких варіантах здійснення даний винахід стосується способу визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Псоріаз (PsO) являє собою хронічне запальне шкірне порушення, що вражає приблизно 1-2 % людей в усьому світі. Псоріатичний артрит (PsA) був визначений як унікальний запальний артрит, асоційований з PsO. Точна поширеність невідома, але оцінки варіюються від 0,3 % до 1 % популяції; серед пацієнтів з PsO спостережувана поширеність запального артриту варіюється від 6 % до 42 %. Клінічні ознаки зазвичай проявляються у вигляді олігоартикулярного й помірного захворювання. Однак із часом PsA стає поліартикулярним і являє собою важке захворювання у щонайменше 20 % пацієнтів. Gladman et al., Ann. Rheum. Dis. 64(Suppl II): ii14-ii17 (2005). Симптоми включають болючість, біль і скутість у суглобах і навколо них, дактиліт, спондиліт, біль у п'ятах і набряклість, деформацію нігтів (знебарвлення, розщеплення або поява крапкових поглиблень на нігтях) і загальну втоми. Пацієнти з PsA, у яких є поліартикулярне захворювання, мають ризик прогресування захворювання. Крім прогресування клінічної й радіологічної поразки, у пацієнтів з PsA знижується якість життя, пов'язана зі станом здоров'я. Gladman et al. (2005).

Сучасні варіанти лікування PsA включають нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID), кортикостероїди, засоби лікування для місцевого застосування (для шкіри), світлотерапію (для шкіри), фізіотерапію й протиревматичний лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання (DMARD). Також існує два типи біологічних препаратів, схвалених для застосування в лікуванні PsA, і нещодавно схвалений засіб, який націлюється на інтерлейкін-12 (IL-12) і IL-23. Метотрексат (MTX) схвалений Управлінням США з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) для лікування стану шкіри у випадку PsO, але він часто використовується не за призначенням у випадку PsA. Повідомлялося, що метотрексат забезпечує полегшення симптомів у деяких пацієнтів із множинним ураженням суглобів і PsO, але існує мало наукових доказів на користь його застосування як засобу, що модифікує перебіг захворювання, у випадку PsA.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

У даному документі передбачений спосіб лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, який цього потребує, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тиждень 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2.

Також у даному документі передбачений спосіб лікування псоріатичного артриту, який включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості антитіла hum13B8-b до IL-23p19, де лікування приводить до поліпшення на щонайменше 20 % порівняно з вихідним значенням кількості хворобливих суглобів і кількості припухлих суглобів, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2.

У даному документі додатково передбачений спосіб лікування псоріатичного артриту, який включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості антитіла hum13B8-b до IL-23p19, де лікування приводить до поліпшення на щонайменше 50 % порівняно з вихідним значенням кількості хворобливих суглобів і кількості припухлих суглобів, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2.

У даному документі додатково передбачений спосіб лікування псоріатичного артриту, який включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості антитіла hum13B8-b до IL-23p19, де лікування приводить до поліпшення на щонайменше 70 % порівняно з вихідним значенням кількості хворобливих суглобів і кількості припухлих суглобів, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2.

У даному документі додатково передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тиждень 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після введення першої дози, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де значення відповіді ACR20, що становить щонайменше приблизно 40 % на тиждень 24 або тиждень 52, вказує на ефективність антитіла.

У даному документі додатково передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після введення першої дози, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де значення відповіді ACR50, що становить щонайменше приблизно 20 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла.

У даному документі додатково передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після введення першої дози, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де значення відповіді ACR70, що становить щонайменше 10 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де поліпшення на щонайменше 75 % порівняно з вихідним значенням індексу поширеності й тяжкості псоріазу на тижні 52 вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення поліпшення на щонайменше 90 % порівняно з вихідним значенням індексу поширеності й тяжкості псоріазу на тижні 52 вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення поліпшення на 100 % порівняно

з вихідним значенням індексу поширеності й тяжкості псоріазу на тижні 52 вказує на ефективність антитіла.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де знижений порівняно з вихідним значенням показник DAS28-CRP на тижні 52 вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення у пацієнта може бути зниження показника DAS28 на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 одиниць.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де статистично значуще поліпшення щодо активності захворювання, визначене за критеріями мінімальної активності захворювання (MDA), на тижні 52 вказує на ефективність антитіла.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Фігура 1 являє собою схематичне уявлення дизайну дослідження. Скорочення: В/І = вихідний рівень; LTE = довгострокове продовження; мг = міліграм; PtGA = загальна оцінка пацієнтом; q = один раз в; Tildra = тилдракізумаб; тижд. = тиждень.

На фігурі 2 показаний ACR20/50/70 для пацієнтів до 52 тижня протягом лікування та у певні моменти часу. Скорочення: Q4W - один раз в 4 тижні; Q12W - один раз в 12 тижнів; TIL - тилдракізумаб.

На фігурі 3 показаний ACR20/50/70 для пацієнтів до 24 тижня протягом лікування та у певні моменти часу. Скорочення: PBO - плацебо; Q4W - один раз в 4 тижні; Q12W - один раз в 12 тижнів; TIL - тилдракізумаб. *P < 0,05; †P < 0,001; ‡P < 0,0001 порівняно з плацебо.

На фігурі 4 показані значення частоти відповіді щодо мінімальної активності захворювання від вихідного рівня до тижня 52 у пацієнтів з PsA протягом лікування і в певні моменти часу. Планики погіршностей представляють 95 % довірчий інтервал. Скорочення: PsA - псоріатичний артрит; Q4W - один раз в 4 тижні; Q12W - один раз в 12 тижнів; TIL - тилдракізумаб.

На фігурі 5 показані значення частоти відповіді за PASI 75/90/100 до тижня 52 протягом лікування й у певні моменти часу. Показники частоти відповіді розраховували у пацієнтів з BSA $\geq$ 3 % на вихідному рівні. Чорні символи, що відповідають р-значенням, аналізували з застосуванням підстановки даних за відсутності відповіді для відсутніх відповідей. Р-значення базуються на тесті Кохрана-Мантеля-Хензеля (з попереднім застосуванням антитіл до TNF і вихідною вагою як факторів стратифікації) для набору даних для підстановки даних за відсутності відповіді. *P < 0,05; †P < 0,001;

$\ddagger P < 0,0001$ порівняно з плацебо. Скорочення: BSA - площа поверхні тіла; PASI - індекс поширеності й тяжкості псоріазу; Q4W - один раз в 4 тижні; Q12W - один раз в 12 тижнів; TIL - тилдракізумаб.

На фігурі 6 показані значення частоти відповіді DAS28-CRP протягом лікування й у певні моменти часу. Планки погіршностей представляють 95 % довірчий інтервал. Скорочення: Q4W - один раз в 4 тижні; Q12W - один раз в 12 тижнів; TIL - тилдракізумаб.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Даний винахід стосується антитіла hum13B8-b до IL-23p19 або його антигензв'язувального фрагмента та їх застосування в лікуванні псоріатичного артриту. У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, який цього потребує, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2.

При застосуванні згідно з даним розкриттям, якщо не зазначене інше, усі технічні й наукові терміни слід розуміти як такі, що мають значення, яке звичайно розуміє фахівець у даній галузі. Якщо контекстом не передбачене інше, терміни в однині включають множину, і терміни в множині включають однину.

Використовуваний у даному документі термін "антитіло" стосується білка, який здатен розпізнавати антиген і специфічно зв'язуватися з антигеном. Звичайні або стандартні антитіла ссавців включають тетрамер, який звичайно складається з двох ідентичних пар поліпептидних ланцюгів, при цьому кожна пара складається з одного "легкого" ланцюга (зазвичай, який характеризується молекулярною масою, що становить приблизно 25 кДа) і одного "важкого" ланцюга (зазвичай, який характеризується молекулярною масою, що становить приблизно 50-70 кДа). Використовувані в даному документі терміни "важкий ланцюг" і "легкий ланцюг" стосуються будь-якого поліпептиду імуноглобуліну, який характеризується послідовністю варіабельного домену, достатньою для надання специфічності антигену-мішені. Амінокінцева частина кожного легкого й важкого ланцюга, зазвичай, містить варіабельний домен, що становить від приблизно 100 до 110 або більше амінокислот, який, зазвичай, відповідає за розпізнавання антигену. Карбоксикінцева частина кожного ланцюга, зазвичай, визначає константний домен, відповідальний за ефекторну функцію. Таким чином, в антитілі, що зустрічається у природі, повнорозмірний поліпептид важкого ланцюга імуноглобуліну містить варіабельний домен (V_H) і три константні домени (C_{H1} , C_{H2} і C_{H3}), а також шарнірну ділянку між C_{H1} і C_{H2} , де V_H -домен знаходиться на амінокінці поліпептиду, і C_{H3} -домен знаходиться на карбоксикінці, та повнорозмірний поліпептид легкого ланцюга імуноглобуліну містить варіабельний домен (V_L) і константний домен (C_L), де V_L -домен перебуває на амінокінці поліпептиду, і C_L -домен перебуває на карбоксикінці.

У повнорозмірних легких і важких ланцюгах варіабельні та константні домени, зазвичай, з'єднані за допомогою "J"-ділянки з приблизно 12 або більше амінокислот, при цьому важкий ланцюг також містить "D"-ділянку з приблизно 10 додаткових амінокислот. Варіабельні ділянки кожної пари легких/важких ланцюгів зазвичай утворюють антигензв'язувальний сайт. Варіабельні домени антитіл, що зустрічаються в природі, зазвичай характеризуються однаковою загальною структурою відносно консервативних каркасних ділянок (FR), з'єднаних трьома гіперваріабельними ділянками, які також називають ділянками, що визначають комплементарність, або CDR. CDR двох ланцюгів з кожної пари зазвичай вирівняні за каркасними ділянками, що може забезпечувати можливість зв'язування з конкретним епітопом. Від амінокінця до карбоксикінця варіабельні домени як легкого, так і важкого ланцюга зазвичай містять домени FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 і FR4.

Використовуваний у даному документі термін "антигензв'язувальний фрагмент" стосується частини інтактного антитіла та/або варіабельних доменів інтактного антитіла, що визначають зв'язування з антигеном. Відомо, що антигензв'язувальна функція антитіла може здійснюватися за допомогою фрагментів повнорозмірного антитіла. Приклади фрагментів антитіл включають без обмеження фрагменти Fab, Fab', F(ab')₂ і Fv, лінійні антитіла, одноланцюгові антитіла, діатіла та поліспецифічні антитіла, утворені з фрагментів антитіл.

У конкретних варіантах здійснення антитіло hum13B8-b до IL-23p19 являє собою тилдракізумаб. Використовуваний у даному документі термін "тилдракізумаб" стосується гуманізованого моноклонального антитіла до IL-23p19, також відомого як SCH 900222 або MK-3222. Тилдракізумаб являє собою високоафінне (297 пікомоль [pM]) гуманізоване антитіло, що являє собою імуноглобулін G1/каппа (IgG1/κ), яке специфічно зв'язується з білком p19 із гетеродимеру IL-23, але не зв'язує IL-12 людини (IL-12/23p40 і гетеродимер IL12p35) або IL-12/23p40 людини.

У конкретних варіантах здійснення тилдракізумаб містить поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і який розкритий у патентах США № 8404813 і № 8293883, розкриття кожного з яких включені у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті. В інших варіантах здійснення тилдракізумаб або його антигензв'язувальний фрагмент містять

варіабельний домен важкого ланцюга й варіабельний домен легкого ланцюга, де варіабельний домен важкого ланцюга містить послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 з амінокислотних послідовностей під SEQ ID NO: 3-5, і де варіабельний домен легкого ланцюга містить послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 з амінокислотних послідовностей під SEQ ID NO: 6-8.

Використовувані в даному документі терміни "суб'єкт" і "пацієнт" є взаємозамінними. У деяких варіантах здійснення суб'єкту та/або пацієнти є ссавцями.

"Порушення" являє собою будь-який стан для якого лікування з застосуванням антитіл за даним винаходом може принести користь. У даному документі терміни "порушення" і "стан" використовуються взаємозамінно і включають хронічні та гострі порушення або захворювання, у тому числі такі патологічні стани, у випадку яких пацієнт схильний до розвитку розглянутого порушення.

Використовувані у даному документі терміни "лікування" або "лікувати" стосуються як терапевтичного лікування, так і профілактичних або превентивних заходів. Пацієнти, які потребують лікування, включають пацієнтів з псоріатичним артритом, а також тих, що характеризуються схильністю до псоріатичного артриту, або тих, що потребують попередження псоріатичного артриту.

Використовувані в даному документі терміни "введення" або "здійснення введення" стосуються забезпечення доставки, приведення у контакт і/або доставки антитіла або його фрагмента будь-яким придатним шляхом для досягнення необхідного ефекту. Введення може включати без обмеження пероральне, під'язичне, парентеральне (наприклад, внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньошкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосуглобове, внутрішньоартеріальне, інтрасиновіальне, інтрастернальне, інтратекальне, внутрішньоосередкове або інтракраніальне введення), трансдермальне, місцеве, трансбукальне, ректальне, вагінальне, назальне, очне, шляхом інгаляції та з застосуванням імплантатів.

У деяких варіантах здійснення антитіло hum13B8-b до IL-23p19 або його антигензв'язувальний фрагмент вводяться один раз в два тижні, один раз в чотири тижні, один раз в шість тижнів, один раз в вісім тижнів, один раз в десять тижнів або один раз в дванадцять тижнів.

Використовуваний у даному документі термін "тиждень 0" стосується першого дня введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 або його антигензв'язувального фрагмента.

У деяких варіантах здійснення антитіло hum13B8-b до IL-23p19 або його антигензв'язувальний фрагмент вводяться протягом періоду лікування, що становить два тижні, протягом періоду лікування, що становить чотири тижні, протягом періоду лікування, що становить шість тижнів, протягом періоду лікування, що становить вісім тижнів, протягом періоду лікування, що становить дванадцять тижнів, протягом періоду лікування, що становить двадцять чотири тижні, протягом періоду лікування, що становить тридцять шість тижнів, протягом періоду лікування, що становить сорок вісім тижнів, протягом періоду лікування, що становить шістдесят тижнів, протягом періоду лікування, що становить сімдесят два тижні, або протягом періоду лікування, що становить один рік або довше.

Терапевтична доза антитіла hum13B8-b до IL-23p19 або його антигензв'язувального фрагмента буде варіюватися, зокрема, залежно від розміру (вага тіла, поверхня тіла або розмір органу) і стану (вік і загальний стан здоров'я) пацієнта. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводяться одна або більше доз антитіла hum13B8-b до IL-23p19 або його антигензв'язувального фрагмента, де доза становить 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг, 140 мг, 160 мг, 180 мг або 200 мг. У деяких варіантах здійснення перша доза й наступна доза антитіла hum13B8-b до IL-23p19 або його антигензв'язувального фрагмента є однаковими. У деяких варіантах здійснення перша доза й наступна доза антитіла hum13B8-b до IL-23p19 або його антигензв'язувального фрагмента відрізняються. У деяких варіантах здійснення перша доза становить 100 мг. У деяких варіантах здійснення перша доза становить 200 мг. У деяких варіантах здійснення наступна доза становить 100 мг. У деяких варіантах здійснення наступна доза становить 200 мг. У деяких варіантах здійснення перша доза й наступна доза становлять 100 мг. У деяких варіантах здійснення перша доза й наступна доза становлять 200 мг.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб лікування псоріатичного артриту, який включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості антитіла hum13B8-b до IL-23p19, де лікування приводить до поліпшення на щонайменше 20 %, щонайменше 50 % або щонайменше 70 % порівняно з вихідним значенням кількості хворобливих суглобів і кількості припухлих суглобів, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2.

Для підрахунку суглобів було описано п'ять клінічних профілів у пацієнтів з PsA: дистальний міжфаланговий (DIP), асиметричний олігоартикулярний, симетричний поліартикулярний, спондиліт і мутилюючий артрит. Периферичні суглоби оцінюються щодо болючості й набрякості. Не існує затверджених показників для оцінки периферичних суглобів у випадку PsA; використовуваний показник являє собою кількість суглобів згідно з ACR, початково розроблений для оцінки пацієнтів з ревматоїдним артритом (RA). Кількість суглобів згідно з ACR знаходиться в діапазоні від 28, 44, 68 до 78 у випадку болючості та від 28, 44, 66 до 76 у випадку набрякості (за винятком стегон у оцінці

набряклості, яка не відчувається у тазостегнових суглобах). Кількість суглобів згідно з ACR, що становить 68 хворобливих і 66 припухлих суглобів, включає більшість суглобів, уражених PsA, і їх підрахунок можна легко здійснити під час клінічного візиту. Вони включають скронево-нижньощелепні, груднинно-ключичні, акроміально-ключичні, плечові, ліктьові, зап'ясткові (включаючи зап'ястково-п'ясткові та міжзап'ясткові суглоби як 1 одиницю), п'ястково-фалангові (MCP), проксимальні міжфалангові (PIP), DIP, тазостегнові, колінні, гомілковостопні суглоби, поперечні суглоби передплюсни (включаючи підтаранний), плюснефалангові та міжфалангові суглоби пальців стопи (проксимальні та дистальні суглоби кожного пальця стопи вважаються за 1 одиницю).

Згідно з критеріями відповіді 20/50/70 Американської колегії ревматологів (ACR20/50/70) вимірюється відсоток суб'єктів з поліпшенням на щонайменше 20 %, 50 % або 70 % порівняно з вихідним значенням у випадку хворобливих суглобів (68) і припухлих суглобів (66) разом з відповідним поліпшенням у відсотках трьох із п'яти інших пунктів: 1) PGA активності захворювання (як виміряно з застосуванням VAS), 2) PtGA активності захворювання (як виміряно з застосуванням VAS), 3) оцінка болю пацієнтом (як виміряно з застосуванням VAS), 4) самостійна оцінка обмеження функціональності пацієнтом (як виміряно з застосуванням HAQ-DI) і 5) С-реактивний білок гострої фази (CRP).

С-реактивний білок (CRP) або високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) являє собою білок гострої фази запалення, який виробляється печінкою та який вивільняється в кров протягом декількох годин після пошкодження тканини, початку інфекції або іншої причини запалення, такої як аутоімунне порушення. Помітне підвищення рівнів спостерігається у пацієнтів з активним псоріатичним артритом і служить одним з біомаркерів хворобливого стану, пов'язаного з псоріатичним артритом.

Загальна оцінка активності захворювання лікарем (PGA) стосується оцінки, де лікар оцінює статус PsA у пацієнта за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS). Суб'єкт оцінюється згідно з поточним статусом артриту у суб'єкта. VAS фіксується вербальними описами від "дуже добре" до "дуже погано".

Загальна оцінка активності захворювання пацієнтом (PtGA) стосується оцінки, де суб'єкт оцінює свій поточний загальний статус PsA за допомогою VAS ("З урахуванням всіх шляхів впливу на вас вашого артриту, у середньому, як ви себе почуваєте сьогодні?"), закріпленої вербальними описами від "дуже добре" до "дуже погано".

Оцінка болю пацієнтом стосується оцінки, де суб'єкт оцінює свій рівень болю, який відчуває ("Наскільки сильний біль від артриту ви відчуваєте у даний момент часу?"), з застосуванням VAS. Суб'єкт оцінює свій біль у теперішній момент часу за шкалою з закріпленням вербальними описами "відсутність болю" і "найгірший можливий біль".

Самостійна оцінка обмеження функціональності пацієнтом стосується оцінки, де суб'єкти оцінюють своє загальне обмеження функціональності за минулий тиждень із застосуванням анкети HAQ-DI.

У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в даному документі, приводять до поліпшення на щонайменше 20 %, щонайменше 50 % або щонайменше 70 % порівняно з вихідним рівнем щонайменше трьох із п'яти параметрів, вибраних із групи, що складається з (i) загальної оцінки активності захворювання лікарем, (ii) загальної оцінки активності захворювання пацієнтом, (iii) оцінки болю пацієнтом, (iv) самостійної оцінки обмеження функціональності пацієнтом і (v) рівня CRP гострої фази.

Анкета для оцінки стану здоров'я та індексу обмеження функціональності (HAQ-DI) призначена для оцінки звичайних здатностей пацієнтів із застосуванням їхнього звичайного обладнання. Пацієнти звичайно знаходять HAQ-DI інтуїтивно зрозумілою і пояснення потрібні рідко. Існує вісім категорій, які оцінюються за допомогою HAQ-DI: 1) одягання й догляд за собою, 2) підйом, 3) прийом їжі, 4) ходьба, 5) гігієна, 6) доступність, 7) стиснення й 8) звичайні повсякденні активності. Для кожної із цих категорій пацієнти повідомляють про ступінь складності, яка виникає у них під час виконання двох або трьох конкретних видів активності. Тимчасові обмеження для питань про обмеження функціональності - ОСТАННІЙ ТИЖДЕНЬ, і кожне питання може бути оцінене як 0 (без будь-яких труднощів), 1 (з деякими труднощами), 2 (з великими труднощами) або 3 (неможливо виконати). Також реєструється застосування допоміжних засобів і обладнань для цих видів активності. Застосування будь-якого обладнання або допоміжного засобу приведе до нарахування мінімального бала 2 для цієї категорії в анкеті. Показник індексу обмеження функціональності являє собою середнє значення показників восьми категорій. Якщо відсутні більше двох категорій або 25 %, то бал за шкалою не зараховується. Якщо відсутні менше ніж дві категорії, то сума категорій ділиться на кількість категорій, на які була одержана відповідь. Більш високий показник вказує на більше обмеження функціональності.

Оцінка активності захворювання за 28 пунктами, пов'язаними з С-реактивним білком (DAS28-CRP), стосується виміру активності захворювання, яке оцінюється за 28 суглобами, а тому числі плечовим, ліктьовим, зап'ястним, MCP (1-5), PIP (1-5) і колінним, при цьому всі чотирнадцять суглобів оцінюються для кожної сторони тіла. Сукупний бал одержують у результаті обстеження 28 суглобів щодо набряклості та болючості, загальної оцінки болю і загального статусу з застосуванням VAS і маркера запалення в крові (hsCRP).

Дактилометр Leeds стосується затвердженого інструменту для оцінки дактиліту. Дактилометр використовується для вимірювання окружності основи ураженого пальця й порівняння з

контралатеральним пальцем. LDI являє собою міру даного порівняння разом з оцінкою болючості (0 = відсутність болючості, 1 = болючість, 2 = болючість і похитування, і 3 = болючість і відведення) для суглобів, які вважаються ураженими дактилітом (де дактиліт визначається як 10 % відмінність у співвідношенні окружності ураженого пальця й протилежного пальця). LEI ураховує болючість у шести ділянках: у двох ділянках (ліворуч і праворуч) кожного з латеральних надвиростків плечової кістки, присередніх виростків стегнової кістки й у ділянці прикріплення ахіллового сухожилля. Для кожної ділянки, ураженої ентезитом, здійснюється оцінка суміжного суглоба щодо болючості й набряклості

м'яких тканин, з балом 1, якщо має місце їх прояв. Діапазон шкали LEI становить 0-6.

Індекс поширеності й тяжкості псоріазу (PASI) являє собою міру для визначення середнього ступеня почервоніння, потовщення й шорсткості вогнищ ураження (кожний оцінюється за шкалою 0-4), зважених за площею ураження. Зниження на 75 % показника (PASI 75), що являє собою індекс поширеності й тяжкості псоріазу (PASI), є поточним еталоном первинних кінцевих точок для більшості клінічних випробувань псоріазу.

Мінімальна активність захворювання (MDA) є мірою ремісії захворювання. Пацієнт класифікується як такий, що досяг MDA, якщо задоволено 5 із 7 наступних критеріїв: кількість хворобливих суглобів $\leq$ 1; кількість припухлих суглобів $\leq$ 1; індекс активності й тяжкості псоріазу $\leq$ 1, або площа поверхні тіла $\leq$ 3; оцінка болю пацієнтом за візуальною аналоговою шкалою (VAS) $\leq$ 15; оцінка загальної активності захворювання пацієнтом за VAS $\leq$ 20; оцінка за анкетною для оцінки стану здоров'я (HAQ) $\leq$ 0,5, і кількість болючих точок у випадку ентезиту $\leq$ 1.

Використовувані в даному документі терміни "фармацевтична композиція" або "терапевтична композиція" стосуються з'єднання або композиції, здатної викликати необхідний терапевтичний ефект за належного введення пацієнту. В одному варіанті здійснення справжнього винаходу передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і терапевтично ефективну кількість щонайменше одного антитіла за даним винаходом.

Використовувані в даному документі терміни "фармацевтично прийнятний носій" або "фізіологічно прийнятний носій" стосуються одного або більше матеріалів складу, що підходять для здійснення або поліпшення доставки одного або більше антитіл за даним винаходом.

Передбачені фармацевтичні композиції, що містять тилдракізумаб або окремо, або в комбінації з профілактичними засобами, терапевтичними засобами та/або фармацевтично прийнятними носіями. Фармацевтичні композиції, що містять тилдракізумаб, передбачені в даному документі, призначені для застосування без обмеження у діагностиці, виявленні або моніторингу порушення, для попередження, лікування, контролю або зниження тяжкості порушення або одного або більше його симптомів і/або для дослідження. Склад фармацевтичних композицій, або окремо, або в комбінації з профілактичними засобами, терапевтичними засобами та/або фармацевтично прийнятними носіями, відомий фахівцеві в даній галузі.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де значення відповіді ACR20, що становить щонайменше приблизно 40 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення значення відповіді ACR20, що становить щонайменше приблизно 50 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення значення відповіді ACR20, що становить щонайменше приблизно 60 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де значення відповіді ACR50, що становить щонайменше приблизно 20 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення значення відповіді ACR50, що становить щонайменше приблизно 25 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення значення відповіді ACR50, що становить щонайменше приблизно 30 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить

амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де значення відповіді ACR70, що становить щонайменше приблизно 10 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення значення відповіді ACR70, що становить щонайменше приблизно 12 % на тижні 24, вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення значення відповіді ACR70, що становить щонайменше приблизно 15 % на тижні 24 або тижні 52, вказує на ефективність антитіла.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де поліпшення на щонайменше 75 % порівняно з вихідним значенням індексу поширеності й тяжкості псоріазу на тижні 52 вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення поліпшення на щонайменше 90 % порівняно з вихідним значенням індексу поширеності й тяжкості псоріазу на тижні 52 вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення поліпшення на 100 % порівняно з вихідним значенням індексу поширеності й тяжкості псоріазу на тижні 52 вказує на ефективність антитіла.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де знижений порівняно з вихідним значенням показник DAS28-CRP на тижні 52 вказує на ефективність антитіла. У деяких варіантах здійснення у пацієнта може бути зниження показника DAS28 на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 одиниць.

У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачений спосіб визначення ефективності антитіла до IL-23p19 для лікування псоріатичного артриту, який включає введення антитіла hum13B8-b до IL-23p19 пацієнту, де пацієнту підшкірно вводять першу дозу антитіла на тижні 0 і наступну дозу один раз в 12 тижнів після цього, і де антитіло hum13B8-b містить: (i) поліпептид легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1, і (ii) поліпептид важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 2, і де статистично значуще поліпшення щодо активності захворювання, визначене за критеріями мінімальної активності захворювання (MDA), на тижні 52 вказує на ефективність антитіла.

ПРИКЛАДИ

Наведені нижче приклади ілюструють конкретні варіанти здійснення даного винаходу та різні шляхи їх застосування. Вони викладені винятково в пояснювальних цілях і не повинні тлумачитися такі, що обмежують обсяг даного винаходу будь-яким чином.

Приклад 1. Введення тилдракіумабу суб'єктам з активним псоріатичним артритом

1. Дизайн дослідження

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження багаторазових доз фази 2b для оцінки ефективності в чотирьох дозових групах тилдракіумабу, що вводили за допомогою підшкірної ін'єкції суб'єктам з активним PsA (NCT02980692). Суб'єкти з активним PsA були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1:1 для одержання 200 міліграмів (мг) тилдракіумабу, що вводили за допомогою підшкірної (SC) ін'єкції один раз в (q) 4 тижні до тижня 52, 200 мг тилдракіумабу, що вводили SC q12 тижнів до тижня 52, 100 мг тилдракіумабу, що вводили SC q12 тижнів до тижня 52, 20 мг тилдракіумабу, що вводили SC на тижнях 0 і 12, потім 200 мг тилдракіумабу на тижні 24 і q12 тижнів після цього до тижня 52, або плацебо, що вводили SC на тижнях 0, 4, 8, 12, 16, 20 і 24, а потім 200 мг тилдракіумабу q12 тижнів після цього до тижня 52. Усі суб'єкти одержували ін'єкції q4 тижні; суб'єкти, рандомізовані в групи 12-тижневого активного лікування, одержували ін'єкції плацебо на тижнях 4, 8, 16, 20, 28, 32, 40 і 44.

Дослідження складалося зі скринінгового періоду (дні від -28 до 0); частини 1 - періоду подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження (від дня 1 до тижня 24); частини 2 - періоду подвійного сліпого наступного спостереження (тижні від 25 до 52) і частини 3 - 20-тижневого періоду відмивання (тижні від 53 до 72). Протягом періоду відмивання суб'єкти більше не одержували тилдракіумаб. Суб'єкти, що демонстрували клінічну відповідь на лікування (який визначається як поліпшення на ≥ 20 % відносно вихідного рівня для кількості як припухлих, так і хворобливих суглобів і поліпшення на ≥ 20 % відносно вихідного рівня для загальної оцінки активності захворювання пацієнтом [PtGA]) на тижні 24, входили в частину 2 дослідження. Суб'єкти, що одержували тилдракіумаб (у дозових групах 100 мг q12 тижнів або 200 мг [q4 і q12 тижнів]) протягом частини 1, які не демонстрували клінічну відповідь на лікування на тижні 24, припиняли прийом досліджуваного препарату. Суб'єкти, що одержували плацебо або 20 мг тилдракіумабу протягом частини 1, які не демонстрували клінічну відповідь на лікування на тижні 24, входили в частину 2 і одержували 200 мг тилдракіумабу q12

тижнів до тижня 52. Суб'єкти в частині 2, які не одержували достатню клінічну користь у будь-який час після тижня 24, припиняли прийом досліджуваного препарату.

Первинну кінцеву точку вимірювали за кількісним співвідношенням суб'єктів, що досягали поліпшення на 20 % відносно вихідного рівня для частоти відповіді згідно з критеріями відповіді Американської колегії ревматологів (ACR20) на тижнях 24 і 52. Вторинні кінцеві точки ефективності включали показники частоти відповіді за ACR50, ACR70 і компоненти відповіді згідно з ACR; кількісне співвідношення суб'єктів, яким потрібне регулювання фонові терапії; кількісне співвідношення суб'єктів, які досягали бала DAS28-CRP < 3,2; кількісне співвідношення суб'єктів, які досягали критеріїв мінімальної активності захворювання (MDA); зміну Лідського індексу дактиліту (LDI) і Лідського індексу ентезиту (LEI) відносно вихідного рівня; зміну бала HAQ-DI відносно вихідного рівня й поліпшення індексу поширеності та тяжкості псоріазу (PASI) на 75 %/90 %/100 %. Також оцінювали РК та імуногенність тилдракізумабу й небажані явища, що виникали після початку лікування (TEAE).

2. Відбір досліджуваної популяції

Популяція суб'єктів включала суб'єктів у віці ≥ 18 років з діагнозом PsA (згідно з критеріями класифікації псоріатичного артриту [CASPAR]) із симптомами, що проявляються протягом щонайменше 6 місяців, ≥ 3 хворобливими та ≥ 3 припухлими суглобами згідно зі скринінгом і на вихідному рівні.

Суб'єкти виключалися з участі в дослідженні, якщо рівень аспартатамінотрансферази (AST) або аланінамінотрансферази (ALT) в ≥ 2 рази перевищував верхню межу норми (ULN), рівень креатиніну в $\geq 1,5$ рази перевищував ULN, рівень прямого білірубіну в сироватці крові становив $\geq 1,5$ мг/дл, кількість лейкоцитів (WBC) становила $< 3,0 \times 10^3$ /мкл або був позитивний результат тесту на ревматоїдний фактор.

У таблиці 1 представлені зведені дані про демографічні характеристики за видами лікування для відібраних суб'єктів. У таблиці 2 представлені зведені дані про характеристики захворювання на вихідному рівні для відібраних суб'єктів. N = кількість суб'єктів у вибірці для аналізу груп лікування та n = кількість суб'єктів у зазначеній категорії без пропущених значень. Вихідний рівень визначається як останнє доступне значення до введення першої дози досліджуваного препарату.

Таблиця 1

Зведені дані про демографічні характеристики за видами лікування у вибірці для повного аналізу

Характеристика	200 мг тилд- ракізумабу q4 тижд. (N=78)	200 мг тилд- ракізумабу q12 тижд. (N=79)	100 мг тилд- ракізумабу (N=77)	20 мг ->200 мг тилд- ракізумабу (N=78)	Плацебо - >200 мг тилд- ракізумабу (N=79)	Усього (N= 391)
Вік (роки)						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення (SD)	50,1 (13,28)	49,3 (11,24)	49,2 (11,85)	47,2 (13,35)	48,1 (13,30)	48,8
Медіанне значення	50,0	49,0	50,0	47,5	47,0	48,0
Min, Max	20, 90	26, 71	18, 77	18, 71	18, 75	18, 90
Стать, n (%)						
Чоловіча	32 (41,0)	42 (53,2)	30 (39,0)	37 (47,4)	35 (44,3)	176 (45,0)
Жіноча	46 (59,0)	37 (46,8)	47 (61,0)	41 (52,6)	44 (55,7)	215 (55,0)
Раса, n (%)						
Європеїдна	76 (97,4)	78 (98,7)	75 (97,4)	75 (96,2)	74 (93,7)	378(96,7)
Негроїдна або афроамериканська	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	3 (3,8)	5 (1,3)
Монголоїдна	0	0	0	0	0	0
Інша	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (2,6)	2 (2,5)	8 (2,0)
Етнічна приналежність, n (%)						
Іспанське/латино американське походження	12 (15,4)	16 (20,3)	11 (14,3)	9 (11,5)	11 (13,9)	59 (15,1)
Не іспанське/не латиноамерикан- ське походження	66 (84,6)	63 (79,7)	66 (85,7)	69 (88,5)	68 (86,1)	332 (84,9)

Зріст (см)						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення (SD)	167,95 (8,944)	169,93 (9,930)	168,54 (8,921)	169,99 (10,064)	169,86 (9,896)	169,26 (9,556)

Характерис-тика	200 мг тилд- ракізумабу q4 тижд. (N=78)	200 мг тилд- ракізумабу q12 тижд. (N=79)	100 мг тилд- ракізумабу (N=77)	20 мг -> 200 мг тилд- ракізумабу (N=78)	Плацебо -> 200 мг тилд- ракізумабу (N=79)	Усього (N=391)
Медіанне значення	168,00	170,00	168,00	168,46	170,00	168,00
Min, Max	150,0, 189,0	140,0, 190,0	150,5, 191,8	151,3, 195,0	147,2, 189,0	140,0, 195,0
Вага (кг)						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення (SD)	85,05 (19,690)	87,09 (19,513)	83,59 (18,904)	85,13 (18,109)	85,31 (20,213)	85,24 (19,236)
Медіанне значення	85,70	85,00	84,30	84,25	83,00	85,00
Min, Max	44,5, 135,0	48,7, 157,8	52,0, 147,0	50,4, 142,5	50,0, 140,3	44,5, 157,8
BMI (кг/м**2)						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення (SD)	30,11 (6,523)	30,19 (6,462)	29,48 (6,846)	29,37 (5,192)	29,46 (5,958)	29,72 (6,199)
Медіанне значення	30,01	29,31	27,84	28,89	27,79	28,91
Min, Max	17,8, 49,5	18,6, 51,4	20,6, 50,8	18,1, 43,6	19,3, 46,3	17,8, 51,4

Скорочення: q = один раз в; тижд. = тиждень; BMI = індекс маси тіла; SD = стандартне відхилення; Min = мінімум; Max = максимум.

Таблиця 2

Характеристики захворювання на вихідному рівні у вибірці для повного аналізу

Характерис-тики	200 мг тилд- ракізумабу q4 тижд, (N=78)	200 мг тилд- ракізумабу q12 тижд, (N=79)	100 мг тилд- ракізумабу (N=77)	20 мг -> 200 мг тилд- ракізумабу (N=78)	Плацебо -> 200 мг тилд- ракізумабу (N=79)	Усього (N=391)
Ревматоїдний фактор на вихідному рівні (МЕ/мл)						
N	77	79	77	75	79	387
Середнє значення	20,00	20,00	21,40	20,60	24,53	21,32
SD	0,000	0,000	9,242	5,173	23,333	11,614
Медіанне значення	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Min, Max	20,0, 20,0	20,0, 20,0	20,0, 95,2	20,0, 64,8	20,0, 168,8	20,0, 168,8
Пропущене значення	1	0	0	3	0	4
Уражена BSA на вихідному рівні (%)						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення	11,9	9,0	12,8	10,4	8,2	10,4
SD	16,02	12,38	16,01	14,11	12,18	14,26

Медіанне значення	5,0	4,0	8,0	4,0	3,0	5,0
Min, Max	0, 85	0, 56	0, 90	0, 70	0, 80	0, 90
Уражена BSA на вихідному рівні $\geq 3\%$, n (%)						
Так	53 (67,9)	44 (55,7)	54 (70,1)	41 (52,6)	42 (53,2)	234(59,8)
Ні	25 (32,1)	35 (44,3)	23 (29,9)	37 (47,4)	37 (46,8)	157 (40,2)
Кількість хворобливих суглобів на вихідному рівні						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення	16,6	19,5	21,3	19,0	19,7	19,2

Характеристики	200 мг тилд-ракізумабу q4 тижд, (N=78)	200 мг тилд-ракізумабу q12 тижд, (N=79)	100 мг тилд-ракізумабу (N=77)	20 мг -> 200 мг тилд-ракізумабу (N=78)	Плацебо -> 200 мг тилд-ракізумабу (N=79)	Усього (N=391)
SD	11,93	13,90	14,80	12,95	14,66	13,70
Медіанне значення	13,5	15,0	19,0	14,0	15,0	15,0
Min, Max	3, 64	4, 63	3, 59	4, 54	3, 64	3, 64
Кількість припухлих суглобів на вихідному рівні						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення	10,4	10,0	11,0	9,4	11,8	10,5
SD	7,43	7,95	8,21	6,41	9,75	8,03
Медіанне значення	8,0	7,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Min, Max	3, 35	3, 45	0, 38	3, 38	3, 42	0, 45
Бал PGA активності захворювання на вихідному рівні						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення	54,0	55,4	57,3	59,4	59,5	57,1
SD	16,12	16,21	17,31	14,44	15,59	16,02
Медіанне значення	55,5	56,0	59,0	60,5	58,0	57,0
Min, Max	9, 88	20, 83	3, 95	25, 94	19, 93	3, 95
Бал PtGA активності захворювання на вихідному рівні						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення	57,8	61,1	60,3	61,9	65,2	61,3
SD	18,31	20,74	20,24	17,36	18,12	19,05
Медіанне значення	57,5	66,0	65,0	62,0	66,0	62,0
Min, Max	13, 90	5, 94	16, 100	21, 100	21, 100	5, 100

Характеристики	200 мг тилд- ракізумабу q4 тижд, (N=78)	200 мг тилд- ракізумабу q12 тижд, (N=79)	100 мг тилд- ракізумабу (N=77)	20 мг -> 200 мг тилд- ракізумабу (N=78)	Плацебо -> 200 мг тилд- ракізумабу (N=79)	Усього (N=391)
Бал оцінки болю пацієнтом на вихідному рівні						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення	55,4	59,6	59,2	60,9	64,2	59,9
SD	19,09	23,54	22,08	19,70	20,36	21,10
Медіанне значення	57,0	65,0	60,0	63,0	68,0	62,0
Min, Max	9, 97	4, 98	5, 100	16, 100	13, 100	4, 100
Бал HAQ-DI на вихідному рівні						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення	1,0481	1,0111	1,0471	1,0545	1,1614	1,0646
SD	0,61806	0,64307	0,71031	0,60255	0,59584	0,63384
Медіанне значення	1,1250	1,0000	1,1250	1,0000	1,2500	1,1250
Min, Max	0,000, 2,875	0,000, 2,500	0,000, 2,750	0,000, 2,375	0,000, 2,500	0,000, 2,875
hsCRP на вихідному рівні (мг/л)						
N	78	79	77	78	79	391
Середнє значення	7,827	10,483	10,587	10,733	13,002	10,533
SD	18,6437	14,4210	20,0102	13,9524	20,8016	17,7744
Медіанне значення	3,310	3,720	4,880	5,145	5,720	4,390
Min, Max	0,30, 156,50	0,27, 85,04	0,10, 155,87	0,22, 67,43	0,21, 123,95	0,10, 156,50

Скорочення: BSA = площа поверхні тіла; hsCRP = C-реактивний білок; HAQ-DI = анкета для оцінки стану здоров'я - індекс обмеження функціональності; PGA = загальна оцінка лікарем; PtGA = загальна оцінка пацієнтом; q = один раз в; тижд, = тиждень; SD = стандартне відхилення; Min = мінімум; Max = максимум.

3. Статистичний аналіз

Популяцією для первинного аналізу ефективності була вибірка для повного аналізу (FAS), що визначається як всі рандомізовані суб'єкти, які одержали щонайменше 1 дозу досліджуваного лікарського препарату (IMP). Первинний аналіз проводився на основі критеріїв Кохрана-Мантеля-Хензеля із включенням попереднього застосування антитіл до TNF і вагою на вихідному рівні як факторів стратифікації для порівняння показників частоти відповіді для первинної контрольної точки (ACR20 на тижні 24 і тижні 52) між плацебо й кожною з відповідних груп активних доз. Крім того, оцінювали відмінність у частоті відповіді між групою плацебо й кожною з відповідних груп активних доз із відповідним довірчим інтервалом (CI). Суб'єкти, що достроково припинили участь у дослідженні, і будь-які інші суб'єкти з неповними даними на тижні 24 були класифіковані як такі, що не відповідають на лікування у аналізі первинної контрольної точки (ACR20). Для суб'єктів, які не демонстрували мінімальну відповідь на лікування (яка визначається як поліпшення на < 10 % відносно вихідного рівня для кількості припухлих або хворобливих суглобів) на тижні 16, можна було регулювати прийом фонових лікарських препаратів відповідно до максимально припустимої добової дози, і вони могли продовжувати участь у дослідженні. Усі суб'єкти, яким було потрібне таке регулювання, вважалися такими, що не відповідають на лікування у первинному аналізі.

Аналізи первинної кінцевої точки будуть проводитися на основі FAS. Аналіз чутливості проводили на основі PPAS.

4. Результати до тижня 24

Зведені дані про статус суб'єктів на тижні 24 представлені в таблиці 3. Вибірка для аналізу безпеки складалася з усіх рандомізованих суб'єктів, які одержали щонайменше 1 дозу IMP. Вибірка для повного аналізу складалася із усіх рандомізованих суб'єктів, які одержали щонайменше 1 дозу досліджуваного лікарського препарату (IMP). Вибірка для аналізу відповідно до протоколу складалася з усіх суб'єктів у вибірці для повного аналізу без будь-яких серйозних відхилень від протоколу, які могли вплинути на достовірність даних для первинних змінних ефективності. Відсотки розраховували на основі кількості рандомізованих суб'єктів за винятком тих, що завершили участь та достроково припинили участь, де відсотки розраховували на основі кількості суб'єктів у вибірці для аналізу безпеки. Частина 1 являє собою період подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження від вихідного рівня до тижня 24, а частина 2 являє собою період подвійного сліпого наступного спостереження від тижня 25 до тижня 52.

Таблиця 3

Зведені дані про статус суб'єктів на тижні 24

Підгрупа популяції	200 мг тилд- ракізумабу q4 тижд., n (%)	200 мг тилд- ракізумабу q12 тижд., n (%)	100 мг тилд- ракізумабу, n (%)	20 мг -> 200 мг тилд- ракізумабу, n (%)	Плацебо -> 200 мг тилд- ракізумабу, n (%)	Усього, n (%)
Кількість суб'єктів, яких піддавали скринінгу						500
Кількість суб'єктів, що не пройшли скринінг						109
Кількість рандомізованих суб'єктів	78	79	77	78	79	391
Не приймали досліджуван- ний препарат	0	0	0	0	0	0
Вибірка для аналізу безпеки (a)	78 (100,0)	79 (100,0)	77 (100,0)	78 (100,0)	79 (100,0)	391 (100,0)
Вибірка для повного аналізу (b)	78 (100,0)	79 (100,0)	77 (100,0)	78 (100,0)	79 (100,0)	391 (100,0)
Вибірка для аналізу відповідно до протоколу (c)	78 (100,0)	79 (100,0)	77 (100,0)	78 (100,0)	79 (100,0)	391 (100,0)
Що завершили лікування	5 (6,4)	2 (2,5)	5 (6,5)	5 (6,4)	9 (11,4)	26 (6,6)
Що достроково припинили лікування	16 (20,5)	17 (21,5)	21 (27,3)	7 (9,0)	7 (8,9)	68 (17,4)

Підгрупа популяції	200 мг тилд- ракізумабу q4 тижд., n (%)	200 мг тилд- ракізумабу q12 тижд., n (%)	100 мг тилд- ракізумабу, n (%)	20 мг -> 200 мг тилд- ракізумабу, n (%)	Плацебо -> 200 мг тилд- ракізумабу, n (%)	Усього, n (%)
Що	61 (78,2)	64 (81,0)	60 (77,9)	71 (91,0)	74 (93,7)	330

завершили частину 1 лікування						(84,4)
Що достроково припинили лікування у частині 1	16 (20,5)	15 (19,0)	17 (22,1)	7 (9,0)	5 (6,3)	60 (15,3)
Що завершили частину 2 лікування	5 (6,4)	2 (2,5)	5 (6,5)	5 (6,4)	9 (11,4)	26 (6,6)
Що достроково припинили лікування у частині 2	0	2 (2,5)	4 (5,2)	0	2 (2,5)	8 (2,0)
Що завершили участь у дослідженні	8 (10,3)	6 (7,6)	9 (11,7)	6 (7,7)	8 (10,1)	37 (9,5)
Що достроково припинили участь у дослідженні	7 (9,0)	5 (6,3)	11 (14,3)	4 (5,1)	6 (7,6)	33 (8,4)

Скорочення: q = один раз в; тижд. = тиждень; IMP = досліджуваний лікарський препарат.

Аналіз показників частоти відповіді за ACR20 до тижня 24 за допомогою критерію Кохрана-Мантеля-Хензеля (CMH) проілюстрований в таблиці 4. ACR20 розраховували як поліпшення на $\geq 20\%$ відносно вихідного рівня для кількості хворобливих і припухлих суглобів і поліпшення на $\geq 20\%$ відносно вихідного рівня за трьома з п'яти показників базового набору ACR, що залишилися: загальні оцінки пацієнтом і лікарем, біль, обмеження функціональності та рівень CRP гострої фази. Суб'єкти, що одержували тилдракізумаб (у дозових групах 100 мг q12 тижнів або 200 мг [q4 і q12 тижнів]) у частині 1, які не демонстрували клінічну відповідь на лікування на тижні 24, припиняли прийом досліджуваного препарату й входили в період відмивання згідно з протоколом. Оцінки на тижні 24 для пацієнтів, що припинили прийом досліджуваного препарату, реєстрували на тижні 52/ЕОТ. Двосторонній 95 % CI і р-значення розраховували на основі критерію CMH з попереднім застосуванням антитіл до TNF і вагою на вихідному рівні як факторів стратифікації. Якщо критерій Мантеля-Флейсса становив менше 5, то попарні порівняння проводили на основі точних критеріїв Фішера після згортання за рівнями факторів стратифікації. Це відзначене знаком «*» для р-значення. Вихідний рівень визначається як останнє доступне значення до введення першої дози досліджуваного препарату.

Таблиця 4

Аналіз показників частоти відповіді за ACR20 до тижня 24 за допомогою CMH (відсутні дані про відповідь = відсутність відповіді) - первинний аналіз у вибірці для повного аналізу

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповіді (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
Тиж-день 1	200 мг тилдракізумабу q4	78	8	10,26	3,44					

	тижд.									
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	9	11,39	3,57					
	100 мг тилдракізумабу	77	5	6,49	2,81					
	20 мг тилдракізумабу	78	5	6,41	2,77					
	Плацебо	79	4	5,06	2,47					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					5,18	4,20	-3,05	13,41	0,2235
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					6,34	4,35	-2,18	14,86	0,1504
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					1,43	3,74	-5,90	8,76	0,7441*
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					1,35	3,71	-5,93	8,62	0,7458*
Тиж-день 4	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	17	21,79	4,67					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	16	20,25	4,52					
	100 мг тилдракізумабу	77	23	29,87	5,22					
	20 мг тилдракізумабу	78	14	17,95	4,35					
	Плацебо	79	15	18,99	4,41					

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповідей (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					2,85	6,31	-9,53	15,22	0,6553
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					1,31	6,38	-11,19	13,81	0,8378
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					11,04	6,90	-2,49	24,57	0,1125
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					-0,96	6,27	-13,25	11,32	0,8777
Тиж-день 8	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	35	44,87	5,63					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	30	37,97	5,46					
	100 мг тилдракізумабу	77	37	48,05	5,69					

	20 мг тилдракізумабу	78	29	37,18	5,47					
	Плацебо	79	22	27,85	5,04					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					16,89	7,49	2,22	31,56	0,0261
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					10,09	7,48	-4,57	24,75	0,1812

						Порівняння із плацебо				
						95 % довірчий інтервал				
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповіді (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					20,49	7,53	5,74	35,24	0,0086
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					9,46	7,47	-5,18	24,09	0,2091
Тиж-день 12	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	41	52,56	5,65					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	39	49,37	5,62					
	100 мг тилдракізумабу	77	36	46,75	5,69					
	20 мг тилдракізумабу	78	32	41,03	5,57					
	Плацебо	79	26	32,91	5,29					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					19,37	7,68	4,31	34,43	0,0144
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					16,25	7,73	1,11	31,39	0,0395
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					13,90	7,76	-1,30	29,11	0,0759
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					8,03	7,69	-7,05	23,11	0,3019

						Порівняння із плацебо				
						95 % довірчий інтервал				
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповіді (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
Тиж-день 16	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	54	69,23	5,23					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	45	56,96	5,57					

	100 мг тилдракізумабу	77	42	54,55	5,67					
	20 мг тилдракізумабу	78	36	46,15	5,64					
	Плацебо	79	27	34,18	5,34					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					34,51	7,39	20,02	48,99	<,0001
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					22,34	7,65	7,34	37,34	0,0047
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					20,34	7,79	5,07	35,61	0,0114
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					11,81	7,76	-3,40	27,03	0,1349
Тиж-день 20	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	57	73,08	5,02					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	54	68,35	5,23					
	100 мг тилдракізумабу	77	46	59,74	5,59					
	20 мг тилдракізумабу	78	42	53,85	5,64					

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповідей (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
	Плацебо	79	28	35,44	5,38					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					37,19	7,29	22,90	51,48	<,0001
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					32,71	7,49	18,03	47,39	<,0001
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					24,05	7,69	8,99	39,11	0,0026
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					18,09	7,75	2,89	33,29	0,0228

Продовження далі

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповідей (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
Тиж-день	200 мг тилдракізумабу q4	78	62	79,49	4,57					

24	тижд.									
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	61	77,22	4,72					
	100 мг тилдракізумабу	77	55	71,43	5,15					
	20 мг тилдракізумабу	78	57	73,08	5,02					
	Плацебо	79	40	50,63	5,62					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					28,42	7,16	14,39	42,45	0,0002
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					26,22	7,33	11,85	40,58	0,0006
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					20,54	7,54	5,75	35,32	0,0085
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					22,21	7,53	7,44	36,98	0,0043

Скорочення: q = один раз в; тижд. = тиждень; ACR = Американська колегія ревматологів; CMH = критерій Кохрана-Мантеля-Хензеля; CRP = С-реактивний білок; SE = стандартна помилка.

N = кількість суб'єктів у вибірці для повного аналізу. n = кількість тих, що відповідають на лікування.

У таблиці 5 проілюстрований аналіз показників частоти відповіді за ACR 50 до тижня 24 за допомогою CMH. ACR50 розраховується як поліпшення на $\geq 50\%$ відносно вихідного рівня для кількості хворобливих і припухлих суглобів і поліпшення на $\geq 50\%$ відносно вихідного рівня за трьома з п'яти показників базового набору ACR, що залишилися: загальні оцінки пацієнтом і лікарем, біль, обмеження функціональності та рівень CRP гострої фази. Аналіз ACR50 здійснювали в такий же спосіб, як описано вище для аналізу ACR20.

Суб'єкти, що одержували тилдракізумаб (у дозових групах 100 мг q12 тижнів або 200 мг [q4 і q12 тижнів]) у частині 1, які не демонстрували клінічну відповідь на лікування на тижні 24, припиняли прийом досліджуваного препарату й входили у період відмивання згідно з протоколом. Оцінки на тижні 24 для пацієнтів, що припинили прийом досліджуваного препарату, реєструють на тижні 52/EOT. Про ці оцінки повідомляється як про частину візиту на тижні 24. Двосторонній 95 % CI і р-значення розраховують на основі критерію CMH з попереднім застосуванням антитіл до TNF і вагою на вихідному рівні як факторів стратифікації. Якщо критерій Мантеля-Флейсса становить менше 5, то попарні порівняння проводять на основі точних критеріїв Фішера після згортання за рівнями факторів стратифікації. Це відзначене знаком «*» для р-значення. Вихідний рівень визначається як останнє доступне значення до введення першої дози досліджуваного препарату.

Таблиця 5

Аналіз показників частоти відповіді за ACR50 до тижня 24 за допомогою CMH (відсутні дані про відповідь = відсутність відповіді) - вибірка для повного аналізу

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповіді (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
Тиж-день 1	200мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	0	0	0,00					

	200мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	2	2,53	1,77					
	100мг тилдракізумабу	77	1	1,30	1,29					
	20 мг тилдракізумабу	78	1	1,28	1,27					
	Плацебо	79	0	0	0,00					
	200мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо									
	200мг тилдракізумабу q12тижд. порівняно з плацебо					2,53	1,77	-0,93	6,00	0,4968*
	100мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					1,30	1,29	-1,23	3,83	0,4936*
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					1,28	1,27	-1,21	3,78	0,4968*
Тиж-день 4	200мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	2	2,56	1,79					
	200мг тилдракізумабу q12тижд.	79	4	5,06	2,47					
	100мг тилдракізумабу	77	7	9,09	3,28					
	20 мг тилдракізумабу	78	3	3,85	2,18					
	Плацебо	79	2	2,53	1,77					
	200мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					0,03	2,52	-4,90	4,96	>0,9999*
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					2,53	3,03	-3,42	8,48	0,6814 *
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					6,56	3,72	-0,74	13,86	0,0960*
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					1,31	2,80	-4,18	6,81	0,6814*
Тиж-день 8	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	13	16,67	4,22					

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповідей (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	p-значення
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	6	7,59	2,98					
	100 мг тилдракізумабу	77	10	12,99	3,83					
	20 мг тилдракізумабу	78	11	14,10	3,94					
	Плацебо	79	6	7,59	2,98					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					9,00	5,17	-1,13	19,13	0,0842
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					-0,20	4,16	-8,36	7,96	0,9623
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					5,51	4,86	-4,01	15,03	0,2594
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					6,64	4,93	-3,02	16,31	0,1840
Тиж-день	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	14	17,95	4,35					

12										
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	14	17,72	4,30					
	100 мг тилдракізумабу	77	16	20,78	4,62					
	20 мг тилдракізумабу	78	15	19,23	4,46					
	Плацебо	79	5	6,33	2,74					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					11,32	5,08	1,36	21,28	0,0286
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					11,26	5,10	1,26	21,25	0,0307
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					14,47	5,42	3,84	25,10	0,0090
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					12,68	5,24	2,42	22,95	0,0179
Тиж-день 16	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	24	30,77	5,23					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	22	27,85	5,04					
	100 мг тилдракізумабу	77	21	27,27	5,08					

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповіді (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
	20 мг тилдракізумабу	78	16	20,51	4,57					
	Плацебо	79	4	5,06	2,47					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					25,59	5,76	14,30	36,89	<,0001
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					22,80	5,62	11,78	33,83	0,0001
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					22,11	5,71	10,91	33,30	0,0002
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					15,27	5,27	4,94	25,60	0,0045
Тиж-день 20	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	35	44,87	5,63					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	33	41,77	5,55					
	100 мг тилдракізумабу	77	22	28,57	5,15					
	20 мг тилдракізумабу	78	18	23,08	4,77					
	Плацебо	79	13	16,46	4,17					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					28,00	7,05	14,19	41,82	0,0001
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					25,25	7,00	11,52	38,98	0,0006
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					11,99	6,56	-0,86	24,84	0,0716

	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					6,21	6,31	-6,16	18,57	0,3290
--	--	--	--	--	--	------	------	-------	-------	--------

Продовження далі

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповіді (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
Тиж-день 24	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	41	52,56	5,65					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	40	50,63	5,62					
	100 мг тилдракізумабу	77	35	45,45	5,67					
	20 мг тилдракізумабу	78	31	39,74	5,54					
	Плацебо	79	19	24,05	4,81					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					28,01	7,29	13,72	42,30	0,0002
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					26,16	7,33	11,80	40,52	0,0006
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					21,18	7,35	6,77	35,59	0,0048
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					15,29	7,20	1,17	29,41	0,0368

У таблиці 6 проілюстрований аналіз показників частоти відповіді за ACR70 до тижня 24 за допомогою CMH. ACR70 розраховується як поліпшення на ≥ 70 % відносно вихідного рівня для кількості хворобливих і припухлих суглобів і поліпшення на ≥ 70 % відносно вихідного рівня за трьома з п'яти показників базового набору ACR, що залишилися: загальні оцінки пацієнтом і лікарем, біль, обмеження функціональності та рівень CRP гострої фази. Аналіз ACR70 здійснювали в такий же спосіб, як описано вище для аналізу ACR20.

Таблиця 6

Аналіз показників частоти відповіді за ACR70 до тижня 24 за допомогою CMH (відсутні дані про відповідь = відсутність відповіді) - вибірка для повного аналізу

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповіді (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
Тиж-день 1	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	0	0	0,00					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	1	1,27	1,26					
	100 мг тилдракізумабу	77	0	0	0,00					
	20 мг тилдракізумабу	78	0	0	0,00					

	Плацебо	79	0	0	0,00					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо									
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					1,27	1,26	-1,20	3,73	>0,9999*
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо									
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо									
Тиж-день 4	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	1	1,28	1,27					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	1	1,27	1,26					
	100 мг тилдракізумабу	77	0	0	0,00					
	20 мг тилдракізумабу	78	1	1,28	1,27					

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповідей (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE Відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	p-значення
	Плацебо	79	1	1,27	1,26					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					0,02	1,79	-3,49	3,52	>0,9999*
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					0,00	1,78	-3,49	3,49	>0,9999*
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					-1,27	1,26	-3,73	1,20	>0,9999*
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					0,02	1,79	-3,49	3,52	>0,9999*
Тиж-день 8	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	2	2,56	1,79					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	3	3,80	2,15					
	100 мг тилдракізумабу	77	2	2,60	1,81					
	20 мг тилдракізумабу	78	2	2,56	1,79					
	Плацебо	79	3	3,80	2,15					
	200 мг тилдракізумабу q4					-1,23	2,80	-6,72	4,25	>0,9999*

	тижд. порівняно з плацебо									
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					0,00	3,04	-5,96	5,96	>0,9999*

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповідей (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	p-значення
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					-1,20	2,81	-6,71	4,31	>0,9999*
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					-1,23	2,80	-6,72	4,25	>0,9999*
Тиж-день 12	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	8	10,26	3,44					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	3	3,80	2,15					
	100 мг тилдракізумабу	77	5	6,49	2,81					
	20 мг тилдракізумабу	78	8	10,26	3,44					
	Плацебо	79	1	1,27	1,26					
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					8,99	3,66	1,82	16,1	0,0177*
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					2,53	2,49	-2,35	7,41	0,6202*
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					5,23	3,08	-0,80	11,2	0,1143*
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					8,99	3,66	1,82	16,1	0,0177*
Тиж-день 16	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	11	14,10	3,94					

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповідей (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	p-значення
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	10	12,66	3,74					
	100 мг тилдракізумабу	77	9	11,69	3,66					
	20 мг тилдракізумабу	78	7	8,97	3,24					
	Плацебо	79	2	2,53	1,77					

	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					11,52	4,32	3,06	19,99	0,0088
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					9,96	4,13	1,87	18,06	0,0186
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					9,16	4,12	1,09	17,23	0,0271
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					6,44	3,69	-0,78	13,67	0,0982*
Тиж-день 20	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	16	20,51	4,57					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	21	26,58	4,97					
	100 мг тилдракізумабу	77	11	14,29	3,99					
	20 мг тилдракізумабу	78	10	12,82	3,79					
	Плацебо	79	3	3,80	2,15					

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповідей (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
	200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					16,48	5,09	6,50	26,45	0,0014
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					22,90	5,43	12,26	33,54	<,0001
	100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					10,52	4,56	1,58	19,46	0,0229
	20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					8,81	4,34	0,31	17,31	0,0464

Продовження далі

						Порівняння із плацебо				
								95 % довірчий інтервал		
Візит	Група лікування	N	n	Частота відповідей (%)	SE (%)	Відмінність (%)	SE відмінності (%)	Нижня межа (%)	Верхня межа (%)	р-значення
Тиж-день 24	200 мг тилдракізумабу q4 тижд.	78	22	28,21	5,10					
	200 мг тилдракізумабу q12 тижд.	79	23	29,11	5,11					
	100 мг тилдракізумабу	77	17	22,08	4,73					

20 мг тилдракізумабу	78	13	16,67	4,22					
Плацебо	79	8	10,13	3,39					
200 мг тилдракізумабу q4 тижд. порівняно з плацебо					17,71	6,14	5,68	29,74	0,0045
200 мг тилдракізумабу q12 тижд. порівняно з плацебо					18,58	6,07	6,68	30,49	0,0030
100 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					11,82	5,70	0,64	22,99	0,0415
20 мг тилдракізумабу порівняно з плацебо					6,16	5,36	-4,35	16,67	0,2538

Скорочення: q = один раз в; тижд. = тиждень; ACR = Американська колегія ревматологів; CMH = критерій Кохрана-Мантеля-Хензеля; CRP = С-реактивний білок; SE = стандартна помилка.

N = кількість суб'єктів у вибірці для повного аналізу. n = кількість тих, що відповідають на лікування.

4. Результати до тижня 52

З 500 пацієнтів, яких піддавали скринінгу, 391 був рандомізований і одержав ≥ 1 дози лікарського засобу. Кількісні співвідношення пацієнтів, що відповідають на лікування за ACR20/50/70, були вище в групі тилдракізумабу порівняно з плацебо аж до тижня 24; після тижня 24 для пацієнтів, що відповідають на лікування, були додатково збільшені дози тилдракізумабу з 20 $\rightarrow$ до 200 мг Q12W і плацебо $\rightarrow$ до 200 мг Q12W до тижня 52 (фігури 2 і 3). Інші результати аналізу ефективності показані в таблиці 7.

MDA оцінювалася протягом усього дослідження, і відповідь у вигляді MDA досягалася, якщо були задоволені 5 із 7 критеріїв. Характеристики захворювання на вихідному рівні, пов'язані з MDA, незначно варіювалися серед досліджуваних груп (таблиця 8). До тижня 24 стан MDA досягався у значно більшій кількості пацієнтів, що одержували тилдракізумаб, порівняно з плацебо (від 0 % до 24 % - 39 % порівняно з від 0 % до 7 %; $p < 0,02$ для всіх груп); кількісне співвідношення додатково збільшувалося у разі продовження лікування тилдракізумабом до тижня 52 (45 % - 64 %), включаючи пацієнтів, які перейшли з плацебо на тилдракізумаб (47 %) (фігура 4).

Під час лікування тилдракізумабом значно збільшувалося кількісне співвідношення пацієнтів, що відповідають на лікування, за PASI 75/90/100 порівняно з плацебо на тижні 24; після цього частка продовжувала збільшуватися й залишалася стабільною аж до тижня 52 (фігура 5). Аналогічно, у пацієнтів, які перейшли з плацебо $\rightarrow$ на 200 мг тилдракізумабу Q12W або у тих, кому підвищили дозу тилдракізумабу з 20 $\rightarrow$ до 200 мг Q12W після тижня 24, показники частоти відповіді за PASI 75/90/100 збільшувалися аж до тижня 36 і залишалися стабільними до тижня 52. Поліпшення шкірних реакцій були значними порівняно з плацебо вже на тижні 4 за PASI 75 для 200 мг тилдракізумабу Q12W. Тилдракізумаб характеризувався прийнятним профілем безпеки аж до тижня 52.

Було показано, що бал DAS28-CRP є надійним показником для PsA, і пацієнтів, що досягли балів $< 3,2$, вважали такими, що відповідають на лікування. На вихідному рівні характеристики захворювання були однаковими у всіх групах лікування, і в 1,3 % - 7,7 % пацієнтів бали DAS28-CRP становили $< 3,2$ (таблиця 9). На тижні 24 показники частоти відповіді за DAS28-CRP збільшувалися у всіх групах лікування тилдракізумабом порівняно з плацебо (фігура 6). Після тижня 24 показники частоти відповіді продовжували збільшуватися й підтримувалися до тижня 52, у тому числі в пацієнтів, які перейшли із плацебо на тилдракізумаб.

У цілому від вихідного рівня до $\rightarrow$ тижня 24/тижня 25 $\rightarrow$ тижня 52 50,4 %/39,9 % і 2,3 %/1,0 % пацієнтів відповідно відчували TEAE і серйозні АЕ. Найчастішими TEAE були назофарингіт (в об'єднаних групах тилдракізумабу 5,4 %/4,2 % порівняно з 6,3 %/3,8 % для плацебо) та інфекція верхніх дихальних шляхів (в об'єднаних групах тилдракізумабу 3,8 %/4,2 % порівняно з 1,3 %/0,0 % для плацебо). Один пацієнт (0,3 %) достроково припинив лікування до 24 тижня через гіпертензію. Від вихідного рівня до $\rightarrow$ тижня 24 у групі TIL 100 мг Q12W повідомлялося про 1 випадок пієлонефриту й інфекції сечовивідних шляхів, а в групі TIL 20 мг $\rightarrow$ 200 мг Q12W повідомлялося про 1 випадок хронічного тонзиліту. Протягом періоду від тижня 25 $\rightarrow$ до тижня 52 у групі TIL 20 мг $\rightarrow$ 200 мг Q12W повідомлялося про 1 злоякісне новоутворення. Випадків смерті або серйозних небажаних явищ із боку серця не було.

Клінічна ефективність на тижні 52 (W52)

	200 мг TIL Q4W n=78	200 мг TIL Q12W n=79	100 мг TIL Q12W n=77	TIL 20 мг → 200 мг Q12W n=78	PBO → 200 мг TIL Q12W n=79
HAQ-DI, BL ^a	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2
W52 ^b	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
LEI, BL ^a	1,9	1,5	2,2	2,2	1,5
W52 ^b	-1,3	-1,0	-1,7	-1,2	-1,2
LDI, BL ^a	15,0	20,8	38,7	26,1	45,4
W52 ^b	-14,5	-18,9	-27,1	-26,2	-50,4
DAS28-CRP < 3,2, %, BL	7,7	7,6	5,2	1,3	7,6
%, W52	85,1	81,3	76,3	71,1	65,3
Мінімальна активність захворювання, %, W52	56,9	64,4	45,0	47,1	42,0
PASI 100, %, W52	54,0	44,4	43,9	47,5	35,0
PASI 90, %, W52	72,0	80,6	58,5	55,0	50,0
PASI 75, %, W52	82,0	94,4	82,9	75,0	67,5

^a Середнє значення на вихідному рівні. ^bЗміна середнього значення відносно вихідного рівня.

Таблиця 8

Характеристики захворювання на вихідному рівні, пов'язані з мінімальною активністю
захворювання на тижні 52

	200 мг TIL Q4W n=78	200 мг TIL Q12W n=79	100 мг TIL Q12W n=77	TIL 20→200 мг Q12W n=78	PBO→200 мг TIL Q12W n=79
Кількість припухлих суглобів	10,4	10,0	11,0	9,4	11,8
Кількість хворобливих суглобів	16,6	19,5	21,3	19,0	19,7
Бал GADA пацієнта	57,8	61,1	60,3	61,9	65,2
Оцінка болю пацієнтом	55,4	59,6	59,2	60,9	64,2
Бал ентезиту (LEI)*	1,9	1,5	2,2	2,2	1,5
PASI†	7,6	6,2	8,8	6,6	5,0
Бал HAQ-DI	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2

Дані представлені у вигляді середнього значення.

*Загальна кількість проаналізованих пацієнтів (n) = 76, 79, 76, 78, 78 відповідно.

†Загальна кількість проаналізованих пацієнтів (n) = 75, 79, 76, 75, 75 відповідно.

Таблиця 9

Характеристики захворювання на вихідному рівні, пов'язані з DAS28-CRP

	200 мг TIL Q4W n=78	200 мг TIL Q12W n=79	100 мг TIL Q12W n=77	TIL 20→200 мг Q12W n=78	PBO→200 мг TIL Q12W n=79
DAS28-CRP на вихідному рівні <3,2, n (%)	6 (7,7)	6 (7,6)	4 (5,2)	1 (1,3)	6 (7,6)
hsCRP, мг/л	7,8±18,6	10,5±14,4	10,6±20,0	10,7±14,0	13,0±20,8
ESR, мм/год.*	22,8±18,9	22,5±19,8	24,7±19,8	27,2±20,7	26,9±20,5

Кількість припухлих суглобів (66)	10,4±7,4	10,0±8,0	11,0±8,2	9,4±6,4	11,8±9,8
Кількість хворобливих суглобів (68)	16,6±11,9	19,5±13,9	21,3±14,8	19,0±13,0	19,7±14,7
PtGA	57,8±18,3	61,1±20,7	60,3±20,2	61,9±17,4	65,2±18,1

Дані представлені у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення, якщо не зазначено інше.

*Загальна кількість проаналізованих пац. (n) = 71, 69, 70, 68, 62 відповідно.

ESR - швидкість осідання еритроцитів; hsCRP- високочутливий С-реактивний білок; PBO - плацебо; PtGA - загальна оцінка пацієнтом; пац. - пацієнти; Q4W - один раз в 4 тижні; Q12W - один раз в 12 тижнів; TIL - тилдракізумаб.

5. Висновок

У цьому клінічному випробуванні тилдракізумаб продемонстрував несподівано високу ефективність під час застосування схеми введення доз Q12 тижд. Було виявлено, що тилдракізумаб є значно більш ефективним, ніж плацебо, у лікуванні суглобних проявів активного псоріатичного артриту згідно з оцінкою за допомогою критеріїв відповіді ACR20, ACR50 і ACR70. Хоча даний винахід був описаний у різних варіантах здійснення, слід розуміти, що фахівцям у даній галузі будуть зрозумілі його варіанти та модифікації. Отже, передбачається, що додана формула винаходу охоплює всі такі еквівалентні варіанти, які входять в обсяг винаходу, що заявляється. Крім того, заголовки розділів, використовувані в даному документі, призначені тільки для організаційних цілей і не повинні тлумачитися як такі, що обмежують об'єкт винаходу, який описується.

Кожний варіант здійснення, описаний у даному документі, можна об'єднувати з будь-яким іншим варіантом здійснення або варіантами здійснення, якщо явно не зазначено інше. Зокрема, будь-яка ознака або варіант здійснення, зазначений як кращий або переважний, можна поєднувати з будь-якою іншою ознакою або ознаками або варіантом здійснення або варіантами здійснення, зазначеними як ліпші або переважні, якщо явно не зазначено інше.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

<120> СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ СУБ'ЄКТІВ З ПСОРІАТИЧНИМ АРТРИТОМ

<130> 19-568-PRO

<160> 8

<170> Версія PatentIn 3.5

<210> 1

<211> 214

<212> БІЛОК

<213> Синтетична послідовність

<220>

<223> Легкий ланцюг hum13B8-b

<400> 1

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Thr	Ser	Glu	Asn	Ile	Tyr	Ser	Tyr
			20					25					30		

Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			

Tyr	Asn	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Glu	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55						60			

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	His	Tyr	Gly	Ile	Pro	Phe
				85					90					95	

Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		

Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 2

<211> 446

<212> БІЛЮК

<213> Синтетична послідовність

<220>

<223> Важкий ланцюг hum13B8-b

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ile Thr Tyr
20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Ala Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 3

<211> 10

<212> БІЛОК

<213> Синтетична послідовність

<220>

<223> CDR1 HC

<400> 3

Gly Tyr Ile Phe Ile Thr Tyr Trp Met Thr
1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> БІЛОК
<213> Синтетична послідовність

<220>
<223> CDR2 HC

<400> 4

Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Ala Asp Tyr Asn Glu Lys Phe Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Синтетична послідовність

<220>
<223> CDR3 HC

<400> 5

Gly Gly Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Синтетична послідовність

<220>
<223> CDR1 LC

<400> 6

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Синтетична послідовність

<220>
<223> CDR2 LC

<400> 7

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> БІЛОК
<213> Синтетична послідовність

<220>
<223> CDR3 LC

<400> 8

Gln His His Tyr Gly Ile Pro Phe Thr
1 5

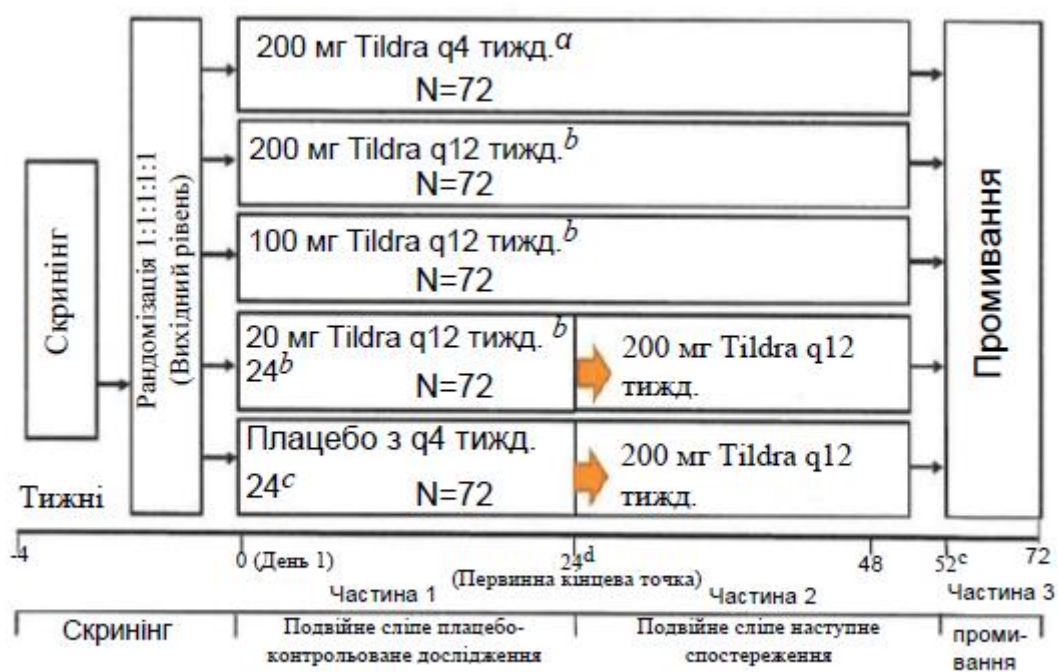


Fig. 1

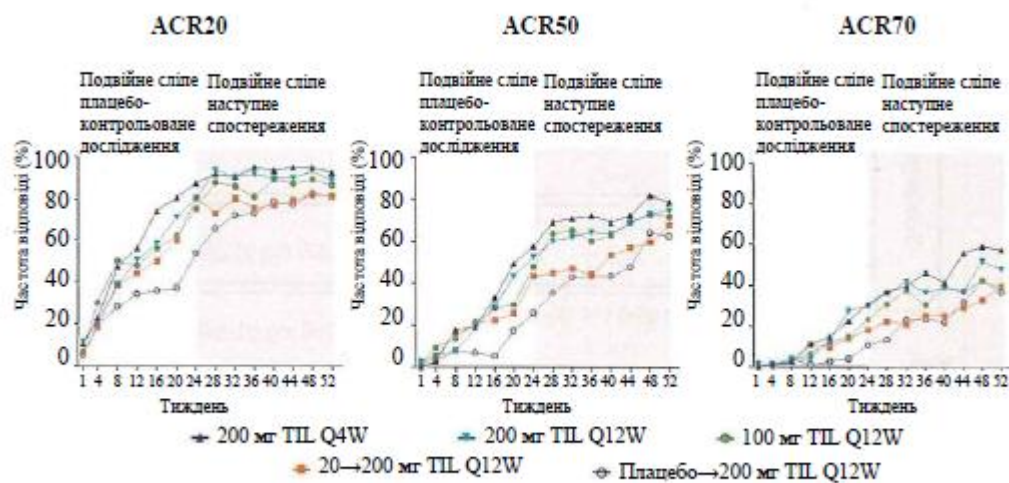


Fig. 2

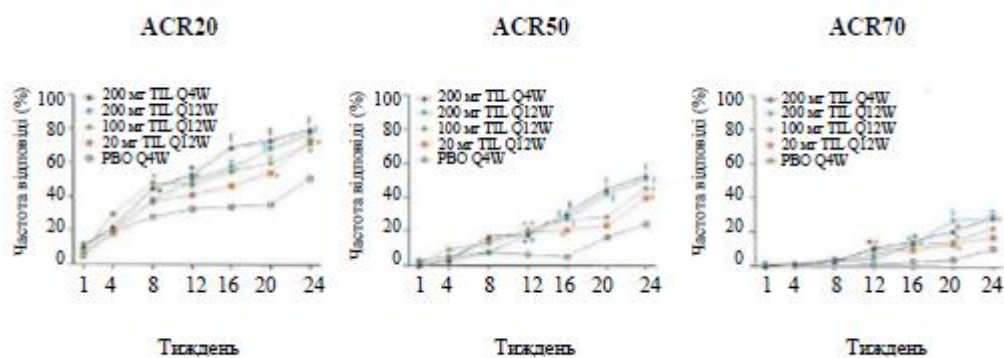
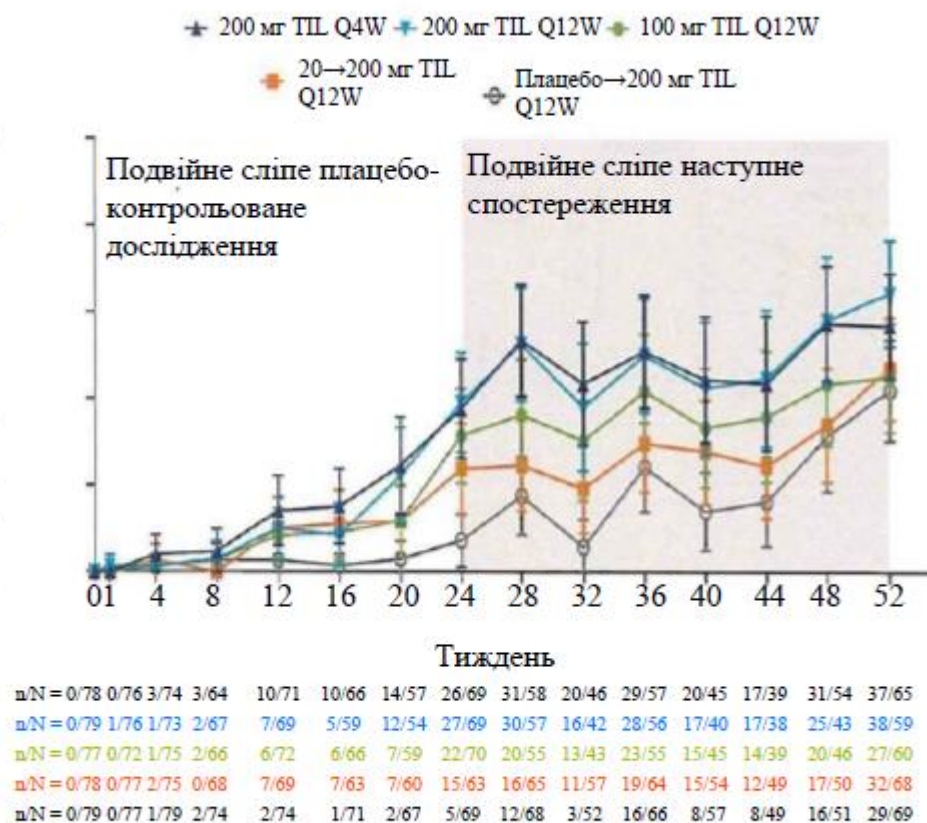
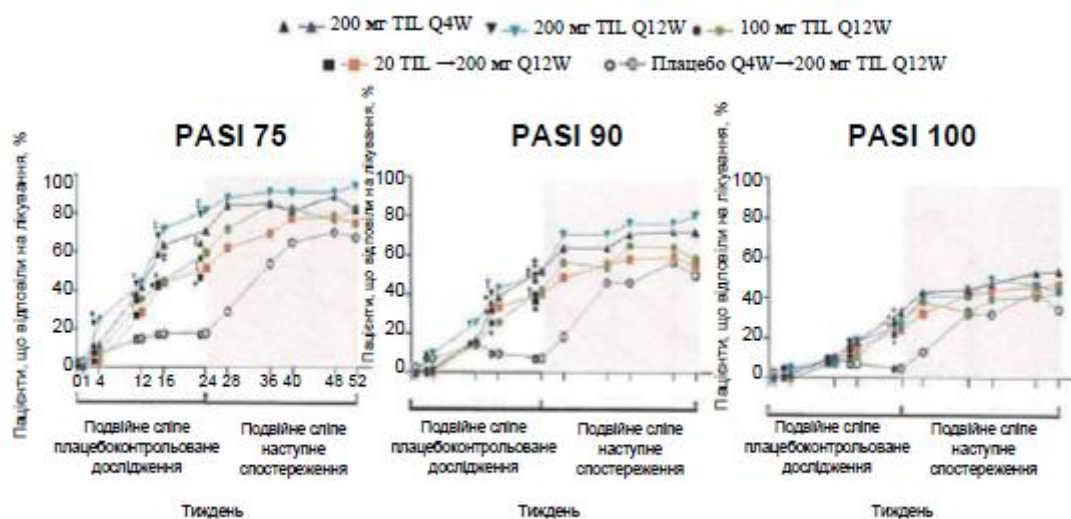


Fig. 3

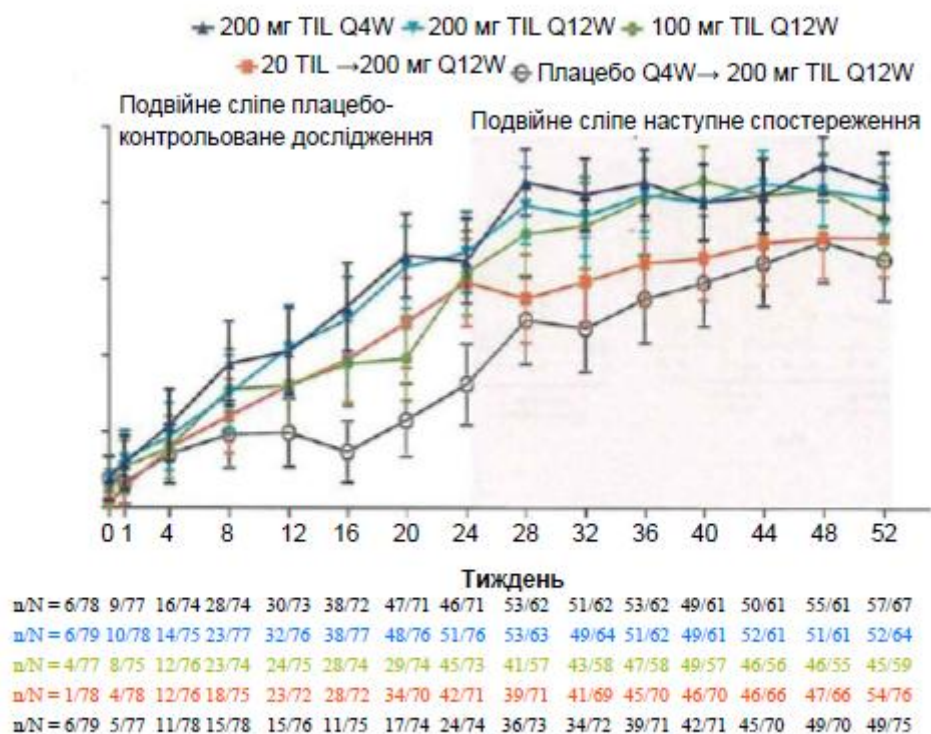
Пацієнти, що відповіли на лікування, %



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6