



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114025796 A

(43) 申请公布日 2022. 02. 08

(21) 申请号 202080041468.9

(22) 申请日 2020.06.04

(30) 优先权数据

62/856997 2019.06.04 US

62/993259 2020.03.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/055278 2020.06.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/245766 EN 2020.12.10

(71) 申请人 詹森生物科技公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 E·夏 A·科勒迈尔 X·许

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 黄登高 梅黎

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

权利要求书2页 说明书159页

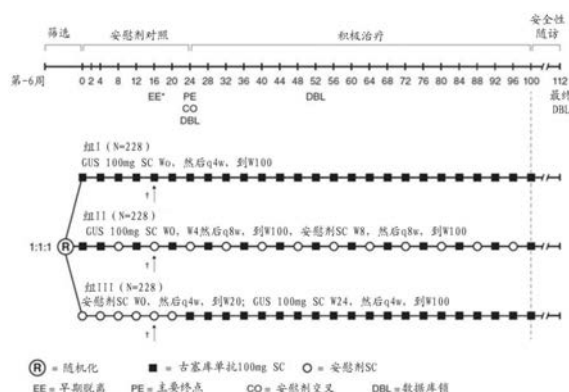
序列表5页 附图25页

(54) 发明名称

用抗IL23特异性抗体治疗银屑病关节炎的安全且有效的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种通过以经临床证实安全且经临床证实有效的量施用IL-23特异性抗体例如古塞库单抗来治疗患者的银屑病关节炎的方法,并且所述患者实现临床终点诸如ACR20/50/70、IGA、HAQ-DI、CRP、SF-36PCS/MCS、MDA、VLDA、起止点炎、指趾炎和LEI/指趾炎的显著改善,如在初始治疗后16周和24周所测量。



1. 一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎的方法,其包括向所述受试者皮下施用约50mg至约150mg抗IL-23抗体,其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO: 1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO: 2的CDRH2和SEQ ID NO: 3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO: 4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO: 5的CDRL2和SEQ ID NO: 6的CDRL3,并且其中所述受试者在所述治疗后实现至少20%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR20)改善。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO: 7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO: 8的氨基酸序列的轻链可变区。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO: 9的重链氨基酸序列和SEQ ID NO: 10的轻链氨基酸序列。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述抗体以每次施用约100mg的剂量施用。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述抗体每4周施用一次(q4w)。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ACR20在约24周的治疗期之后实现。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述ACR20在约52周的治疗期之后实现。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述治疗后,所述受试者还实现由选自以下项组成的组的至少一个标准确定的疾病活动改善:50%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR50)改善、70%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR70)改善、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者整体评估(IGA)、疾病活动评分28(DAS28)C反应蛋白(CRP)、起止点炎消退、指趾炎消退、Leeds起止点炎指数(LEI)、指趾炎评估评分、心智和躯体健康总评(MCS和PCS)的短期健康调查(SF-36)、最小疾病活动(MDA)的实现、极低疾病活动(VLDA)、巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)、GRAppa综合评分(GRACE)、银屑病关节炎疾病活动评分(PASDAS)、改良的综合银屑病疾病活动指数(mCPDAI)、银屑病面积和严重性指数(PASI)、皮肤病学生活质量指数(DLQI)、慢性病治疗的功能评估(FACIT)、患者报告的结果测量信息系统-29(PROMIS-29)和vdH-S评分。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述受试者在所述治疗后还实现至少50%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR50)改善。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述受试者在至少约24周的治疗期之后还实现健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)的改善。

11. 根据权利要求8所述的方法,其中所述受试者在至少约24周的治疗期之后还实现疾病活动评分28(DAS28)C反应蛋白(CRP)的改善。

12. 根据权利要求8所述的方法,其中所述受试者在至少约24周的治疗期之后还实现0(清除)或1(最小)的研究者整体评估(IGA)或者2或更多级的IGA降低,其中所述受试者在所述治疗前在基线处具有3%或更多的体表面积(BSA)银屑病累及和2或更多的IGA评分。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者对PsA的标准疗法具有不充分的响应,任选地,还在所述治疗期间向所述受试者施用所述标准疗法。

14. 一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎的方法,其包括在第0周一次、在第4周一次和其后每8周一次(q8w)向所述受试者皮下施用约50mg至约150mg抗IL-23抗体,其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO: 1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO: 2的CDRH2和SEQ ID NO: 3的CDRH3;并且所述轻链可

变区包含SEQ ID NO: 4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO: 5的CDRL2和SEQ ID NO: 6的CDRL3,并且其中所述受试者在所述治疗前具有至少一个直径 ≥ 2 cm的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史,并且所述受试者实现至少20%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR20)改善。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO: 7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO: 8的氨基酸序列的轻链可变区。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO: 9的重链氨基酸序列和SEQ ID NO: 10的轻链氨基酸序列。

17. 根据权利要求14所述的方法,其中所述抗体以每次施用约100mg的剂量施用。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述ACR20在约24周的治疗期之后实现。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述ACR20在约52周的治疗期之后实现。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中在所述治疗后,所述受试者还实现由选自以下项组成的组的至少一个标准确定的疾病活动改善:50%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR50)改善、70%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR70)改善、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者整体评估(IGA)、疾病活动评分28(DAS28)C反应蛋白(CRP)、起止点炎消退、指趾炎消退、Leeds起止点炎指数(LEI)、指趾炎评估评分、心智和躯体健康总评(MCS和PCS)的短期健康调查(SF-36)、最小疾病活动(MDA)的实现、极低疾病活动(VLDA)、巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)、GRAppa综合评分(GRACE)、银屑病关节炎疾病活动评分(PASDAS)、改良的综合银屑病疾病活动指数(mCPDAI)、银屑病面积和严重性指数(PASI)、皮肤病学生活质量指数(DLQI)、慢性病治疗的功能评估(FACIT)、患者报告的结果测量信息系统-29(PROMIS-29)和vdH-S评分。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述受试者在所述治疗后还实现至少50%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR50)改善。

22. 根据权利要求20所述的方法,其中所述受试者在至少约24周的治疗期之后还实现健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)的改善。

23. 根据权利要求20所述的方法,其中所述受试者在至少约24周的治疗期之后还实现疾病活动评分28(DAS28)C反应蛋白(CRP)的改善。

24. 根据权利要求20所述的方法,其中所述受试者在至少约24周的治疗期之后还实现0(清除)或1(最小)的研究者整体评估(IGA)或者2或更多级的IGA降低,其中所述受试者在所述治疗前在基线处具有3%或更多的体表面积(BSA)银屑病累及和2或更多的IGA评分。

25. 根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者对PsA的标准疗法具有不充分的响应。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中还在所述治疗期间向所述受试者施用所述标准疗法。

用抗IL23特异性抗体治疗银屑病关节炎的安全且有效的方法

[0001] 序列表

[0002] 本申请包含已经以ASCII格式电子递交的序列表,并且据此全文以引用方式并入。所述ASCII副本创建于2020年5月27日,命名为JBI6102W0PCT1SEQLIST.txt,大小为12,288字节。

技术领域

[0003] 本发明涉及用结合人IL-23蛋白质的抗体治疗银屑病关节炎的方法。具体地讲,本发明涉及一种施用抗IL-23特异性抗体(例如,古塞库单抗(guselkumab))的方法,该方法对患有银屑病关节炎的患者是安全且有效的。

背景技术

[0004] 白介素(IL)-12是分泌的异二聚体细胞因子,其由2个二硫键连接的糖基化蛋白质亚基组成,根据它们的近似分子量被命名为p35和p40。IL-12主要由抗原呈递细胞产生,并且通过与在T细胞或自然杀伤(NK)细胞的表面上表达的双链受体复合物结合来驱动细胞介导的免疫。IL-12受体 β -1(IL-12R β 1)链结合到IL-12的p40亚基,从而提供IL-12与其受体之间的主要相互作用。然而,是第二受体链IL-12R β 2的IL-12p35连接赋予了细胞内信号传导(例如,STAT4磷酸化)和对受体承载细胞的激活。与抗原呈递同时发生的IL-12信号传导被认为引起T细胞向T辅助细胞1(Th1)表型分化,其特征产生干扰素 γ (IFN γ)。据信,Th1细胞促进对一些细胞内病原体的免疫、产生补体固定抗体同种型,并且有助于肿瘤免疫监视。因此,IL-12被认为是宿主防御免疫机制的重要组成部分。

[0005] 据发现,IL-12的p40蛋白质亚基也可以与被命名为p19的单独的蛋白质亚基缔合,以形成新的细胞因子IL-23。IL-23还通过双链受体复合物发出信号。由于p40亚基在IL-12与IL-23之间共享,因此IL-12R β 1链也在IL-12与IL-23之间共享。然而,是IL-23受体复合物的第二组分IL-23R的IL-23p19连接赋予了IL-23特异性细胞内信号传导(例如,STAT3磷酸化)以及后续的由T细胞产生IL-17。最近的研究已证实,IL-23的生物学功能不同于IL-12的生物学功能,尽管这两种细胞因子之间具有结构相似性。

[0006] IL-12细胞群和Th1细胞群的异常调节一直与许多免疫介导的疾病相关联,因为用抗体中和IL-12能够有效地治疗银屑病、多发性硬化症(MS)、类风湿性关节炎、炎性肠病、胰岛素依赖型(1型)糖尿病和葡萄膜炎的动物模型。然而,由于这些研究靶向共有的p40亚基,所以IL-12和IL-23均在体内被中和。因此,尚不清楚IL-12或IL-23是否介导疾病,或者是否需要抑制两种细胞因子来实现疾病阻抑。研究已通过IL-23p19缺陷型小鼠或IL-23的特异性抗体中和确认,IL-23抑制可以提供与抗IL-12p40策略等同的有益效果。因此,越来越多的证据表明IL-23在免疫介导的疾病中具有特定作用。于是,中和IL-23而不抑制IL-12途径可以提供对免疫介导的疾病的有效疗法,而对重要的宿主防御免疫机制的影响有限。这将代表对当前治疗选择的显著改善。

[0007] 银屑病是常见的慢性免疫介导的皮肤疾病,其具有明显的并存病,诸如银屑病性

关节炎 (PsA)、抑郁症、心血管疾病、高血压、肥胖症、糖尿病、代谢综合征和克罗恩氏病 (Crohn's disease)。斑块型银屑病是该疾病最常见的形式,并且表现为以白色银鳞为顶部的界限分明的红斑病变。斑块是瘙痒、疼痛的,常常使患者毁容和失能,并且相当大比例的银屑病患者在手、指/趾甲、脸部、脚和生殖器上具有斑块。因此,银屑病对健康相关的生活质量 (HRQoL) 造成显著的负面影响,包括施加超出身体皮肤症状并且干扰日常活动的身体负担和社会心理负担。例如,银屑病对家庭关系、配偶关系、社会关系和工作关系有负面影响,并且与较高的抑郁症发生率和增加的自杀倾向相关联。

[0008] 银屑病关节炎 (PsA) 是一种以关节炎和银屑病为特征的多系统疾病,具有多种临床和影像学表现,包括指趾炎、起止点炎、骶髂关节炎和/或关节畸形。与控制不良的PsA相关的功能障碍、生活质量下降和护理资源利用率增加带来了重大的经济负担。尽管存在可用的生物制剂(例如,肿瘤坏死因子 [TNF] α 抑制剂、优特克单抗 (ustekinumab)、苏金单抗 (secukinumab)) 和其他药剂(例如,阿普斯特 (apremilast)),但对于可以在治疗异质疾病组分中可以提供高水平的效力和安全性的新型PsA疗法存在显著尚未满足的需求。

[0009] 银屑病病变的组织学表征显示出由异常角质细胞增殖和分化以及CD3+T淋巴细胞和树突状细胞的真皮浸润和共定位引起的增厚的表皮。虽然银屑病的病因学尚未明确定义,但基因和蛋白质分析已表明IL-12、IL-23及其下游分子在银屑病病变中过表达,并且一些可能与银屑病疾病的严重程度相关。用于治疗银屑病的一些疗法调节IL-12和IL-23的水平,据推测这有助于它们的功效。Th1细胞和Th17细胞可以产生效应细胞因子,其诱导血管扩张剂、化学引诱物的产生和粘附分子在内皮细胞上的表达,这进而促进单核细胞和嗜中性粒细胞募集、T细胞浸润、新血管形成以及角质细胞的激活和增生。激活的角质细胞可以产生化学引诱物因子,其促进嗜中性粒细胞、单核细胞、T细胞和树突状细胞运输,从而建立炎症和角质细胞过度增殖的周期。

[0010] 银屑病发病机制的阐明已导致有效的生物治疗,其靶向肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 (IL) -12和IL-23,并且最近单独靶向IL-17以及IL-23(包括使用古塞库单抗的1期和2期临床试验)。古塞库单抗(也称为CNT0 1959,以 **TREMFYA**[®] 销售)是一种全人IgG1 λ 单克隆抗体,其结合到IL-23的p19亚基并且抑制IL-23的细胞内和下游信号传导,这是T辅助细胞 (Th) 17的终末分化所需的。古塞库单抗目前在美国、欧盟和全球其他国家被批准用于治疗中度至重度斑块型银屑病。另外,正在几种其他免疫介导的疾病中评估古塞库单抗,包括泛发性脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、掌跖脓疱病、化脓性汗腺炎、银屑病关节炎 (PsA) 和克罗恩病。

发明内容

[0011] 本发明涉及银屑病关节炎 (PsA) 的治疗。具体地讲,本发明涉及一种通过向受试者施用抗IL-23特异性抗体来治疗PsA的经临床证实的安全且有效的方法。

[0012] 在一个总的方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎 (PsA) 的方法,其包括向受试者皮下施用有效量的抗IL-23抗体(也称为IL-23p19抗体)(诸如古塞库单抗),其中抗IL-23抗体每4周施用一次 (q4w)。优选地,受试者在治疗后实现至少20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善,而没有临床上明显的不良事件。

[0013] 在一些实施方案中,抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区

包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1 (CDRH1) 氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1 (CDRL1) 氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0014] 在某些实施方案中,抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[0015] 在某些实施方案中,抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列。

[0016] 在某些实施方案中,抗IL-23抗体以每次施用25mg至200mg、优选约50mg至约150mg、更优选约100mg的总剂量施用。

[0017] 在某些实施方案中,受试者是用抗IL-23抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,其中所述疾病活动由选自以下项组成的组的一个或多个标准确定:20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善、50%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR50) 改善、70%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR70) 改善、健康评估问卷残疾指数 (HAQ-DI)、研究者整体评估 (IGA)、疾病活动评分28 (DAS28) C反应蛋白 (CRP)、起止点炎消退、指趾炎消退、Leeds起止点炎指数 (LEI)、指趾炎评估评分、心智和躯体健康总评 (MCS和PCS) 的短期健康调查 (SF-36)、最小疾病活动 (MDA) 的实现、总改良的vdH-S评分相对于基线的LS平均变化以及极低疾病活动 (VLDA) 的实现。

[0018] 在一个具体实施方案中,受试者在治疗的第24周相对于安慰剂对古塞库单抗的ACR20响应实现显著改善 (32.9%与62.9%)。

[0019] 在另一个总的方面,本发明涉及治疗一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎的方法,其包括向受试者皮下施用抗IL-23抗体,其中抗IL-23抗体以初始剂量、其后4周的剂量和其后每8周一次 (q8w) 的给药间隔施用,并且其中受试者具有至少一个直径 ≥ 2 cm的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史。优选地,受试者在治疗后实现至少20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善,而没有临床上明显的不良事件。

[0020] 在一些实施方案中,抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1 (CDRH1) 氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1 (CDRL1) 氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0021] 在某些实施方案中,抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区,或者抗IL-23抗体包含SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列。

[0022] 在某些实施方案中,抗IL-23抗体以每次施用25mg至200mg、优选约50mg至约150mg、更优选约100mg的总剂量施用。

[0023] 在某些实施方案中,受试者对PsA的标准疗法具有不充分的响应。任选地,在根据本发明的实施方案的治疗期间,还向受试者施用标准疗法。

[0024] 本发明的一个或多个实施方案的细节在以下描述中示出。其他特征和优点在以下具体实施方式、附图和所附权利要求书中将显而易见。

附图说明

[0025] 在附图中：

[0026] 图1.示出了根据本申请的实施方案的临床研究的示意性概观。

[0027] 图2.示出了研究CNT01959PSA3002到第24周的血清古塞库单抗浓度($\mu\text{g/mL}$)的中值和IQ范围。

[0028] 图3.示出了按研究CNT01959PSA3002的抗体状态到第24周的血清古塞库单抗浓度($\mu\text{g/mL}$)的中值和IQ范围。

[0029] 图4.示出了基于研究CNT01959PSA3002的综合估计到第24周通过访视得到的实现ACR 20响应的受试者的数量的线图。

[0030] 图5.示出了基于研究CNT01959PSA3002的综合估计到第24周通过访视得到的实现ACR 50响应的受试者的数量的线图。

[0031] 图6.示出了基于研究CNT01959PSA3002的综合估计到第24周通过访视得到的实现ACR 70响应的受试者的数量的线图。

[0032] 图7.示出了按研究CNT01959PSA3002在第20周的血清古塞库单抗(组合)谷浓度(四分位数)在第24周实现ACR 20响应(综合估计)的受试者的比例。

[0033] 图8.示出了按研究CNT01959PSA3002在第20周的血清古塞库单抗(组合)谷浓度(四分位数)在第24周实现ACR 50响应(综合估计)的受试者的比例。

[0034] 图9.示出了按在第20周的血清古塞库单抗(组合)谷浓度(四分位数)在第24周实现IGA响应(综合估计)的受试者的比例;基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积(BSA)银屑病累及和 ≥ 2 (中度)的IGA评分的受试者中的PK分析集(研究CNT01959PSA3002)。

[0035] 图10.示出了根据本发明的实施方案的另一临床研究的示意性概观。

[0036] 图11.示出了研究CNT01959PSA3001到第24周的血清古塞库单抗浓度($\mu\text{g/mL}$)的中值和IQ范围。

[0037] 图12.示出了按研究CNT01959PSA3001的抗体状态到第24周的血清古塞库单抗浓度($\mu\text{g/mL}$)的中值和IQ范围。

[0038] 图13.示出了基于研究CNT01959PSA3001的综合估计到第24周通过访视得到的实现ACR 20响应的受试者的数量的线图。

[0039] 图14.示出了基于研究CNT01959PSA3001的综合估计到第24周通过访视得到的实现ACR 50响应的受试者的数量的线图。

[0040] 图15.示出了基于研究CNT01959PSA3001的综合估计到第24周通过访视得到的实现ACR 70响应的受试者的数量的线图。

[0041] 图16.示出了按研究CNT01959PSA3001在第20周的血清古塞库单抗(组合)谷浓度(四分位数)在第24周实现ACR 20响应(综合估计)的受试者的比例。

[0042] 图17.示出了按研究CNT01959PSA3001在第20周的血清古塞库单抗(组合)谷浓度(四分位数)在第24周实现ACR 50响应(综合估计)的受试者的比例。

[0043] 图18.示出了按在第20周的血清古塞库单抗(组合)谷浓度(四分位数)在第24周实现IGA响应(综合估计)的受试者的比例;基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积(BSA)银屑病累及和 ≥ 2 (中度)的IGA评分的受试者中的PK分析集(研究CNT01959PSA3001)。

[0044] 图19.示出了基线(虚线)和第24周(实线)处的平均PROMIS-29T评分。

[0045] 图20.示出了第24周PROMIS-29T评分的临床上有意义的改善(≥ 5 分)。

[0046] 图21A-B.示出了在Discover 1 (A) 和Discover 2 (B) 试验中患有银屑病关节炎的患者的FACIT疲劳相对于基线的第24周变化。

[0047] 图22A-B.示出了到第52周 (A) NRI 和 (B) 观察到的ACR20响应。在第25周,随机分到PBO的患者与GUS q4w交叉。

[0048] 图23A-B.示出了到第52周 (A) NRI 和 (B) 观察到的ACR50响应。在第25周,随机分到PBO的患者与GUS q4w交叉。

[0049] 图24A-B.示出了到第52周 (A) NRI 和 (B) 观察到的ACR70响应。在第25周,随机分到PBO的患者与GUS q4w交叉。

[0050] 图25A-B.示出了 (A) 以前使用TNFi 和 (B) TNFi初治型患者从第24周到第52周的观察到的ACR20响应率。

[0051] 图26A-B.示出了 (A) 以前使用TNFi 和 (B) TNFi初治型患者从第24周到第52周的观察到的ACR50响应率。

[0052] 图27A-B.示出了 (A) 以前使用TNFi 和 (B) TNFi初治型患者从第24周到第52周的观察到的ACR70响应率。

[0053] 图28.示出了基于观察到的数据从第24周到第52周通过访视得到的实现研究者整体评估 (IGA) 响应的受试者的数量。

[0054] 图29.示出了基于观察到的数据从第24周到第52周通过访视得到的实现PASI90响应的受试者的数量。

[0055] 图30.示出了基于观察到的数据从第24周到第52周通过访视得到的HAQ-DI评分相对于基线的变化的汇总。

[0056] 图31.示出了基于观察到的数据从第24周到第52周通过访视得到的实现指趾炎消退的受试者的数量。

[0057] 图32.示出了基于观察到的数据从第24周到第52周通过访视得到的实现起止点炎消退的受试者的数量。

[0058] 图33.示出了基于观察到的数据从第24周到第52周通过访视得到的SF-36 PCS评分相对于基线的变化的汇总。

[0059] 图34.示出了基于观察到的数据从第24周到第52周通过访视得到的SF-36 MCS评分相对于基线的变化的汇总。

具体实施方式

[0060] 如本文所用,治疗银屑病关节炎的方法包括施用分离的、重组的和/或合成的抗IL-23特异性人抗体,以及诊断和治疗组合物、方法和装置。

[0061] 如本文所用,“抗IL-23特异性抗体”、“抗IL-23抗体”、“抗体部分”或“抗体片段”和/或“抗体变体”等包括含有下述分子的任何蛋白质或肽:该分子包含免疫球蛋白分子的至少一部分,诸如但不限于,重链或轻链的至少一个互补决定区(CDR)或其配体结合部分、重链或轻链可变区、重链或轻链恒定区、框架区或其任何部分,或者IL-23受体或结合蛋白质的至少一个可以结合到本发明的抗体中的部分。这种抗体任选地还影响特异性配体,诸如但不限于,在这种抗体在体外、在原位和/或在体内调节、降低、提高、拮抗、激动、缓和、减

轻、阻断、抑制、消除和/或干扰至少一种IL-23活性或结合,或者IL-23受体活性或结合的情况下。作为一个非限制性示例,本发明的合适的抗IL-23抗体、指定的部分或变体可以结合至少一种IL-23分子,或者其指定的部分、变体或结构域。合适的抗IL-23抗体、指定的部分或变体还可以任选地影响IL-23活性或功能中的至少一者,诸如但不限于RNA、DNA或蛋白质合成,IL-23释放、IL-23受体信号传导、膜IL-23切割、IL-23活性、IL-23产生和/或合成。

[0062] 术语“抗体”还旨在涵盖抗体、其消化片段、特定部分和变体,包括抗体模拟物或包含模拟抗体或其特定片段或部分的结构和/或功能的抗体部分,包括单链抗体及其片段。功能片段包括与哺乳动物IL-23结合的抗原结合片段。例如,本发明涵盖能够结合IL-23或其部分的抗体片段,包括但不限于Fab片段(如通过木瓜蛋白酶消化得到)、Fab'片段(如通过胃蛋白酶消化和部分还原得到)和F(ab')₂片段(如通过胃蛋白酶消化得到)、facb片段(如通过纤溶酶消化得到)、pFc'片段(如通过胃蛋白酶或纤溶酶消化得到)、Fd片段(如通过胃蛋白酶消化、部分还原以及重聚集得到)、Fv或scFv片段(如通过分子生物学技术得到)(参见例如Colligan, Immunology, 出处同上)。

[0063] 此类片段可通过酶促切割、合成或重组技术产生,如本领域公知的和/或如本文所述的。还可使用其中已在天然终止位点的上游引入一个或多个终止密码子的抗体基因以多种截短形式产生抗体。例如,可以将编码F(ab')₂重链部分的组合基因设计成包括编码重链的C_H1结构域和/或铰链区的DNA序列。抗体的各个部分可通过常规技术用化学方法连接在一起,或可使用遗传工程技术制备为连续蛋白质。

[0064] 如本文所用的,术语“人抗体”指其中基本上蛋白质的每个部分(如CDR、构架区、C_L结构域、C_H结构域(例如C_H1、C_H2、C_H3)、铰链区(V_L、V_H))在人类中基本上为无免疫原性的,仅具有小的序列改变或变化。“人抗体”也可以为来源于人类生殖系免疫球蛋白序列或与之紧密匹配的抗体。人抗体可以包括不由种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,在体外通过随机诱变或位点特异性诱变引入的突变,或者在体内通过体细胞突变引入的突变)。通常,这意味着人抗体在人中为基本上无免疫性的。人抗体已根据它们的氨基酸序列相似性被分类成组。因此,使用序列相似性搜索,可选择具有类似线性序列的抗体作为模板以产生人抗体。类似地,指明属灵长类(猴、狒狒、黑猩猩等)、啮齿类(小鼠、大鼠、兔、豚鼠、仓鼠等)和其他哺乳动物的抗体表示这些种、亚属、属、亚科、科的特异抗体。此外,嵌合抗体可包括上述抗体的任何组合。此类改变或变异任选且优选地相对于未经修饰的抗体而言保持或减少在人或其他物种中的免疫原性。因此,人抗体不同于嵌合抗体或人源化抗体。

[0065] 应当指出的是,人抗体可由能够表达功能性重排的人免疫球蛋白(例如,重链和/或轻链)基因的非人动物或原核或真核细胞产生。此外,当人抗体是单链抗体时,它可包含在天然人抗体中不存在的连接肽。例如,Fv可包含连接重链可变区和轻链可变区的连接肽,诸如二至约八个甘氨酸或其他氨基酸残基。此类连接肽被认为是人源的。

[0066] 还可以使用双特异性抗体、异种特异性抗体、异种缀合抗体或类似抗体,它们是对至少两种不同抗原具有结合特异性的单克隆抗体,优选地为人抗体或人源化抗体。在这种情况下,结合特异性中的一种针对至少一种IL-23蛋白质,另一种针对任何其他抗原。制备双特异性抗体的方法是本领域已知的。通常,双特异性抗体的重组产生是基于两个免疫球蛋白重链-轻链对的共表达,其中两条重链具有不同的特异性(Milstein和Cuello, Nature 305:537 (1983))。由于免疫球蛋白重链和轻链的随机分配,这些杂交瘤(四源杂交瘤

(quadroma))产生可能的10种不同抗体分子的混合物,其中仅一种具有正确的双特异性结构。正确分子的纯化(通常通过亲和层析步骤进行)相当繁琐,并且产物得率低。类似程序在例如以下文献中有所公开:WO 93/08829、美国专利6210668、6193967、6132992、6106833、6060285、6037453、6010902、5989530、5959084、5959083、5932448、5833985、5821333、5807706、5643759、5601819、5582996、5496549、4676980、WO 91/00360、WO 92/00373、EP 03089、Traunecker等人,EMBO J.10:3655(1991)、Suresh等人,Methods in Enzymology121:210(1986),各自全文以引用方式并入本文。

[0067] 可用于本发明的方法和组合物中的抗IL-23特异性抗体(也称作IL-23特异性抗体)(或抗IL-23抗体)可以任选地具有以下特征:与IL-23以高亲和力结合,并且任选地和优选地具有低毒性。具体地,本发明的抗体、特定片段或变体(其中各个成分,诸如可变区、恒定区和构架区单独和/或共同地任选且优选地具有低免疫原性)可用于本发明中。可用于本发明的抗体的特征任选地在于它们能长期用于治疗患者,可测量地减轻症状并具有低毒性和/或可接受的毒性。低的或可接受的免疫原性和/或高亲和力以及其他合适的特性,可有助于实现治疗结果。“低免疫原性”在本文中被定义为在少于约75%、或优选地少于约50%的受治疗的患者中产生显著的HAHA、HACA或HAMA响应,并且/或者在受治疗的患者中引起低滴度(用双抗原酶免疫测定法测量,小于约300,优选地小于约100)(Elliott等人,Lancet 344:1125-1127(1994),其全文以引用方式并入本文)。“低免疫原性”也可以被定义为在治疗期间,在用抗IL-23抗体治疗的患者中抗体对抗IL-23抗体的可滴定水平的发生率出现在少于25%的用推荐的疗法过程的推荐剂量治疗的患者中,优选地出现在少于10%的用推荐的疗法过程的推荐剂量治疗的患者中。

[0068] 如本文所用,在剂量、剂量方案、治疗或方法的上下文中,术语“经临床证实的功效”和“经临床证实有效”是指特定剂量、剂量或治疗方案的经临床证实的有效性。功效可以基于疾病响应于本发明的药剂的过程变化、基于所进行的临床试验(例如,3期临床试验和更早的临床试验)来测量。例如,将本发明的抗IL-23抗体(例如,抗IL-23抗体古塞库单抗)以足以诱导至少一个反映所治疗障碍的严重程度的指标的改善、优选持续改善的量和时间施用于患者。可评估反映受试者的病、疾病或病症程度的各种指标,以确定治疗的量和时间是否足够。此类指标包括例如临床上公认的疾病严重程度、症状或所考虑病症的表现的指标。改善程度通常由医师确定,该医师可以基于病征、症状、活检或其他测试结果进行该确定,并且还可以采用施用于受试者的调查问卷(诸如针对给定疾病开发的生活质量调查问卷)进行该确定。例如,可以施用本发明的抗IL-23抗体以实现患者与银屑病关节炎相关的病症的改善。改善可通过疾病活动指数的改善、通过临床症状的改良或通过疾病活动的任何其他量度来指示。

[0069] 在一个实施方案中,受试者的银屑病关节炎的治疗功效可以使用美国风湿病学会(ACR)关于类风湿性关节炎改善的初步标准来确定。ACR标准测量压痛或肿胀关节计数的改善以及以下五个参数中三个的改善:急性期反应物(诸如沉降速率);患者评估;医师评估;疼痛评分;以及残疾/功能问卷。ACR标准表示为ACR 20(压痛或肿胀关节计数改善20%,以及其他五个标准中的三个改善20%)、ACR 50(压痛或肿胀关节计数改善50%,以及其他五个标准中的三个改善50%)和ACR 70(压痛或肿胀关节计数改善70%,以及其他五个标准中的三个改善70%)(参见Felson D T等人,Arthritis Rheum 1995;38:727-35)。

[0070] 在另一个实施方案中,受试者的银屑病关节炎的治疗功效通过银屑病面积和严重性指数(PASI)来确定,PASI是用于评估皮肤疾病严重性/程度的疾病指数,例如PASI75=75%改善,PASI90=90%改善,PASI100=基本上清除斑块。功效度量还可以包括健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、基线起止点炎/指趾炎患者的起止点炎/指趾炎改善、SF-36心智和躯体健康总评(MCS和PCS)评分的变化以及最小疾病活动(MDA)标准评分的实现中的一种或多种。

[0071] 在另一个实施方案中,受试者的银屑病关节炎的治疗效率通过vdH-S评分来确定。

[0072] 术语“经临床证实安全”在其涉及用本发明的抗IL-23抗体(例如,抗IL-23抗体古塞库单抗)进行的剂量、剂量方案、治疗或方法时,是指与护理标准或另一个比较物相比来自所进行的临床试验(例如,2期临床试验和更早)的治疗期间出现的不良事件(称为AE或TEAE)具有相对低或降低的频率和/或相对低或降低的严重性。不良事件是在施用药品的患者中发生的不良医学事件。具体地讲,“经临床证实安全”在其涉及用本发明的抗IL-23抗体进行的剂量、剂量方案或治疗时,是指如果认为归因可能、很可能或非常可能是由于使用抗IL-23抗体,则与施用该抗体相关的不良事件具有相对低或降低的频率和/或相对低或降低的严重性。

[0073] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“临床证实”(单独使用或用于修改术语“安全”和/或“有效”)可意味着临床试验已经证实其有效,其中临床试验已经符合美国食品与药品监督管理局、EMA或相应国家监管机构的批准标准。例如,临床研究可能是一项样本量充分、随机、双盲研究,用于临床证实药物的效果。

[0074] 实用性

[0075] 本发明的分离的核酸可以用于产生至少一种抗IL-23抗体或其指定变体,该抗体或其指定变体可以在细胞、组织、器官或动物(包括哺乳动物和人)中测量或起作用,以诊断、监测、调节、治疗、减轻、帮助预防银屑病的发生或减轻银屑病的症状。

[0076] 这种方法可以包括向需要对症状、效果或机制进行这种调节、治疗、减轻、预防或减少的细胞、组织、器官、动物或患者施用有效量的包含至少一种抗IL-23抗体的组合物或药物组合物。该有效量可以包括每单次施用(例如,推注)、多次施用或连续施用约0.001mg/kg至500mg/kg的量,或者每单次施用、多次施用或连续施用实现0.01μg/ml至5000μg/ml的血清浓度的量,或者其中的任何有效范围或值,该有效量使用如本文所述的或相关领域中已知的已知方法进行施用和测定。

[0077] 引用

[0078] 本文引用的所有出版物或专利,无论是否明确指明,都以引用方式全部并入本文,因为它们显示了本发明之际的技术发展水平,并且/或者提供了本发明的描述和实现。出版物是指任何科学出版物或专利公布、或可以任何媒体格式获得的任何其他信息,该媒体格式包括所有记录格式、电子格式或印刷格式。以下参考以引用方式全文并入本文:Ausubel等人编辑,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,Inc.,NY,NY(1987-2001);Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,2nd Edition,Cold Spring Harbor,NY(1989);Harlow和Lane,antibodies,aLaboratory Manual,Cold Spring Harbor,NY(1989);Colligan等人编辑,Current Protocols in Immunology,John Wiley&Sons,Inc.,NY(1994-2001);Colligan等人,Current Protocols in Protein

Science, John Wiley&Sons, NY, NY, (1997-2001)。

[0079] 可用于本发明的抗体—产生和生成

[0080] 本发明的方法中使用的至少一种抗IL-23抗体可以任选地通过细胞系、混合细胞系、无限增殖化细胞或无限增殖化细胞的克隆群体来产生,如本领域众所周知的。参见例如,Ausubel等人编辑,Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley&Sons, Inc., NY, NY (1987-2001); Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow和Lane, antibodies, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan等人编辑, Current Protocols in Immunology, John Wiley&Sons, Inc., NY (1994-2001); Colligan等人, Current Protocols in Protein Science, John Wiley&Sons, NY, NY, (1997-2001), 各自以引用方式全文并入本文。

[0081] 可以针对适当的免疫原性抗原产生对人IL-23蛋白质或其片段具有特异性的人抗体,诸如分离的IL-23蛋白质和/或其部分(包括合成分子,诸如合成肽)。可以类似地产生其他特异或一般性的哺乳动物抗体。使用任何合适的技术可执行免疫原性抗原的制备和单克隆抗体的产生。

[0082] 在一种方式中,杂交瘤是通过融合合适的永生细胞系(例如,骨髓瘤细胞系,诸如但不限于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、WEHI、K-562、COS、RAJI、NIH 3T3、HL-60、MLA 144、NAMALWA、NEURO 2A等,或异骨髓瘤、其融合产品,或自其衍生的任何细胞或融合细胞,或本领域公知的任何其他适合的细胞系)(参见,例如, www.atcc.org, www.lifetech.com.等)和产抗体细胞产生,该产抗体细胞诸如但不限于分离的或克隆的脾、外周血、淋巴,扁桃体或其他含免疫或B细胞的细胞,或表达重链或轻链恒定或可变或框架或CDR序列的任何其他细胞,作为内源或异源核酸,如重组或内源、病毒、细菌、藻类、原核、两栖动物、昆虫、爬行动物、鱼、哺乳动物、啮齿动物、马、绵羊、山羊、羊、灵长类动物、真核生物、基因组DNA、cDNA、rDNA、线粒体DNA或RNA、叶绿体DNA或RNA、hnRNA、mRNA、tRNA、单链、双链或三链,杂合体等或其任何组合。参见,例如以引用方式全文并入本文的Ausubel,出处同上,和Colligan, Immunology, 出处同上,第2章。

[0083] 产抗体细胞还可从人或已用所关注的抗原免疫过的其他合适动物的外周血,或优选脾或淋巴结获得。任何其他合适的宿主细胞也可用于表达编码本发明的抗体、其特定片段或变体的异源或内源核酸。融合细胞(杂交瘤)或重组细胞可使用选择性培养条件或其他合适的已知方法进行分离,并且可通过有限稀释或细胞分选或其他已知方法进行克隆。产生具有所需特异性的抗体的细胞可通过合适的测定法(例如ELISA)进行选择。

[0084] 可以使用产生或分离具有必需特异性的抗体的其他合适方法,包括但不限于,从以下肽或蛋白质文库选择重组抗体的方法(例如,但不限于,噬菌体、核糖体、寡核苷酸、RNA、cDNA等展示文库;例如,购自Cambridge antibody Technologies, Cambridgeshire, UK; MorphoSys, Martinsreid/Planegg, DE; Biovation, Aberdeen, Scotland, UK; BioInvent, Lund, Sweden; Dyax, Enzon, Affymax/Biosite; Xoma, Berkeley, CA; Ixsys。参见例如EP 368, 684、PCT/GB91/01134; PCT/GB92/01755; PCT/GB92/002240; PCT/GB92/00883; PCT/GB93/00605; US 08/350260 (5/12/94); PCT/GB94/01422; PCT/GB94/02662; PCT/GB97/01835;

(CAT/MRC);W090/14443;W090/14424;W090/14430;PCT/US94/1234;W092/18619;W096/07754;(Scripps);W096/13583;W097/08320(MorphoSys);W095/16027(BioInvent);W088/06630;W090/3809(Dyax);US 4,704,692(Enzon);PCT/US91/02989(Affymax);W089/06283;EP 371 998;EP 550 400;(Xoma);EP 229 046;PCT/US91/07149(Ixsys);或随机生成的肽或蛋白质—US 5723323、5763192、5814476、5817483、5824514、5976862、W0 86/05803、EP 590 689(Ixsys,predecessor of Applied Molecular Evolution(AME),各自以引用的方式全部并入本文))或者依赖于转基因动物的免疫(例如SCID小鼠,Nguyen等人,Microbiol.Immunol.41:901-907(1997);Sandhu等人,Crit.Rev.Biotechnol.16:95-118(1996);Eren等人,Immunol.93:154-161(1998),各自以引用方式以及相关专利和申请全文并入本文)能够产生全套人抗体,如本领域已知和/或如本文所述。此类技术包括但不限于核糖体展示(Hanes等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,94:4937-4942(1997年5月);Hanes等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95:14130-14135(1998年11月));单细胞抗体产生技术(例如,选择的淋巴细胞抗体方法(“SLAM”)(美国专利5,627,052,Wen等人,J.Immunol.17:887-892(1987);Babcook等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:7843-7848(1996));凝胶微滴和流式细胞术(Powell等人,Biotechnol.8:333-337(1990);One Cell Systems,Cambridge,MA;Gray等人,J.Imm.Meth.182:155-163(1995);Kenny等人,Bio/Technol.13:787-790(1995));B细胞选择(Steenbakkers等人,Molec.Biol.Reports 19:125-134(1994);Jonak等人,Progress Biotech,第5卷,In Vitro Immunization in Hybridoma Technology,Borrebaeck编辑,Elsevier Science Publishers B.V.,Amsterdam,Netherlands(1988))。

[0085] 还可使用用于将非人或人抗体进行工程化或人源化的方法,这些方法是本领域所熟知的。一般来讲,人源化或工程化的抗体具有来自非人来源的一个或多个氨基酸残基,所述非人来源例如但不限于小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物或其他哺乳动物。它们一般取自已知人序列的“输入”可变结构域、恒定结构域或其他结构域。这些非人氨基酸残基被通常称为“输入”残基的残基取代,所述残基通常取自公知人序列的“输入”变化、恒定或其他结构域。

[0086] 此类输入序列可用于降低免疫原性或降低、增强或修饰结合、亲和力、结合率、解离率、亲合力、特异性、半衰期或任何其他合适的特征,如本领域已知的。通常,CDR残基直接且基本上大多数涉及影响抗原结合。因此,保留非人CDR序列或人CDR序列的部分或全部,而可变区和恒定区的非人序列可以用人氨基酸或其他氨基酸替换。

[0087] 抗体还可以任选地为被设计成被保留对抗原的高亲和力和其他有利的生物学特性的人源化的或人抗体。为了达到这个目标,人源化(或人)抗体还可以任选使用亲本和人源化序列的三维模型通过亲本序列和各种概念上的人源化产物的分析过程进行制备。三维免疫球蛋白模型通常是可用的并且是为本领域的技术人员所熟悉的。举例说明且显示所选候选免疫球蛋白序列的可能三维构象结构的计算机程序是可用的。这些展示的检测使得能分析在候选免疫球蛋白序列的功能发挥中残基的可能作用,即分析影响候选免疫球蛋白与其抗原结合的能力的残基。以这种方式,可以从共有和输入序列中选择和组合框架(FR)残基,从而能实现所需抗体特征,诸如对靶抗原的增加的亲和力。

[0088] 除此之外,本发明的方法中使用的人IL-23特异性抗体可以包括人类生殖系轻链框架。在具体实施方案中,该轻链生殖系序列选自人VK的序列包括但不限于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、01、011、012、014、018、02、04和08。在某些实施方案中,该轻链人类生殖系框架选自: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和V5-6。

[0089] 在其他实施方案中,本发明的方法中使用的人IL-23特异性抗体可以包括人类生殖系重链框架。在具体实施方案中,该重链人类生殖系框架选自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和VH7-81。

[0090] 在具体实施方案中,轻链可变区和/或重链可变区包括框架区域或框架区域的至少一部分(例如,包含2个或3个子区域,诸如FR2和FR3)。在某些实施方案中,至少FRL1、FRL2、FRL3或FRL4为完全人类的。在其他实施方案中,至少FRH1、FRH2、FRH3或FRH4为完全人类的。在一些实施方案中,至少FRL1、FRL2、FRL3或FRL4为生殖系序列(例如,人类生殖系)或包含特定框架的人类共有序列(可容易地在上述公知人Ig序列的来源处获得)。在其他实施方案中,至少FRH1、FRH2、FRH3或FRH4为生殖系序列(例如,人类生殖系)或包含特定框架的人类共有序列。在优选实施方案中,该框架区为一个完全的人类框架区。

[0091] 本发明抗体的人源化或工程化可使用任何已知方法执行,诸如但不限于以下中所描述的那些, Winter (Jones等人, Nature 321:522 (1986); Riechmann等人, Nature 332:323 (1988); Verhoeyen等人, Science 239:1534 (1988)); Sims等人, J. Immunol. 151:2296 (1993); Chothia 和 Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987); Carter 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992); Presta 等人, J. Immunol. 151:2623 (1993); 美国专利: 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; W090/14443、W090/14424、W090/14430、EP 229246, 各自以引用方式全文并入本文, 包括其中引用的参考文献。

[0092] 在某些实施方案中, 抗体包含改变的(例如, 突变的)Fc区。例如, 在一些实施方案中, 已经改变Fc区以降低或增强抗体的效应功能。在一些实施方案中, Fc区为选自IgM、IgA、IgG、IgE的同型或其他同型。另选地或除此之外, 将氨基酸修饰与改变IL-23结合分子的Fc区的C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性功能的一个或多个其他氨基酸修饰组合可能是有用的。特定目的起始多肽可以为结合至C1q并且显示补体依赖性细胞毒性(CDC)的多肽。可以修饰具有预先存在的C1q结合活性、任选地还具有介导CDC的能力的多肽, 使得这些活性中的一者或两者得到增强。改变C1q和/或修饰其补体依赖性细胞毒性功能的氨基酸修饰描述于例如W00042072中, 其据此以引用方式并入。

[0093] 如上文所公开的, 可以设计具有改变的效应功能的本发明的IL-23特异性抗体的Fc区, 例如通过修饰C1q结合和/或Fc γ R结合, 从而改变补体依赖性细胞毒性(CDC)活性

和/或抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 活性。“效应功能”负责激活或减少生物活性 (例如,在受试者中)。效应功能的示例包括但不限于:C1q结合;CDC;Fc受体结合;ADCC;吞噬作用;细胞表面受体的向下调节 (例如,B细胞受体;BCR) 等。此类效应功能可能需要Fc区与结合结构域 (例如,抗体可变结构域) 组合,并且可以使用各种测定法 (例如,Fc结合测定法、ADCC测定法、CDC测定法等) 进行评估。

[0094] 例如,可以产生人IL-23 (或抗IL-23) 抗体的变体Fc区,其具有改善的C1q结合和改善的Fc γ RIII结合 (例如,具有改善的ADCC活性和改善的CDC活性两者)。任选地,如果期望降低或消除效应功能,可以设计具有降低的CDC活性和/或降低的ADCC活性的变体Fc区。在其他实施方案中,仅这些活性中的一者可以增加,并且任选地,还可以减少其他活性 (例如,以产生具有改善的ADCC活性但降低的CDC活性 (反之亦然) 的Fc区变体)。

[0095] 还可以在设计中引入Fc突变以改变它们与新生Fc受体 (FcRn) 的相互作用并且改善它们的药动学特性。已经描述了具有改善的与FcRn结合的人Fc变体的集合 (Shields等人, (2001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc γ R, J. Biol. Chem. 276:6591-6604)。

[0096] 另一种类型的氨基酸置换用于改变人IL-23特异性抗体的Fc区的糖基化模式。Fc区的糖基化通常为N-连接的或O-连接的。N-连接是指碳水化合物部分连接到天冬酰胺残基的侧链。O-连接的糖基化是指糖N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖中的一种连接到羟基氨基酸,最常见的为丝氨酸或苏氨酸,但是也可以使用5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸。用于将碳水化合物部分酶促连接到天冬酰胺侧链肽序列的识别序列为天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸,其中X为除脯氨酸外的任何氨基酸。因此,多肽中这些肽序列中任一个的存在产生了潜在的糖基化位点。

[0097] 可以改变糖基化模式,例如,通过缺失多肽中发现的一个或多个糖基化位点,以及/或者添加多肽中不存在的一个或多个糖基化位点。向人IL-23特异性抗体的Fc区添加糖基化位点可方便地通过改变氨基酸序列以使其含有一个或多个上述三肽序列来实现 (对于N-连接的糖基化位点)。示例性糖基化变体具有重链残基Asn 297的氨基酸取代。也可以通过将一个或多个丝氨酸残基或苏氨酸残基添加或置换到原始多肽的序列来进行改变 (对于O-连接的糖基化位点)。另外,可以去除一个糖基化位点将Asn297改变为Ala。

[0098] 在某些实施方案中,本发明的人IL-23特异性抗体在表达 β (1,4) -N-乙酰基葡萄糖胺转移酶III (GnT III) 的细胞中表达,使得GnT III将GlcNAc添加到人IL-23抗体中。以这种方式产生抗体的方法提供于W0/9954342、W0/03011878、专利公开20030003097A1和Umana等人, Nature Biotechnology, 17:176-180, 1999年2月;所有这些的全文以引用方式并入本文中。

[0099] 如本文所述和/或如本领域中已知的,还可以通过对能够产生全套人抗体的转基因动物 (例如,小鼠、大鼠、仓鼠、非人灵长类动物等) 进行免疫来任选地产生抗IL-23抗体。可以使用合适的方法 (诸如本文所述的方法) 从此类动物分离产生人抗IL-23抗体的细胞并且使其无限增殖化。

[0100] 可以产生与人抗原结合的全套人抗体的转基因小鼠可以通过已知方法产生 (例如但不限于美国专利号: 5,770,428、5,569,825、5,545,806、5,625,126、5,625,825、5,633,

425,5,661,016和5,789,650,授予Lonberg等人;Jakobovits等人,WO 98/50433, Jakobovits等人,WO 98/24893, Lonberg等人,WO 98/24884, Lonberg等人,WO 97/13852, Lonberg等人,WO 94/25585, Kucherlapate等人,WO 96/34096, Kucherlapate等人,EP 0463 151B1, Kucherlapate等人,EP 0710 719A1, Surani等人,美国专利5,545,807, Bruggemann 等人,WO 90/04036, Bruggemann等人,EP0438 474B1, Lonberg等人,EP 0814 259A2, Lonberg等人,GB 2 272 440A, Lonberg等人,Nature 368:856-859 (1994), Taylor等人, Int. Immunol. 6 (4) 579-591 (1994), Green等人,Nature Genetics 7:13-21 (1994), Mendez 等人,Nature Genetics 15:146-156 (1997), Taylor等人,Nucleic Acids Research 20 (23):6287-6295 (1992), Tuailon等人,Proc Natl Acad Sci USA 90 (8) 3720-3724 (1993), Lonberg等人,Int Rev Immunol 13 (1):65-93 (1995) 和Fishwald等人,Nat Biotechnol 14 (7):845-851 (1996),其各自以引用方式全文并入本文)。一般来讲,这些小鼠包含至少一种包含来自至少一个发生了功能性重排或可经历功能性重排的人免疫球蛋白基因座的DNA的转基因。此类小鼠中的内源免疫球蛋白基因座可以被破坏或缺失,以消除动物产生由内源基因编码的抗体的能力。

[0101] 可使用肽展示文库方便地实现对与相似蛋白质或片段特异性结合的抗体的筛选。这个方法涉及从一大批肽中筛选具有期望的功能或结构的个体成员。肽展示文库的抗体筛选为本领域公知的。所展示的肽序列的长度可以为3至5000个或更多个氨基酸,常常长为5-100个氨基酸,通常长为约8至25个氨基酸。除了用于产生肽文库的直接化学合成方法之外,有几种重组DNA方法也已得到描述。一种类型涉及在噬菌体或细胞表面上展示肽序列。每个噬菌体或细胞均含有编码具体展示的肽序列的核苷酸序列。这类方法描述于PCT专利公布91/17271、91/18980、91/19818和93/08278。

[0102] 用于产生肽文库的其他系统同时具有体外化学合成方法和重组方法的各方面。参见PCT专利公布92/05258、92/14843和96/19256。还可参见美国专利5,658,754;和5,643,768。肽展示文库、载体和筛选试剂盒可从诸如Invitrogen (Carlsbad, CA) 和Cambridge antibody Technologies (Cambridgeshire, UK) 的供应商商购获得。参见例如美国专利4704692、4939666、4946778、5260203、5455030、5518889、5534621、5656730、5763733、5767260、5856456,转让给Enzon;5223409、5403484、5571698、5837500,转让给Dyax, 5427908、5580717,转让给Affymax;5885793,转让给Cambridge antibody Technologies; 5750373,转让给Genentech,5618920、5595898、5576195、5698435、5693493、5698417,转让给Xoma, Colligan, 出处同上; Ausubel, 出处同上; 或Sambrook, 出处同上, 以上专利和出版物中的每一者以引用方式全文并入本文。

[0103] 本发明的方法中使用的抗体也可以使用至少一种抗IL23抗体编码核酸提供转基因动物或哺乳动物(诸如山羊、奶牛、马、绵羊、兔子等)来制备,所述转基因动物或哺乳动物在它们的奶中产生此类抗体。此类动物可使用已知的方法提供。参见例如但不限于美国专利5,827,690;5,849,992;4,873,316;5,849,992;5,994,616;5,565,362;5,304,489等,这些专利中的每一篇以引用方式全文并入本文。

[0104] 本发明的方法中使用的抗体除此之外可以使用至少一种抗IL23抗体编码核酸提供转基因植物和培养的植物细胞(例如但不限于烟草和玉蜀黍)来制备,所述转基因植物和培养的植物细胞在植物部分或从植物部分培养得到的细胞中产生此类抗体、指定的部分或

变体。作为非限制性示例,表达重组蛋白质的转基因烟草叶已成功地用于提供大量重组蛋白质,例如使用诱导型启动子。参见,例如Cramer等人,Curr.Top.Microbol.Immunol.240:95-118(1999),以及其中引用的参考文献。同样,转基因玉米也已用于以商业生产规模表达哺乳动物蛋白质,其生物活性等同于在其他重组系统中生产或从天然来源纯化的那些哺乳动物蛋白质。参见,例如Hood等人,Adv.Exp.Med.Biol.464:127-147(1999)以及其中引用的参考文献。也可由转基因植物种子(包括烟草种子和马铃薯块茎)大量生产抗体,包括抗体片段,诸如单链抗体(scFv)。参见,例如Conrad等人,Plant Mol.Biol.38:101-109(1998)以及其中引用的参考文献。因此,本发明的抗体还可使用转基因植物根据公知方法进行生产。还可参见,例如Fischer等人,Biotechnol.Appl.Biochem.30:99-108(Oct.,1999);Ma等人,Trends Biotechnol.13:522-7(1995);Ma等人,Plant Physiol.109:341-6(1995);Whitelam等人,Biochem.Soc.Trans.22:940-944(1994);以及其中引用的参考文献。以上参考文献中的每一篇以引用方式全文并入本文。

[0105] 本发明的方法中使用的抗体可以以宽范围的亲和力(K_D)结合人IL-23。在一个优选的实施方案中,人mAb可以任选地以高亲和力结合人IL-23。例如,人mAb可以以等于或小于约 10^{-7} M,诸如但不限于0.1至9.9(或者其中的任何范围或值) $\times 10^{-7}$ 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} 、 10^{-13} 或者其中的任何范围或值的 K_D 结合人IL-23。

[0106] 抗体对抗原的亲和力或亲合力可以使用任何合适的方法通过实验确定。(参见例如Berzofsky等人,“Antibody-Antigen Interactions”,Fundamental Immunology,Paul,W.E编辑,Raven Press:New York,NY(1984);Kuby,Janis Immunology,W.H.Freeman and Company:New York,NY(1992);以及本文所述的方法)。如果在不同的条件(例如,盐浓度、pH)下测量,则测得的特定抗体-抗原相互作用的亲和力会不同。因此,亲和力和其他抗原结合参数(例如 K_D 、 K_a 、 K_d)的测量优选地用抗体和抗原的标准溶液以及标准缓冲液(诸如本文所述的缓冲液)来进行。

[0107] 核酸分子

[0108] 使用本文提供的信息,例如,编码本文所述的轻链或重链可变区或CDR区中的至少一者的连续氨基酸的至少70%至100%的核苷酸序列,以及本文所公开的其他序列,其指定的片段、变体或共有序列,或者包含这些序列中的至少一者的保藏载体,编码至少一种抗IL-23抗体的本发明的核酸分子可以使用本文所述或如本领域中已知的方法获得。

[0109] 本发明的核酸分子可以是RNA的形式,诸如mRNA、hnRNA、tRNA或任何其他形式,或者为DNA的形式,包括但不限于,通过克隆或合成产生的cDNA和基因组DNA,或它们的任何组合。DNA可以为三链的、双链的或单链的或它们的任何组合。DNA或RNA的至少一条链的任何部分可以是编码链,也称为有义链,或其可以是非编码链,也称作反义链。

[0110] 本发明的方法中使用的分离的核酸分子可以包括下述核酸分子:包含开放阅读框(ORF)的核酸分子,该ORF任选地具有一个或多个内含子,例如但不限于,至少一个CDR的至少一个指定部分,诸如至少一条重链或轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3;包含抗IL-23抗体或可变区的编码序列的核酸分子;以及包含与上述那些显著不同的核苷酸序列,但由于遗传密码的简并性,仍然编码至少一种如本文所述和/或如本领域中已知的抗IL-23抗体的核酸分子。当然,遗传密码是本领域熟知的。因此,对于本领域技术人员而言,将按常规产生编码本发明的方法中使用的抗IL-23抗体的此类简并核酸变体。参见,例如Ausubel等人,出处同

上,并且此类核酸变体包括在本发明中。分离的核酸分子的非限制性示例包括分别编码HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2和LC CDR3的核酸。

[0111] 如本文所指出的,包含编码抗IL-23抗体的核酸的核酸分子可以包括但不限于:单独编码抗体片段的氨基酸序列的那些;整个抗体或其部分的编码序列;抗体、片段或部分的编码序列,以及附加序列,诸如具有或不具有前述附加编码序列的至少一种信号前导肽或融合肽的编码序列,诸如至少一个内含子,连同附加的非编码序列,包括但不限于非编码5'序列和3'序列,诸如在转录、mRNA加工(包括剪接和聚腺苷化信号(例如mRNA的核糖体结合和稳定))中发挥作用的转录的非翻译序列;编码附加氨基酸,诸如提供附加功能的那些氨基酸的附加编码序列。因此,编码抗体的序列可以与标记序列诸如编码肽的序列融合,所述肽可促进包含抗体片段或部分的融合抗体纯化。

[0112] 与如本文所述的多核苷酸选择性杂交的多核苷酸

[0113] 本发明的方法使用在选择性杂交条件下与本文所公开的多核苷酸杂交的分离的核酸。因此,本实施方案的多核苷酸可用于分离、检测和/或定量包含此类多核苷酸的核酸。例如,本发明的多核苷酸可用于鉴定、分离或扩增寄存文库中的部分或全长克隆。在一些实施方案中,多核苷酸是分离的基因组序列或cDNA序列,或与来自人或哺乳动物核酸文库的cDNA互补。

[0114] 优选地,cDNA文库包含至少80%的全长序列,优选地至少85%或90%的全长序列,并且更优选地至少95%的全长序列。cDNA文库可以进行标准化以增加罕见序列的表现。低或中等严格杂交条件一般但不是唯一地用于相对于互补序列具有减少的序列同一性的序列。中等和高严格条件可以任选地用于同一性更大的序列。低严格条件允许具有约70%序列同一性的序列进行选择杂交,并且可用于鉴定直系同源或旁系同源序列。

[0115] 任选地,多核苷酸将编码抗体的至少一部分。所述多核苷酸包含可以用于与编码本发明抗体的多核苷酸选择性杂交的核酸序列。参见例如Ausubel(出处同上);Colligan(出处同上),各自以引用方式全文并入本文。

[0116] 核酸的构建

[0117] 可以使用如本领域中众所周知的(a)重组方法、(b)合成技术、(c)纯化技术和/或(d)它们的组合来制备分离的核酸。

[0118] 所述核酸可方便地包含除了本发明的多核苷酸之外的序列。例如,可以将包含一个或多个内切核酸酶限制位点的多克隆位点插入核酸中以帮助该多核苷酸的分离。此外,可以插入可翻译序列以帮助分离翻译出的本发明多核苷酸。例如,六组氨酸标记序列为纯化本发明的蛋白质提供了便利手段。本发明的核酸(编码序列除外)任选地为用于克隆和/或表达本发明的多核苷酸的载体、衔接子或接头。

[0119] 可将附加序列添加此类克隆和/或表达序列来优化它们在克隆和/或表达中的功能,以帮助分离所述多核苷酸,或改善该多核苷酸向细胞中的导入。克隆载体、表达载体、衔接子和接头的使用是本领域熟知的。(参见例如Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上)

[0120] 用于构建核酸的重组方法

[0121] 所述分离的核酸组合物(诸如RNA、cDNA、基因组DNA或它们的任何组合)可以使用本领域技术人员已知的多种克隆方法从生物学来源获得。在一些实施方案中,将在严格条件下与本发明多核苷酸选择性杂交的寡核苷酸探针用于在cDNA或基因组DNA文库中鉴定所

需序列。RNA的分离,以及cDNA和基因组文库的构建是本领域的普通技术人员众所周知的。(参见例如Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上)

[0122] 核酸筛选和分离方法

[0123] cDNA或基因组文库可以使用基于本发明的方法中使用的多核苷酸(诸如本文所公开的那些)的序列的探针进行筛选。探针可用于与基因组DNA或cDNA序列杂交以分离相同或不同生物体中的同源基因。本领域的技术人员将会知道,在测定中可以采用各种严格性程度的杂交;并且杂交或洗涤介质可以是严格的。随着用于杂交的条件变得更严格,在探针和靶之间必须存在更高层次的互补性才能使双链体形成得以发生。严格性的程度可以由温度、离子强度、pH和部分变性溶剂(诸如甲酰胺)的存在中的一者或多者来控制。例如,通过例如在0%至50%的范围内操纵甲酰胺的浓度使反应物溶液的极性变化,从而方便地改变杂交的严格性。对于可检测结合所需的互补性程度(序列同一性)将根据杂交介质和/或洗涤介质的严格性而变化。互补性程度将最佳为100%或70%-100%或其中的任何范围或值。然而应当理解,探针和引物中较小的序列变异可以通过减少杂交和/或洗涤介质的严格性进行补偿。

[0124] 扩增RNA或DNA的方法是本领域熟知的,并且基于本文呈现的教导和指导,无需过度实验即可根据本发明使用。

[0125] 已知的DNA或RNA扩增方法包括但不限于聚合酶链反应(PCR)和相关的扩增方法(参见例如授予Mullis等人的美国专利4,683,195、4,683,202、4,800,159、4,965,188;授予Tabor等人的4,795,699和4,921,794;授予Innis的5,142,033;授予Wilson等人的5,122,464;授予Innis的5,091,310;授予Gyllensten等人的5,066,584;授予Gelfand等人的4,889,818;授予Silver等人的4,994,370;授予Biswas的4,766,067;授予Ringold的4,656,134)以及使用靶序列的反义RNA作为双链DNA合成模板的RNA介导的扩增(授予Malek等人的美国专利号5,130,238,其商品名为NASBA),这些参考文献的全部内容以引用方式并入本文。(参见例如Ausubel,出处同上;或Sambrook,出处同上。)

[0126] 例如,可以使用聚合酶链反应(PCR)技术直接从基因组DNA或cDNA文库扩增本发明的方法中使用的多核苷酸和相关基因的序列。例如PCR和其他体外扩增方法也可用于克隆编码待表达的蛋白质的核酸序列、制备核酸以用作探针来检测样本中所需mRNA的存在,用于核酸测序,或用于其他目的。足以在整个体外扩增方法中指导技术人员的技术的示例可见于Berger(出处同上)、Sambrook(出处同上)和Ausubel(出处同上),以及Mullis等人的美国专利4,683,202(1987);以及Innis等人,PCR Protocols A Guide to Methods and Applications,Eds.,Academic Press Inc.,San Diego,CA(1990)。用于基因组PCR扩增的可商购获得的试剂盒是本领域已知的。参见例如,Advantage-GC Genomic PCR Kit(Clontech)。此外,例如,T4基因32蛋白质(Boehringer Mannheim)可用于提高长PCR产物的得率。

[0127] 用于构建核酸的合成方法

[0128] 本发明的方法中使用的分离的核酸还可以通过已知方法,通过直接化学合成进行制备(参见例如Ausubel等人,出处同上)。化学合成一般会产生单链寡核苷酸,其可以通过与互补序列杂交,或通过使用该单链作为模板用DNA聚合酶进行聚合而转变成双链DNA。本领域技术人员将认识到,虽然DNA的化学合成可能限制于约100个或更多个碱基的序列,但

较长的序列可以通过连接较短序列来获得。

[0129] 重组表达盒

[0130] 本发明使用包含核酸的重组表达盒。核酸序列,例如编码本发明的方法中使用的抗体的cDNA或基因组序列,可用于构建可导入到至少一种所需宿主细胞中的重组表达盒。重组表达盒通常会包含与转录起始调节序列可操作地连接的多核苷酸,所述转录起始调节序列会引导所述多核苷酸在预定的宿主细胞中的转录。异源和非异源(即内源)启动子两者均可用于引导核酸的表达。

[0131] 在一些实施方案中,可在非异源形式的本发明多核苷酸的适当位置(上游、下游或内含子中)引入作为启动子、增强子或其他元件的分离核酸,以便上调或下调多核苷酸的表达。例如,可通过突变、缺失和/或置换在体内或体外改变内源启动子。

[0132] 载体和宿主细胞

[0133] 本发明还涉及包含分离的核酸分子的载体、用重组载体进行遗传工程改造的宿主细胞,以及通过本领域中众所周知的重组技术制备至少一种抗IL-23抗体。参见例如 Sambrook等人(出处同上);Ausubel等人(出处同上),各自全文以引用方式并入本文。

[0134] 可将所述多核苷酸任选地与包括可选择标记的载体连接,以在宿主中增殖。一般来讲,质粒载体在沉淀物诸如磷酸钙沉淀物中,或在与带电脂质的复合物中被导入。如果载体是病毒,那么它可以使用适当的包装细胞系在体外进行包装并且然后转导进宿主细胞内。

[0135] 应将DNA插入物与适当的启动子可操作地连接。表达构建体还会含有转录起始位点、终止位点以及在转录区中含有用于翻译的核糖体结合位点。该构建体表达的成熟转录物的编码部分将优选地包括在待翻译的mRNA开始处的翻译起始和在该mRNA末端适当位置的终止密码子(例如,UAA、UGA或UAG),对于哺乳动物或真核细胞表达优选UAA和UAG。

[0136] 表达载体将优选但任选地包括至少一个可选择标记。此类标记物包括例如但不限于:对于真核细胞培养物,为甲氨喋呤(MTX)、二氢叶酸还原酶(DHFR,美国专利4,399,216;4,634,665;4,656,134;4,956,288;5,149,636;5,179,017)、氨苄青霉素、新霉素(G418)、霉酚酸或谷氨酰胺合成酶(GS,美国专利5,122,464;5,770,359;5,827,739)抗性基因;以及对于在大肠杆菌(E.coli)和其他细菌或原核生物中的培养,为四环素或氨苄青霉素抗性基因(以上专利据此全文以引用方式并入)。用于上述宿主细胞的适当的培养基和条件是本领域已知的。合适的载体对于技术人员来说将是显而易见的。载体构建体导入宿主细胞可通过磷酸钙转染、DEAE-葡聚糖介导的转染、阳离子脂质介导的转染、电穿孔、转导、感染或其他已知方法来实现。此类方法已在本领域中有所描述,诸如Sambrook(出处同上),第1-4章和第16-18章;Ausubel(出处同上),第1、9、13、15、16章。

[0137] 本发明的方法中使用的至少一种抗体可以修饰形式(诸如融合蛋白质)表达,并且可不仅包括分泌信号,而且还包括附加异源功能区。例如,可将附加氨基酸(尤其是带电氨基酸)的区域添加至抗体的N-端,以改善纯化期间或随后的处理和储存期间在宿主细胞中的稳定性和持久性。同样,可将肽部分添加至本发明的抗体以帮助纯化。此类区域可在抗体或其至少一个片段的最终制备之前去除。此类方法在许多标准实验室手册中有所描述,诸如Sambrook(出处同上),第17.29-17.42章和第18.1-18.74章;Ausubel(出处同上),第16、17和18章。

[0138] 本领域技术人员可认识到许多表达系统可用于表达编码本发明的方法中使用的蛋白质的核酸。另选地,核酸可在含有编码抗体的内源DNA的宿主细胞中通过开启(通过操纵)而在宿主细胞中表达。此类方法是本领域熟知的,例如,如美国专利5,580,734、5,641,670、5,733,746和5,733,761中所述,所述专利以引用方式全文并入本文。

[0139] 可用于生产抗体、其特定部分或变体的例示性细胞培养物是哺乳动物细胞。哺乳动物细胞系统通常将是细胞单层的形式,但也可使用哺乳动物细胞悬浮液或生物反应器。在本领域中已经开发了许多能够表达完整糖基化蛋白的合适宿主细胞系,包括COS-1(例如ATCC CRL 1650)、COS-7(例如ATCC CRL-1651)、HEK293、BHK21(例如ATCC CRL-10)、CHO(例如ATCC CRL 1610)和BSC-1(例如ATCC CRL-26)细胞系,Cos-7细胞、CHO细胞、hep G2细胞、P3X63Ag8.653、SP2/0-Ag14、293细胞、HeLa细胞等,它们可容易地从例如美国典型培养物保藏中心(Manassas,Va(www.atcc.org))获得。优选的宿主细胞包括淋巴来源的细胞,诸如骨髓瘤细胞和淋巴瘤细胞。特别优选的宿主细胞是P3X63Ag8.653细胞(ATCC登记号CRL-1580)和SP2/0-Ag14细胞(ATCC登记号CRL-1851)。在尤其优选的实施方案中,重组细胞是P3X63Ab8.653或SP2/0-Ag14细胞。

[0140] 这些细胞的表达载体可包括以下的表达控制序列中的一者或多者,诸如但不限于:复制起点;启动子(例如,晚期或早期SV40启动子、CMV启动子(美国专利5,168,062;5,385,839)、HSV tk启动子、pgk(磷酸甘油酸激酶)启动子、EF-1 α 启动子(美国专利5,266,491)、至少一种人免疫球蛋白启动子;增强子和/或加工信息位点诸如核糖体结合位点、RNA剪接位点、聚腺苷酸化位点(例如SV40大T Ag聚A添加位点)和转录终止子序列。参见例如Ausubel等人(出处同上);Sambrook等人(出处同上)。可用于产生本发明的核酸或蛋白质的其他细胞也是已知的和/或可例如从美国典型培养物保藏中心细胞系和杂交瘤目录(www.atcc.org)或其他已知的来源或商业来源得到。

[0141] 当使用真核宿主细胞时,通常会将多腺苷酸化或转录终止序列并入载体内。终止序列的示例是来自牛生长激素基因的多腺苷酸化序列。还可包括用于准确剪接转录物的序列。剪接序列的示例是来自SV40的VP1内含子(Sprague等人,J.Virol.45:773-781(1983))。另外,如本领域已知,可将控制在宿主细胞中的复制的基因序列并入载体中。

[0142] 抗体的纯化

[0143] 抗IL-23抗体可以通过众所周知的方法从重组细胞培养物中回收和纯化,所述方法包括但不限于蛋白质A纯化、硫酸铵或乙醇沉淀、酸提取、阴离子或阳离子交换色谱、磷酸纤维素色谱、疏水相互作用色谱、亲和色谱、羟基磷灰石色谱和凝集素色谱。高效液相色谱(“HPLC”)也可以用于纯化。参见,例如Colligan,Current Protocols in Immunology或Current Protocols in Protein Science,John Wiley&Sons,NY,NY,(1997-2001),例如第1、4、6、8、9、10章,各自以引用方式全文并入本文。

[0144] 本发明的方法中使用的抗体包括天然纯化的产物、化学合成操作的产物和通过重组技术从真核宿主产生的产物,所述真核宿主包括例如酵母、高等植物、昆虫和哺乳动物细胞。根据重组生产方法中所采用的宿主,抗体可以为糖基化的或可以为非糖基化的,糖基化的为优选的。此类方法在许多标准实验室手册中有所描述,诸如Sambrook,出处同上,第17.37-17.42部分;Ausubel,出处同上,第10、12、13、16、18和20章,Colligan,Protein Science,出处同上,第12-14章,所有均以引用方式全文并入本文。

[0145] 抗IL-23抗体。

[0146] 可用于根据本发明的实施方案的方法的抗IL-23抗体(本文也称为“抗IL-23特异性抗体”)包括包含免疫球蛋白分子的至少一部分(诸如但不限于可以结合到抗体中的至少一个配体结合部分(LBP),诸如但不限于重链或轻链的互补决定区(CDR)或其配体结合部分、重链或轻链可变区、框架区(例如,FR1、FR2、FR3、FR4或其片段,其还任选地包含至少一个置换、插入或缺失)、重链或轻链恒定区(例如,包含至少一个C_H1、铰链1、铰链2、铰链3、铰链4、C_H2或C_H3或其片段,其还任选地包含至少一个置换、插入或缺失)或者其任何部分)的任何含蛋白质或肽的分子。抗体可包括或来源于任何哺乳动物,诸如但不限于人、小鼠、兔、大鼠、啮齿类动物、灵长类动物或它们的任何组合等。

[0147] 本发明的方法中使用的分离的抗体包含本文所公开的由任何合适的多核苷酸编码的抗体氨基酸序列,或者任何分离的或制备的抗体。优选地,人抗体或抗原结合片段结合人IL-23,从而部分或基本上中和该蛋白质的至少一种生物活性。部分或优选地基本上中和至少一种IL-23蛋白质或片段的至少一种生物活性的抗体或其指定的部分或变体可以结合该蛋白质或片段,从而抑制通过IL-23与IL-23受体的结合或通过其他IL-23依赖性的或介导的机制所介导的活性。如本文所用,术语“中和抗体”是指取决于测定法,可以使IL-23依赖性活性被抑制约20%至120%,优选地至少约10%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或更多的抗体。抗IL-23抗体抑制IL-23依赖性活性的能力优选地通过至少一种如本文所述和/或如本领域中已知的合适的IL-23蛋白质或受体测定法来进行评估。人抗体可以为任何类型(IgG、IgA、IgM、IgE、IgD等)或同种型,并且可包含K或λ轻链。在一个实施方案中,人抗体包含IgG重链或限定片段,例如同种型IgG1、IgG2、IgG3或IgG4中的至少一种(例如,γ1、γ2、γ3、γ4)。这种类型的抗体可以如本文所述的和/或如本领域公知的通过使用转基因小鼠或其他转基因非人哺乳动物来制备,所述动物包含至少一种人轻链(例如IgG、IgA和IgM)转基因。在另一个实施方案中,抗IL-23人抗体包含IgG1重链和IgG1轻链。

[0148] 抗体结合至少一种指定的表位,该表位对至少一种IL-23蛋白质、亚基、片段、部分或它们的任何组合为特异性的。该至少一个表位可包含至少一个抗体结合区,该抗体结合区包含蛋白质的至少一部分,该表位优选地由蛋白质的至少一个细胞外的、可溶性的、亲水的、外部的或胞质的部分构成。

[0149] 一般来讲,人抗体或抗原结合片段将包含这样的抗原结合区,该抗原结合区包含至少一个人互补决定区(CDR1、CDR2和CDR3)或至少一个重链可变区的变体以及至少一个人互补决定区(CDR1、CDR2和CDR3)或至少一个轻链可变区的变体。CDR序列可以来源于人类生殖系序列或与这些生殖系序列紧密匹配。例如,可使用来源于原始非人类CDRs的合成文库的CDRs。这些CDR可以通过掺入来自原始非人序列的保守置换而形成。在另一具体实施方案中,抗体或抗原结合部分或变体可以具有抗原结合区,所述抗原结合区包含具有相应CDR1、CDR2和/或CDR3的氨基酸序列的至少一个轻链CDR(即CDR1、CDR2和/或CDR3)的至少一部分。

[0150] 此类抗体可通过以下方法制备:使用常规技术将抗体的各个部分(例如CDR、框架)化学连接在一起,使用重组DNA技术的常规技术或通过使用任何其他合适的方法制备并表达编码该抗体的(即一种或多种)核酸分子。

[0151] 在一个实施方案中,可用于本发明的抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,

所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0152] 可用于本发明的优选抗IL-23抗体包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[0153] 可用于本发明的更优选抗IL-23抗体是古塞库单抗(也称为CNT01959,以TREMIFYA销售)。

[0154] 可用于本发明的其他抗IL-23抗体包括但不限于具有美国专利7,935,344中描述的序列的那些,该专利的全部内容以引用方式并入本文。

[0155] 包含另外的治疗活性成分的抗体组合物

[0156] 本发明的方法中使用的抗体组合物可以任选地还包含有效量的至少一种选自以下至少一者的化合物或蛋白质:抗感染药物、心血管(CV)系统药物、中枢神经系统(CNS)药物、自主神经系统(ANS)药物、呼吸道药物、胃肠(GI)道药物、激素药物、用于体液或电解质平衡的药物、血液学药物、抗肿瘤药、免疫调节药物、眼用药物、耳用药物或鼻用药物、局部用药物、营养药物等。此类药物是本领域中众所周知的,包括本文所提供的每种药物的制剂、适应症、定量给药和施用(参见例如Nursing 2001Handbook of Drugs,第21版, Springhouse Corp.,Springhouse,PA,2001;Health Professional's Drug Guide 2001版,Shannon,Wilson,Stang,Prentice-Hall,Inc,Upper Saddle River,NJ;Pharmacotherapy Handbook,Wells等人编辑,Appleton&Lange,Stamford,CT,各自以引用方式全文并入本文)。

[0157] 作为可以与用于本发明的方法的抗体组合的药物的示例,抗感染药物可以为选自以下的至少一种:抗阿米巴药或者抗原虫药、抗蠕虫药、抗真菌药、抗疟药、抗结核药或者至少一种抗麻风药、氨基糖苷、青霉素、头孢菌素、四环素类、磺胺药物、氟喹诺、抗病毒药、大环内酯抗感染药和其他抗感染药。所述激素药物可以为选自以下的至少一种:皮质类固醇、雄激素或者至少一种合成代谢类固醇、雌激素或者至少一种孕酮、促性腺激素、抗糖尿病药物或者至少一种胰高血糖素、甲状腺激素、甲状腺激素拮抗剂、垂体激素和甲状旁腺激素样药物。该至少一种头孢菌素可以为选自以下的至少一种:头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢唑啉钠、头孢地尼、盐酸头孢吡肟、头孢克肟、头孢美唑钠、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢噻肟钠、头孢替坦二钠、头孢西丁钠、头孢泊肟酯、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟钠、头孢曲松钠、头孢呋辛酯、头孢呋辛钠、盐酸头孢氨苄、头孢氨苄一水合物、头孢拉定和氯碳头孢。

[0158] 该至少一种皮质类固醇可以为选自以下的至少一种:倍他米松、醋酸倍他米松或倍他米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠、醋酸可的松、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、醋酸氟氢可的松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、环戊丙酸氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、甲基泼尼松龙、醋酸甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙琥珀酸钠、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松龙叔丁乙酯、泼尼松、曲安西龙、曲安奈德和二醋酸曲安西龙。该至少一种雄激素或合成代谢类固醇可以为选自以下的至少一种:达那唑、氟甲睾酮、甲基睾酮、癸酸诺龙、苯丙酸诺龙、睾酮、环戊丙酸睾酮、庚酸睾酮、丙酸睾酮和睾酮透皮系统。

[0159] 该至少一种免疫抑制剂可以为选自以下的至少一种：硫唑嘌呤、巴利昔单抗、环孢霉素、达克珠单抗、淋巴细胞免疫球蛋白、莫罗单抗-CD3、麦考酚酸莫酯、盐酸麦考酚酸莫酯、西罗莫司和他克莫司。

[0160] 该至少一种局部抗感染剂可以为选自以下的至少一种：阿昔洛韦、两性霉素B、壬二酸霜、杆菌肽、硝酸布康唑、磷酸克林霉素、克霉唑、硝酸益康唑、红霉素、硫酸庆大霉素、酮康唑、醋酸磺胺米隆、甲硝唑（局部用）、硝酸咪康唑、莫匹罗星、盐酸萘替芬、硫酸新霉素、呋喃西林、制霉菌素、磺胺嘧啶银、盐酸特比萘芬、特康唑、盐酸四环素、噻康唑和托萘酯。该至少一种杀疥剂或杀虱剂可以为选自以下的至少一种：克罗他米通、林丹、扑灭司林和除虫菊酯。该至少一种局部用皮质类固醇可为选自以下的至少一种：二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、地索奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、醋酸双氟拉松、醋酸氟轻松、氟轻松、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、哈西奈德、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、糠酸莫米松和曲安奈德。（参见例如，Nursing 2001Drug Handbook的第1098至1136页。）

[0161] 抗IL-23抗体组合物可以还包含任何合适和有效量的组合物或药物组合物中的至少一种，该组合物或药物组合物包含至少一种与需要这种调节、治疗或疗法的细胞、组织、器官、动物或患者接触或者施用于需要这种调节、治疗或疗法的细胞、组织、器官、动物或患者的抗IL-23抗体，任选地还包含选自至少一种TNF拮抗剂（例如但不限于TNF化学拮抗剂或蛋白质拮抗剂、TNF单克隆或多克隆抗体或片段、可溶性TNF受体（例如，p55、p70或p85）或其片段、融合多肽，或者小分子TNF拮抗剂，例如，TNF结合蛋白I或II（TBP-I或TBP-II）、内雷门玛、英夫利昔单抗、依坦西普、CDP-571、CDP-870、阿非莫单抗、来那西普等）、抗风湿剂（例如，甲氨蝶呤、金诺芬、硫代葡萄糖金、硫唑嘌呤、依那西普、硫代苹果酸金钠、羟基氯喹硫酸盐、来氟米特、柳氮磺胺吡啶）、免疫、免疫球蛋白、免疫抑制剂（例如，巴利昔单抗、环孢霉素、达克珠单抗）、细胞因子或细胞因子拮抗剂中的至少一种。此类细胞因子的非限制性示例包括但不限于IL-1至IL-23等中的任一者。（例如IL-1、IL-2等）。合适的剂量是本领域众所周知的。参见例如Wells等人编辑，Pharmacotherapy Handbook，第二版，Appleton and Lange，Stamford，CT（2000）；PDR Pharmacopoeia，Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000，Deluxe编辑，Tarascon Publishing，Loma Linda，CA（2000），上述参考文献中的每一篇以引用方式全文并入本文。

[0162] 本发明的方法中使用的抗IL-23抗体化合物、组合物或组合可以还包含任何合适的辅助剂中的至少一种，诸如但不限于稀释剂、粘结剂、稳定剂、缓冲剂、盐、亲脂性溶剂、防腐剂、助剂等。药学上可接受的辅助剂是优选的。制备此类无菌溶液的非限制性示例和方法是本领域公知的，诸如但不限于Gennaro编辑，Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing Co.（Easton，PA）1990。可以按常规方式选择适合于抗IL-23抗体、片段或变体组合物的施用方式、溶解性和/或稳定性的药学上可接受的载剂，如本领域中众所周知或如本文所述的。

[0163] 用于本发明组合物的药物赋形剂和添加剂包括但不限于：蛋白质、肽、氨基酸、脂质和碳水化合物（例如糖，包括单糖、二糖、三糖、四糖和低聚糖；衍生糖，诸如糖醇、醛糖酸、酯化糖等；以及多糖或糖聚合物），药物赋形剂和添加剂可以单独或组合的方式存在，其单独或组合具有1-99.99重量%或体积%。示例性蛋白质赋形剂包括血清白蛋白，诸如人血清

白蛋白 (HSA)、重组人白蛋白 (rHA)、明胶、酪蛋白等。还可以在缓冲能力方面起作用的代表性氨基酸/抗体成分包括丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、甜菜碱、组氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、阿斯巴甜等。一种优选的氨基酸是甘氨酸。

[0164] 适用于本发明的碳水化合物赋形剂包括例如单糖,诸如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等;二糖,诸如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖等;多糖,诸如棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、淀粉等;以及糖醇,诸如甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇(葡糖醇)、肌醇等。用于本发明的优选碳水化合物赋形剂是甘露糖醇、海藻糖和棉子糖。

[0165] 抗IL-23抗体组合物可以还包含缓冲剂或pH调节剂;通常,缓冲剂是从有机酸或碱制备的盐。代表性缓冲剂包括有机酸盐,诸如柠檬酸、抗坏血酸、葡糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或邻苯二甲酸的盐;盐酸三羟甲基氨基甲烷或磷酸盐缓冲剂。用于本发明组合物的优选缓冲剂为有机酸盐,诸如柠檬酸盐。

[0166] 另外,抗IL-23抗体组合物可以包括聚合物赋形剂/添加剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮、聚蔗糖(聚合物糖)、葡萄糖结合剂(例如环糊精,诸如2-羟丙基- β -环糊精)、聚乙二醇、调味剂、抗微生物剂、增甜剂、抗氧化剂、抗静电剂、表面活性剂(例如聚山梨醇酯,诸如“TWEEN 20”和“TWEEN 80”)、脂质(例如磷脂、脂肪酸)、类固醇(例如胆固醇)和螯合剂(例如EDTA)。

[0167] 适合在根据本发明的抗IL-23抗体、部分或变体组合物中使用的这些和附加的已知药物赋形剂和/或添加剂是本领域中已知的,例如,如在以下文献中列出的:“Remington: The Science&Practice of Pharmacy”,第19版,Williams&Williams,(1995),以及“Physician's Desk Reference”,第52版,Medical Economics, Montvale, NJ (1998),所述参考文献的公开内容以引用方式全文并入本文。优选的载体或赋形剂材料是碳水化合物(例如糖和醛醇)和缓冲剂(例如柠檬酸盐)或聚合物试剂。示例性载剂分子为粘多糖透明质酸,其可以用于关节内递送。

[0168] 制剂

[0169] 如上文指出的,本发明提供适合于药物用途或兽医用途的稳定制剂,其优选地包括具有盐水或选择的盐的磷酸盐缓冲剂,以及含有防腐剂的防腐溶液和制剂,以及多用途防腐制剂,其在药学上可接受的制剂中包含至少一种抗IL-23抗体。防腐制剂包括至少一种已知的防腐剂或任选地选自至少一种溶于含水稀释剂的苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、亚硝酸苯汞、苯氧基乙醇、甲醛、氯代丁醇、氯化镁(例如六水合物)、烷基苯甲酸酯(甲基、乙基、丙基、丁基等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或它们的混合物。可以使用本领域公知的任何合适的浓度或混合物,例如0.001%-5%或其中的任何范围或值,诸如但不限于: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或其中的任何范围或值。非限制性示例包括:无防腐剂、0.1%-2%间甲酚(例如0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.9%、1.0%)、0.1%-3%苄醇(例如0.5%、0.9%、1.1%、1.5%、1.9%、2.0%、2.5%)、0.001%-0.5%硫柳汞(例如0.005%、0.01%)、0.001%-2.0%苯酚(例如0.05%、0.25%、0.28%、0.5%、0.9%、1.0%)、0.0005%-1.0%

对羟基苯甲酸烷基酯(例如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%)等。

[0170] 如上文指出的,本发明的方法使用包括包装材料和至少一个小瓶的制品,所述小瓶包含至少一种抗IL-23特异性抗体与规定的缓冲剂和/或防腐剂的溶液(任选地溶于水性稀释剂中),其中所述包装材料包括标签,该标签标明这种溶液可以在1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、9小时、12小时、18小时、20小时、24小时、30小时、36小时、40小时、48小时、54小时、60小时、66小时、72小时或更长的时段内保存。本发明还使用包括包装材料、第一小瓶和第二小瓶的制品,其中第一小瓶包含冻干的抗IL-23特异性抗体,第二小瓶包含规定的缓冲剂或防腐剂的水性稀释剂,其中所述包装材料包括标签,该标签指导患者在水性稀释剂中复溶抗IL-23特异性抗体,以形成可以在24小时或更长的时段内保存的溶液。

[0171] 根据本发明使用的抗IL-23特异性抗体可以通过重组手段制备,包括从哺乳动物细胞或转基因制剂制备,或者可以从其他生物来源纯化,如本文所述或如本领域中已知的。

[0172] 抗IL-23特异性抗体的范围包括复溶后产生的量,如果在湿润/干燥系统中,则为约1.0 μ g/ml至约1000mg/ml的浓度,但是更低和更高的浓度也是可行的,并且取决于预期的递送媒介物,例如,溶液制剂将不同于经皮贴剂,肺、经粘膜或者渗透或微量泵方法。

[0173] 优选地,水性稀释剂还任选地包含药学上可接受的防腐剂。优选的防腐剂包括选自以下的那些:苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸烷基酯(甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或它们的混合物。在制剂中使用的防腐剂的浓度是足以产生抗微生物作用的浓度。该浓度取决于所选防腐剂且容易由技术人员确定。

[0174] 其他赋形剂例如等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂和防腐增强剂可任选且优选地添加到稀释剂中。等渗剂诸如甘油常常以已知的浓度使用。优选地添加生理学耐受的缓冲剂以提供改善的pH控制。制剂可以覆盖宽的pH范围,诸如约pH 4至约pH 10,优选的范围是约pH 5至约pH 9,最优选的范围是约6.0至约8.0。优选地本发明的制剂具有介于约6.8和约7.8之间的pH。优选的缓冲剂包括磷酸盐缓冲剂,最优选地磷酸钠,特别是磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0175] 其他添加剂(诸如药学上可接受的增溶剂,如Tween 20(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、Tween 40(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)、Tween 80(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯)、Pluronic F68(聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物)和PEG(聚乙二醇)或非离子型表面活性剂(诸如聚山梨醇酯20或80或者泊洛沙姆184或188、普朗尼克聚酯(Pluronic[®] polyols)、其他嵌段共聚物以及螯合物(诸如EDTA和EGTA))可以任选地添加到制剂或组合物中以减少聚集。如果使用泵或塑料容器来施用制剂,则这些添加剂是特别有用的。药学上可接受的表面活性剂的存在减轻了蛋白质聚集的倾向。

[0176] 这些制剂可以通过下述方法来制备:该方法包括将至少一种抗IL-23特异性抗体和防腐剂在水性稀释剂中混合,所述防腐剂选自由苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸烷基酯(甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、脱氢乙酸钠和硫柳汞或它们的混合物组成的组。使用常规的溶解和混合程序将所述至少一种抗IL-23特异性抗体和防腐剂在水性稀释剂中混合。为了制备合适的制剂,例如,将缓冲液中的测定量的至少一种抗IL-23特异性抗体与所需的防腐剂在缓冲液中以足以提供所需浓度

的蛋白质和防腐剂的量组合。该方法的变型形式会是本领域普通技术人员认识到的。例如，成分添加的顺序、是否使用附加添加剂、制剂制备时的温度和pH都是可以为所用的施用浓度和方式进行最优化的因素。

[0177] 这些制剂可以作为澄清溶液或作为双小瓶提供给患者，所述双小瓶包括一小瓶冻干的抗IL-23特异性抗体，该抗体用第二小瓶进行复溶，该第二小瓶在水性稀释剂中含有水、防腐剂和/或赋形剂，优选地为磷酸盐缓冲剂和/或盐水和选择的盐。单个溶液小瓶或需要重构的双小瓶都可以多次再使用，并且可以满足患者治疗的单个或多个周期，并且因此可以提供比目前可用的治疗方案更方便的治疗方案。

[0178] 本发明制品可用于从立即到二十四小时或更长的时间里进行施用。因此，本发明受权利要求书保护的制品提供了对于患者而言明显的优点。本发明的制剂可以任选地安全地储存在约2℃至约40℃的温度下，并且在延长的时段内保持蛋白质的生物活性，从而允许包装标签标明该溶液可以在6小时、12小时、18小时、24小时、36小时、48小时、72小时或96小时或更长的时段内保存和/或使用。如果使用防腐稀释剂，则此类标签可包括长达1-12个月、半年、一年半和/或2年的使用期。

[0179] 抗IL-23特异性抗体的溶液可以通过包括将至少一种抗体在水性稀释剂中混合的方法来制备。混合是使用常规溶解和混合程序来进行。为了制备合适的稀释液，例如，将水或缓冲液中的测定量的至少一种抗体以一定量合并，所述量足以提供蛋白质和任选的防腐剂或缓冲剂成所需的浓度。该方法的变型形式会是本领域普通技术人员认识到的。例如，成分添加的顺序、是否使用附加添加剂、制剂制备时的温度和pH都是可以为所用的施用浓度和方式进行最优化的因素。

[0180] 受权利要求书保护的产品可以作为澄清溶液或作为双小瓶提供给患者，所述双小瓶包括一小瓶冻干的至少一种抗IL-23特异性抗体，该抗体用装有水性稀释剂的第二小瓶进行复溶。单个溶液小瓶或需要重构的双小瓶都可以多次再使用，并且可以满足患者治疗的单个或多个周期，并且因此提供比目前可用的治疗方案更方便的治疗方案。

[0181] 受权利要求书保护的产品可以通过向药房、门诊或其他此类机构和单位提供澄清溶液或双小瓶来间接地提供给患者，所述双小瓶包括一小瓶冻干的至少一种抗IL-23特异性抗体，该抗体用装有水性稀释剂的第二小瓶进行复溶。在这种情况下澄清溶液剂的容积尺寸可以最多为一升或甚至更大，从而提供大的贮存库，从中可以一次或多次取出较小部分的至少一种抗体溶液用于转移到较小的小瓶中，且通过药房或门诊提供给它们的顾客和/或患者。

[0182] 包含单个小瓶系统的识别装置包括用于递送溶液的笔注射器装置，诸如BD Pens、BD Autojector[®]、Humaject[®]、NovoPen[®]、B-D[®]Pen、AutoPen[®]和OptiPen[®]、GenotropinPen[®]、Genotronorm Pen[®]、Humatro Pen[®]、Reco-Pen[®]、RoferonPen[®]、Biojector[®]、Iject[®]、J-tip Needle-Free Injector[®]、Intraject[®]、Medi-Ject[®]、Smartject[®]例如，如由以下公司制作或开发的：Becton Dickinson (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickenson.com)、Disetronic (Burgdorf, Switzerland, www.disetronic.com)；Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com)；National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK, www.weston-medical.com)、Medi-Ject Corp (Minneapolis, MN, www.mediject.com) 制造或

开发的,以及类似的合适装置。包括双小瓶系统的公认装置包括用于在筒中将冻干药物复溶的那些笔式注射器系统,而该筒用于递送复溶的溶液,诸如HumatroPen[®]。其他合适的装置的示例包括预填充注射器、自动注射器、无针注射器和无针IV输注器。

[0183] 这些产品可以包括包装材料。包装材料除了提供管理机构要求的信息之外,还提供本产品可得以使用的条件。对于双小瓶的湿润/干燥产品,本发明的包装材料提供指导患者在适用时在水性稀释剂中复溶至少一种抗IL-23抗体以形成溶液,以及在2小时至24小时或更长的时段内使用该溶液的说明书。对于单个小瓶、溶液产品、预填充注射器或自动注射器,标签表明这种溶液可以在2-24小时或更长时间内使用。产品可用于人药物产品用途。

[0184] 本发明的方法中使用的制剂可以通过下述方法制备:该方法包括将抗IL-23抗体和所选择的缓冲剂混合,该缓冲剂优选地为含有盐水或选择的盐的磷酸盐缓冲剂。使用常规的溶解和混合程序将抗IL-23抗体和缓冲剂在水性稀释剂中混合。例如,为了制备合适的制剂,将水或缓冲液中的测定量的至少一种抗体与所需缓冲剂在一定量的水中混合,所述量足以提供所述蛋白质和缓冲剂成所需浓度。该方法的变型形式会是本领域普通技术人员认识到的。例如,成分添加的顺序、是否使用附加添加剂、制剂制备时的温度和pH都是可以为所用的施用浓度和方式进行最优化的因素。

[0185] 本发明的方法提供了药物组合物,这些药物组合物包括对于向人或动物患者施用有用和可接受的各种制剂。使用“标准状态”的水作为稀释剂和本领域普通技术人员公知的常规方法制备这样的药物组合物。例如,可以首先提供缓冲组分(诸如组氨酸和组氨酸单盐酸盐水合物),之后在“标准状态”下添加适当的非最终体积的水稀释剂、蔗糖和聚山梨醇酯80。然后可以添加分离的抗体。最后,使用水作为稀释剂,在“标准状态”条件下将药物组合物的体积调节至所需的最终体积。本领域技术人员将认识到许多适用于制备药物组合物的其他方法。

[0186] 这些药物组合物可以为水性溶液或悬浮液,其在“标准状态”下包含每单位水体积指定质量的每种成分或具有指定pH。如本文所用,术语“标准状态”是指25°C+/-2°C的温度和1大气压的压力。术语“标准状态”在本领域中不是用于表示单个本领域公认的温度或压力,但是相反是参考状态,其指定用于描述在参考“标准状态”条件下具有特定组成的溶液或悬浮液的温度和压力。这是因为溶液的体积部分为温度和压力的函数。本领域技术人员将认识到,与本文公开的那些相当的药物组合物可以在其他温度和压力下生产。此类药物组合物是否与这里公开的那些相同,应当在上文定义的“标准状态”条件(例如25°C+/-2°C和1个大气压的压力)下测定。

[0187] 重要的是,此类药物组合物可以含有每单位体积药物组合物“约”一定值(例如“约0.53mg L-组氨酸”)的组分质量或具有约一定值的pH值。如果药物组合物中存在的分离的抗体能够结合肽链,而分离的抗体存在于药物组合物中或在分离的抗体已从药物组合物中除去(例如,通过稀释)之后,则药物组合物中存在的组分质量或pH值为“约”给定的数值。换句话说,当将分离的抗体置于药物组合物中之后分离的抗体的结合活性保持并且可检测时,诸如组分质量值或pH值的值为“约”给定的数值。

[0188] 进行竞争结合分析以确定IL-23特异性mAb是否与相似的或不同的表位结合和/或彼此竞争。将Abs单独涂覆在ELISA板上。添加竞争mAb,之后添加生物素化的hrIL-23。对于阳性对照,可以使用相同mAb来涂布作为竞争性mAb(“自我竞争”)。使用链霉抗生物素蛋白

检测IL-23结合。这些结果证明mAb是否识别IL-23上的相似或部分重叠的表位。

[0189] 本发明方法的一个方面向患者施用药物组合物,该药物组合物包含:

[0190] 在药物组合物的一个实施方案中,分离的抗体浓度为每毫升药物组合物约77mg至约104mg。在药物组合物的另一实施方案中,pH为约5.5至约6.5。

[0191] 可以将稳定的或防腐的制剂作为澄清溶液或作为双小瓶提供给患者,所述双小瓶包括一小瓶冻干的至少一种抗IL-23抗体,该抗体用第二小瓶进行复溶,该第二小瓶在水性稀释剂中含有防腐剂或缓冲剂和赋形剂。单个溶液小瓶或需要重构的双小瓶都可以多次再使用,并且可以满足患者治疗的单个或多个周期,并且因此提供比目前可用的治疗方案更方便的治疗方案。

[0192] 其他使抗IL-23抗体稳定的制剂或方法可以导致产生包含该抗体的冻干粉末的非澄清溶液。这种非澄清溶液包括包含颗粒悬浮液的制剂,所述颗粒为在尺寸不同的各称为微球体、微粒、纳米颗粒、纳米球体或脂质体的结构中含有抗IL-23抗体的组合物。通过使包含活性剂和聚合物的水相与非水相接触,然后蒸发非水相以使颗粒从水相中聚结,可形成此类包含活性剂的相对均匀、基本上球形的颗粒制剂,如美国专利4,589,330教导的。多孔微粒可使用包含分散于连续溶剂中的活性剂和聚合物的第一相,并通过冷冻干燥或稀释-提取-沉淀从悬浮液中移除所述溶剂来制备,如美国专利4,818,542教导的。用于此类制备的优选聚合物为天然或合成的共聚物或聚合物,所述天然或合成的共聚物或聚合物选自由以下项组成的组:明胶琼脂、淀粉、阿拉伯半乳聚糖、白蛋白、胶原、聚乙醇酸、聚乳酸、乙交酯-L(-)丙交酯、聚(ϵ -己内酯)、聚(ϵ -己内酯-CO-乳酸)、聚(ϵ -己内酯-CO-乙醇酸)、聚(β -羟基丁酸)、聚环氧乙烷、聚乙烯、聚(2-氰基丙烯酸烷基酯)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚酰胺、聚(氨基酸)、聚(2-羟乙基DL-天冬酰胺)、聚(酯脲)、聚(L-苯丙氨酸/乙二醇/1,6-二异氰酸根合己烷)和聚(甲基丙烯酸甲酯)。特别优选的聚合物为聚酯,诸如聚乙醇酸、聚乳酸、乙交酯-L(-)丙交酯、聚(ϵ -己内酯)、聚(ϵ -己内酯-CO-乳酸)和聚(ϵ -己内酯-CO-乙醇酸)。可用于溶解聚合物和/或活性物的溶剂包括:水、六氟异丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、己烷、苯或六氟丙酮倍半水合物。将含有活性物质的相用第二相分散的方法可以包括施加压力迫使所述第一相穿过喷嘴中的孔口而实现小滴形成。

[0193] 干粉制剂可以由除冻干之外的方法产生,诸如通过喷雾干燥或借助蒸发的溶剂提取,或者通过结晶组合物的沉淀,之后进行一个或多个步骤以除去水性或非水性溶剂。喷雾干燥的抗体制品的制备在美国专利6,019,968中有教导。基于抗体的干粉组合物可以通过在提供可吸入干粉的条件下降雾干燥抗体和任选的赋形剂在溶剂中的溶液或浆液来制备。溶剂可以包括可以易于干燥的极性化合物,诸如水和乙醇。可以通过在不存在氧的情况下进行喷雾干燥程序,诸如在氮气层下或通过使用氮作为干燥气体进行喷雾干燥程序,而使抗体的稳定性得到增强。另一种相对干燥的制剂为分散在悬浮介质中的多个穿孔微结构的分散体,所述悬浮介质通常包含氢氟烷推进剂,如WO 9916419教导的。可以使用定量吸入器将稳定化的分散体施用于患者的肺。可用于喷雾干燥药物的商业制备中的设备由Buchi Ltd.或Niro Corp制造。

[0194] 在本文所述的稳定的或防腐的制剂或溶液中的抗IL-23抗体可以根据本发明经由多种递送方法施用于患者,所述递送方法包括SC或IM注射;经皮、肺部、经粘膜、植入物、渗透泵、药液筒、微型泵或其他技术人员知道的工具,如本领域众所周知的。

[0195] 治疗应用

[0196] 在一个总的方面,本申请提供了一种使用本发明的至少一种IL-23抗体(例如,向细胞、组织、器官、动物或患者施用治疗有效量的IL-23特异性抗体或者使细胞、组织、器官、动物或患者与治疗有效量的IL-23特异性抗体接触)来调节或治疗该细胞、组织、器官、动物或患者的如本领域已知或如本文所述的银屑病关节炎的方法。

[0197] 本发明的任何方法都可以包括将有效量的包含抗IL-23抗体的组合物或药物组合物施用于需要这种调节、治疗或疗法的细胞、组织、器官、动物或患者。这种方法可以任选地还包括用于治疗此类疾病或障碍的共同施用或联合疗法,其中施用所述至少一种抗IL-23抗体、其指定的部分或变体还包括在这之前、与此同时和/或在这之后施用至少一种选自以下的药剂:至少一种TNF拮抗剂(例如但不限于TNF化学拮抗剂或蛋白质拮抗剂、TNF单克隆或多克隆抗体或片段、可溶性TNF受体(例如p55、p70或p85)或其片段、融合多肽,或者小分子TNF拮抗剂例如TNF结合蛋白I或II(TBP-I或TBP-II)、奈瑞莫单抗、英夫利昔单抗、依那西普(Enbrel™)、阿达木单抗(Humira™)、CDP-571、CDP-870、阿非莫单抗、来那西普等)、抗风湿药物(例如甲氨蝶呤、金诺芬、硫代葡萄糖金、硫唑嘌呤、硫代苹果酸金钠、硫酸羟氯喹、来氟米特、柳氮磺吡啶)、肌肉放松剂、麻醉剂(narcotic)、非甾类抗炎药物(NSAID)、止痛药、麻醉剂(anesthetic)、镇静剂、局部麻醉剂、神经肌肉阻断剂、抗微生物剂(例如氨基糖苷、抗真菌剂、抗寄生虫剂、抗病毒、碳青霉烯类、头孢菌素、氟喹诺酮、大环内酯、青霉素、磺胺药物、四环素、别的抗微生物剂)、抗银屑病剂、皮质类固醇、合成代谢类固醇、糖尿病相关药剂、矿物质、营养剂、甲状腺剂、维生素、钙相关激素、止泻剂、镇咳剂、止吐剂、抗溃疡剂、轻泻剂、抗凝剂、促红细胞生成素(例如红细胞生成素 α)、非格司亭(例如G-CSF、Neupogen)、沙格司亭(GM-CSF、Leukine)、免疫接种剂、免疫球蛋白、免疫抑制剂(例如巴利昔单抗、环孢霉素、达克珠单抗)、生长激素、激素替代药物、雌激素受体调节剂、散瞳剂、睫状肌麻痹剂、烷基化剂、抗代谢物、有丝分裂抑制剂、放射性药物、抗抑郁药、抗躁狂剂、抗精神病药物、抗焦虑药物、催眠剂、拟交感神经药物、兴奋剂、多奈哌齐、他克林、哮喘药物、 β 激动剂、吸入类固醇、白三烯抑制剂、甲基黄嘌呤、色甘酸、肾上腺素或类似物、阿法链道酶(Pulmozyme)、细胞因子或细胞因子拮抗剂。合适的剂量是本领域众所周知的。参见例如Wells等人编辑,Pharmacotherapy Handbook,第二版,Appleton and Lange,Stamford,CT(2000);PDR Pharmacopoeia,Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000,豪华版,Tarascon Publishing,Loma Linda,CA(2000);Nursing 2001Handbook of Drugs,第21版,Springhouse Corp.,Springhouse,PA,2001;Health Professional's Drug Guide 2001,Shannon,Wilson,Stang编辑,Prentice-Hall,Inc,Upper Saddle River,NJ,这些参考文献各自以引用方式全文并入本文。

[0198] 医疗性治疗

[0199] 通常,银屑病关节炎的治疗通过施用有效量或剂量的抗IL-23抗体组合物来实现,该组合物的总量范围平均为每剂量至少约0.01至500毫克的抗IL-23抗体/千克患者,并且优选地为每单次或多次施用至少约0.1至100毫克抗体/千克患者,取决于该组合物中所含活性剂的比活性。另选地,有效血清浓度可以包括每单次或多次施用0.1至5000 μ g/ml血清浓度。合适的剂量是医学从业者已知的,当然要取决于具体疾病状态、待施用组合物的比活性,以及经历治疗的具体患者。在一些情况下,为了实现所需治疗量,可能有必要提供重复

施用,即重复单独施用特定的监测剂量或计量剂量,其中单独施用可以重复直至实现所需日剂量或效果。

[0200] 优选剂量可以任选地包括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和/或100至500mg/kg/施用,或者它们的任何范围、数值或分数,或者用于实现以下血清浓度:0.1、0.5、0.9、1.0、1.1、1.2、1.5、1.9、2.0、2.5、2.9、3.0、3.5、3.9、4.0、4.5、4.9、5.0、5.5、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10、10.5、10.9、11、11.5、11.9、20、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14.0、14.5、4.9、5.0、5.5、5.9、6.0、6.5、6.9、7.0、7.5、7.9、8.0、8.5、8.9、9.0、9.5、9.9、10、10.5、10.9、11、11.5、11.9、12、12.5、12.9、13.0、13.5、13.9、14、14.5、15、15.5、15.9、16、16.5、16.9、17、17.5、17.9、18、18.5、18.9、19、19.5、19.9、20、20.5、20.9、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、96、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500和/或5000 μ g/ml血清浓度/单次或多次施用,或者它们的任何范围、数值或分数。

[0201] 另选地,施用的剂量可根据已知的因素而变化,诸如特定试剂的药效特性及其施用方式和途径;接受者的年龄、健康和体重;症状的性质和程度、同时治疗的种类、治疗的频率以及期望的效果。通常活性成分的剂量可以是约0.1至100毫克/千克体重。通常,每次施用或以缓释形式施用0.1毫克/千克至50毫克/千克,优选地0.1毫克/千克至10毫克/千克,能够有效地获得期望的结果。

[0202] 作为一个非限制性示例,人或动物的治疗可以在第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或40天中的至少一天或者另选地或除此之外在第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或52周中的至少一周或者另选地或除此之外在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20年中的至少一年,或它们的任何组合,使用单个剂量、输注剂量或重复剂量,以每天0.1mg/kg至100mg/kg(诸如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或100mg/kg)本发明的至少一种抗体的一次性剂量或周期性剂量提供。

[0203] 适合于内部给予的剂型(组合物),每单位或容器一般包含约0.001毫克至约500毫克的活性成分。在这些药物组合物中,基于组合物总重量,活性成分一般会以约0.5重量%至99.999重量%的量存在。

[0204] 对于肠胃外给予,抗体可以配制成溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、粉剂或冻干粉剂,它们与药学上可接受的肠胃外用介质联合或分开提供。此类介质的示例是水、盐水、林格溶液、葡萄糖溶液和1%-10%的人血清白蛋白。也可以使用脂质体和非水性介质,诸如固定油。介质或冻干粉剂可含有维持等渗性(例如氯化钠、甘露糖醇)和化学稳定性(例如缓冲剂和防腐剂)的添加剂。可通过已知的或合适的技术对制剂进行灭菌。

[0205] 合适的药用载体在Remington's Pharmaceutical Sciences,A.Osol的最近版本(该领域的标准参考文本)中有描述。

[0206] 替代性的施用

[0207] 许多已知和开发的方式根据本发明可以用于施用药物有效量的抗IL-23抗体。尽管在下文描述中使用的是经肺施用,但其他施用方式也可根据本发明使用,得到合适的结果。本发明的IL-23特异性抗体可以使用适用于通过吸入方式或者本文所述或本领域中已知的其他方式施用的多种装置和方法中的任一种,在载剂中作为溶液、乳液、胶体或悬浮液递送,或者作为干粉递送。

[0208] 肠胃外用制剂及施用

[0209] 用于肠胃外施用的制剂可含有作为普通赋形剂的无菌水或盐水、聚亚烷基二醇诸如聚乙二醇、植物来源的油、氢化萘等。注射用水性或油性混悬剂可通过使用适当的乳化剂或湿润剂和悬浮剂根据已知方法来制备。注射用药剂可以为无毒的、非经口施用的稀释剂,诸如溶于溶剂的水溶液剂、无菌注射液或混悬剂。作为可用的介质或溶剂,允许使用水、林格氏溶液、等渗盐水等;作为普通溶剂或悬浮溶剂,可以使用无菌不挥发油。为了这些目的,可以使用任何种类的不挥发性油和脂肪酸,包括天然的或合成的或半合成的脂肪油或脂肪酸;天然的或合成的或半合成的甘油单酯或甘油二酯或甘油三酯。胃肠外施用是本领域已知的,包括但不限于常规形式的注射、如美国专利5,851,198中所述的气压式无针注射装置和如美国专利5,839,446中所述的激光穿孔器装置,全文以引用方式并入本文。

[0210] 另选的递送

[0211] 本发明还涉及通过下列方式施用抗IL-23抗体:肠胃外、皮下、肌内、静脉内、关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、脑室内、结肠内、颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、骨盆内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、快速浓注、阴道、直肠、口腔、舌下、鼻内或透皮方式。可以制备抗IL-23抗体组合物用于肠胃外(皮下、肌内或静脉内)或任何其他施用,特别是以液体溶液或悬浮液的形式;用于阴道或直肠施用,特别是半固体形态,诸如但不限于乳膏和栓剂;用于口腔或舌下施用,诸如但不限于片剂或胶囊剂形式;或鼻内,诸如但不限于粉末、滴鼻剂或气溶胶或某些药剂的形式;或透皮,诸如但不限于凝胶、软膏、乳液、悬浮液或贴剂递送系统,该贴剂递送系统含有化学增强剂如二甲基亚砷以改变皮肤结构或增加透皮贴剂中的药物浓度(Junginger等人,“Drug Permeation Enhancement”,Hsieh,D.S.编辑,第59-90页,(Marcel Dekker,Inc.New York 1994,以引用方式全文并入本文中),或含有氧化剂,其使得包含蛋白质和肽的制剂能够应用于皮肤上(WO 98/53847),或应用电场以产生瞬间转运途径,例如电穿孔,或增加带电药物通过皮肤的运动性,例如离子电渗疗法,或应用超声,例如透皮吸收超声波(美国专利4,309,989和4,767,402)(上述出版物和专利以引用方式全文并入本文)。

[0212] 已总体地描述了本发明,通过参考下面的实例将更容易理解本发明,所述实例仅以示例的方式给出并且无意于作为限制。通过以下非限制性实例说明本发明的进一步细节。说明书中所有引文的公开内容以引用方式明确地并入本文。

[0213] 实施方案

[0214] 实施方案1是一种治疗有需要的受试者的银屑病关节炎(PsA)的方法,所述方法包

括向所述受试者皮下施用包含安全且有效量的抗IL-23抗体和药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述药物组合物每4四周(4w)施用一次。

[0215] 实施方案1a是根据实施方案1所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0216] 实施方案1b是根据实施方案1所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[0217] 实施方案1c是根据实施方案1所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链。

[0218] 实施方案1d是根据实施方案1所述的方法,其中所述抗体每4周(4w)施用一次。

[0219] 实施方案2是根据实施方案1至1b中任一项所述的方法,其中所述抗体以每次施用25mg至200mg(诸如每次施用25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg和200mg,或其间的任何剂量)的总剂量施用。

[0220] 实施方案2a是根据实施方案2所述的方法,其中所述总剂量为每次施用约50mg至约150mg。

[0221] 实施方案2b是根据实施方案2所述的方法,其中所述总剂量为每次施用约100mg。

[0222] 实施方案3是根据实施方案1至2b中任一项所述的方法,其中所述受试者对PsA的标准疗法具有不充分的响应。

[0223] 实施方案3a是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是选自由以下项组成的组的至少一种:非生物改善疾病的抗风湿药(DMARD)、口服皮质类固醇、阿普斯特、非甾体抗炎药(NSAID)。

[0224] 实施方案3b是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是选自由以下项组成的组的DMARD:以 $\leq 25\text{mg/周}$ 向所述受试者施用的甲氨蝶呤(MTX)、以 $\leq 3\text{g/天}$ 向所述受试者施用的柳氮磺吡啶(SSZ)、以 $\leq 400\text{mg/天}$ 向所述受试者施用的羟氯喹(HCQ)或以 $\leq 20\text{mg/天}$ 向所述受试者施用的来氟米特(LEF)。

[0225] 实施方案3c是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是以等于 $\leq 10\text{mg/天}$ 的泼尼松的量向所述受试者施用的口服皮质类固醇。

[0226] 实施方案3d是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是以由监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用的NSAID或其他止痛药。

[0227] 实施方案3e是根据实施方案3所述的方法,其中所述标准疗法是以由监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用的阿普斯特。

[0228] 实施方案3f是根据实施方案3至3e中任一项所述的方法,其中所述受试者是生物治疗初治型的。

[0229] 实施方案3g是根据实施方案3至3e中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受针对PsA的至少一种生物治疗。

[0230] 实施方案3h是根据实施方案3g所述的方法,其中所述受试者对所述至少一种生物治疗具有不充分的响应。

[0231] 实施方案3i是根据实施方案3g或3h所述的方法,其中所述生物治疗选自由以下项

组成的组：古塞库单抗、优特克单抗、苏金单抗 (AIN457)、抗肿瘤坏死因子 α (TNF α) 剂 (诸如阿达木单抗 (adalimumab)、依那西普、英夫利昔单抗、皮下 [SC] 或静脉内 [IV] 戈利木单抗 (golimumab)、聚乙二醇赛妥珠单抗 (certolizumab) 或它们相应的生物仿制药)、替曲吉珠单抗 (tildrakizumab) (MK3222)、依奇珠单抗 (ixekizumab) (LY2439821)、柏达鲁单抗 (brodalumab) (AMG827)、瑞莎珠单抗 (risankizumab) (BI-655066) 或者 PsA 或银屑病的其他研究性生物治疗。

[0232] 实施方案3j是根据实施方案3i所述的方法,其中所述受试者是抗肿瘤坏死因子 α (TNF α) 治疗的非响应者。

[0233] 实施方案3k是根据实施方案1至3j中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之前具有至少3%体表面积 (BSA) 的斑块型银屑病。

[0234] 实施方案3l是根据实施方案1至3j中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之前具有至少一个直径 ≥ 2 cm的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史。

[0235] 实施方案3m是根据实施方案1至3l中任一项所述的方法,其任选地还包括向所述受试者施用PsA的标准疗法。

[0236] 实施方案3n是根据实施方案1至3l中任一项所述的方法,其任选地还包括向所述受试者施用PsA的生物治疗。

[0237] 实施方案4是根据实施方案1至3n中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,其中所述疾病活动由选自以下项组成的组的一个或多个标准确定:20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善、50%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR50) 改善、70%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR70) 改善、健康评估问卷残疾指数 (HAQ-DI)、研究者整体评估 (IGA)、疾病活动评分28 (DAS28) C反应蛋白 (CRP)、起止点炎消退、指趾炎消退、Leeds起止点炎指数 (LEI)、指趾炎评估评分、心智和躯体健康总评 (MCS和PCS) 的短期健康调查 (SF-36)、最小疾病活动 (MDA) 的实现、总改良的vdH-S评分相对于基线的LS平均变化以及极低疾病活动 (VLDA) 的实现。

[0238] 实施方案4a是根据实施方案4所述的方法,其中所述改善在初始治疗后16周、20周、24周或28周测量。

[0239] 实施方案4b是根据实施方案4至4a中任一项所述的方法,其中所述改善在初始治疗后16周测量。

[0240] 实施方案4c是根据实施方案4至4a中任一项所述的方法,其中所述改善在初始治疗后24周测量。

[0241] 实施方案5是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善所确定。

[0242] 实施方案5a是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第16周的20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善所确定。

[0243] 实施方案5b是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所

述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的50%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR50) 改善所确定。

[0244] 实施方案5c是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第16周的50%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR50) 改善所确定。

[0245] 实施方案5d是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的70%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR70) 改善所确定。

[0246] 实施方案5e是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的健康评估问卷残疾指数 (HAQ-DI) 所确定。

[0247] 实施方案5f是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的疾病活动评分28 (DAS28) C反应蛋白 (CRP) 所确定。

[0248] 实施方案5g是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在用所述抗体治疗的第24周实现0 (清除) 或1 (最小) 的研究者整体评估 (IGA) 和/或相对于基线 ≥ 2 级的IGA降低,其中所述受试者在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分。

[0249] 实施方案5h是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的起止点炎消退所确定。

[0250] 实施方案5i是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的指趾炎消退所确定。

[0251] 实施方案5j是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的Leeds起止点炎指数 (LEI) 所确定。

[0252] 实施方案5k是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的0至3 (0=不存在,1=轻度,2=中度,3=重度) 的指趾炎评估评分所确定。

[0253] 实施方案5l是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的短期36 (SF-36) 健康调查所确定。

[0254] 实施方案5m是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的心智和躯体健康总评 (MCS和PCS) 所确定。

[0255] 实施方案5n是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是

[0256] 用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改

善,如通过用所述抗体治疗的第24周的最小疾病活动(MDA)标准所确定。

[0257] 实施方案5o是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过极低疾病活动(VLDA)的实现所确定。

[0258] 实施方案5p是根据实施方案4至4c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过总改良的vdH-S评分相对于基线的LS平均变化所确定。

[0259] 实施方案6是根据实施方案4至5o中任一项所述的方法,其中所述改善体维持至少12周、24周、36周、48周、60周、72周或84周,或其间的任何时间。

[0260] 实施方案7是根据实施方案1至6中任一项所述的方法,其中所述抗IL-23抗体是古塞库单抗。

[0261] 实施方案8是根据实施方案1至7中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用用于治疗银屑病关节炎的一种或多种附加药物。

[0262] 实施方案8a是根据实施方案8所述的方法,其中所述附加药物选自以下项组成的组:免疫抑制剂、非甾体抗炎药(NSAID)、甲氨蝶呤(MTX)、抗B细胞表面标记物抗体、抗CD20抗体、利妥昔单抗、TNF抑制剂、皮质类固醇和共刺激调节剂。

[0263] 实施方案9是一种治疗受试者的银屑病关节炎(PsA)的方法,所述方法包括向所述受试者皮下施用包含安全且有效量的抗IL-23抗体和药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述药物组合物以初始剂量、其后4周的剂量和其后每8周一次(q8w)的给药间隔施用,并且其中所述受试者在所述治疗前具有至少一个直径 ≥ 2 cm的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史。

[0264] 实施方案9a是根据实施方案9所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0265] 实施方案9b是根据实施方案9所述的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[0266] 实施方案9c是根据实施方案9所述的方法,其中所述抗IL-23抗体包含具有SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列和具有SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列。

[0267] 实施方案10是根据实施方案9至9c中任一项所述的方法,其中所述抗体以每次施用25mg至200mg(诸如每次施用25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg和200mg,或其间的任何剂量)的总剂量施用。

[0268] 实施方案10a是根据实施方案10所述的方法,其中所述总剂量为每次施用约50mg至约150mg。

[0269] 实施方案10b是根据实施方案10所述的方法,其中所述总剂量为每次施用约100mg。

[0270] 实施方案11是根据实施方案9至10b中任一项所述的方法,其中所述受试者对PsA的标准疗法具有不充分的响应。

[0271] 实施方案11a是根据实施方案11所述的方法,其中所述标准疗法是选自以下项

组成的组的至少一种：非生物改善疾病的抗风湿药 (DMARD)、口服皮质类固醇、阿普斯特、非甾体抗炎药 (NSAID)。

[0272] 实施方案11b是根据实施方案11所述的方法，其中所述标准疗法是选自由以下项组成的组的DMARD：以 $\leq 25\text{mg/周}$ 向所述受试者施用的甲氨蝶呤 (MTX)、以 $\leq 3\text{g/天}$ 向所述受试者施用的柳氮磺吡啶 (SSZ)、以 $\leq 400\text{mg/天}$ 向所述受试者施用的羟氯喹 (HCQ) 或以 $\leq 20\text{mg/天}$ 向所述受试者施用的来氟米特 (LEF)。

[0273] 实施方案11c是根据实施方案11所述的方法，其中所述标准疗法是以等于 $\leq 10\text{mg/天}$ 的泼尼松的量向所述受试者施用的口服皮质类固醇。

[0274] 实施方案11d是根据实施方案11所述的方法，其中所述标准疗法是以由监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用的NSAID或其他止痛药。

[0275] 实施方案11e是根据实施方案11所述的方法，其中所述标准疗法是以由监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用的阿普斯特。

[0276] 实施方案11f是根据实施方案11至11e中任一项所述的方法，其中所述受试者是生物治疗初治型的。

[0277] 实施方案11g是根据实施方案11至11e中任一项所述的方法，其中所述受试者先前已接受针对PsA的至少一种生物治疗。

[0278] 实施方案11h是根据实施方案11g所述的方法，其中所述受试者对所述至少一种生物治疗具有不充分的响应。

[0279] 实施方案11i是根据实施方案11g或11h所述的方法，其中所述生物治疗选自由以下项组成的组：古塞库单抗、优特克单抗、苏金单抗 (AIN457)、抗肿瘤坏死因子 α (TNF α) 剂 (诸如阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗、皮下 [SC] 或静脉内 [IV] 戈利木单抗、聚乙二醇赛妥珠单抗或它们相应的生物仿制药)、替曲吉珠单抗 (MK3222)、依奇珠单抗 (LY2439821)、帕达鲁单抗 (AMG827)、瑞莎珠单抗 (BI-655066) 或者PsA或银屑病的其他研究性生物治疗。

[0280] 实施方案11j是根据实施方案11i所述的方法，其中所述受试者是抗肿瘤坏死因子 α (TNF α) 治疗的非响应者。

[0281] 实施方案11k是根据实施方案9至11j中任一项所述的方法，其中所述受试者在所述治疗之前具有至少3%体表面积 (BSA) 的斑块型银屑病。

[0282] 实施方案11l是根据实施方案9至11j中任一项所述的方法，其中所述受试者在所述治疗之前具有至少一个直径 $\geq 2\text{cm}$ 的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史。

[0283] 实施方案11m是根据实施方案9至11l中任一项所述的方法，其任选地还包括向所述受试者施用PsA的标准疗法。

[0284] 实施方案11n是根据实施方案9至11l中任一项所述的方法，其任选地还包括向所述受试者施用PsA的生物治疗。

[0285] 实施方案12是根据实施方案9至11n中任一项所述的方法，其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者，并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善，其中所述疾病活动由选自由以下项组成的组的一个或多个标准确定：20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善、50%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR50) 改善、70%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR70) 改善、健康评估问卷残疾指数 (HAQ-DI)、研究者整体评

估 (IGA)、疾病活动评分28 (DAS28) C反应蛋白 (CRP)、起止点炎消退、指趾炎消退、Leeds起止点炎指数 (LEI)、指趾炎评估评分、心智和躯体健康总评 (MCS和PCS) 的短期健康调查 (SF-36)、最小疾病活动 (MDA) 的实现以及极低疾病活动 (VLDA) 的实现。

[0286] 实施方案12a是根据实施方案12所述的方法,其中所述改善在初始治疗后16周、20周、24周或28周测量。

[0287] 实施方案12b是根据实施方案12至12a中任一项所述的方法,其中所述改善在初始治疗后16周测量。

[0288] 实施方案12c是根据实施方案12至12a中任一项所述的方法,其中所述改善在初始治疗后24周测量。

[0289] 实施方案13是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善所确定。

[0290] 实施方案13a是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第16周的20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善所确定。

[0291] 实施方案13b是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的美国风湿病学会130%改善标准 (ACR130) 所确定。

[0292] 实施方案13c是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第16周的美国风湿病学会130%改善标准 (ACR130) 所确定。

[0293] 实施方案13d是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的70%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR70) 改善所确定。

[0294] 实施方案13e是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的健康评估问卷残疾指数 (HAQ-DI) 所确定。

[0295] 实施方案13f是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的疾病活动评分28 (DAS28) C反应蛋白 (CRP) 所确定。

[0296] 实施方案13g是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在用所述抗体治疗的第24周实现0 (清除) 或1 (最小) 的研究者整体评估 (IGA) 和/或相对于基线 ≥ 2 级的降低,其中所述受试者在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分。

[0297] 实施方案13h是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的起止点炎消退所确定。

[0298] 实施方案13i是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过

用所述抗体治疗的第24周的指趾炎消退所确定。

[0299] 实施方案13j是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的Leeds起止点炎指数(LEI)所确定。

[0300] 实施方案13k是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的0至3(0=不存在,1=轻度,2=中度,3=重度)的指趾炎评估评分所确定。

[0301] 实施方案13l是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的短期36(SF-36)健康调查所确定。

[0302] 实施方案13m是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的心智和躯体健康总评(MCS和PCS)所确定。

[0303] 实施方案13n是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的最小疾病活动(MDA)标准所确定。

[0304] 实施方案13o是根据实施方案12至12c中任一项所述的方法,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过极低疾病活动(VLDA)的实现所确定。

[0305] 实施方案14是根据实施方案12至13o中任一项所述的方法,其中所述改善体维持至少12周、24周、36周、48周、60周、72周或84周,或其间的任何时间。

[0306] 实施方案15是根据实施方案9至14中任一项所述的方法,其中所述抗IL-23抗体是古塞库单抗。

[0307] 实施方案16是根据实施方案9至15中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用用于治疗银屑病关节炎的一种或多种附加药物。

[0308] 实施方案16a是根据实施方案16所述的方法,其中所述附加药物选自以下项组成的组:免疫抑制剂、非甾体抗炎药(NSAID)、甲氨蝶呤(MTX)、抗B细胞表面标记物抗体、抗CD20抗体、利妥昔单抗、TNF抑制剂、皮质类固醇和共刺激调节剂。

[0309] 实施方案17是抗IL-23抗体在制造用于治疗有需要的受试者的银屑病关节炎(PsA)的药物中的用途,其中所述抗体以包含安全且有效量的抗IL-23抗体和药学上可接受的载体的药物组合物的形式皮下施用于受试者。

[0310] 实施方案17a是根据实施方案17所述的用途,其中所述抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1(CDRH1)氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1(CDRL1)氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0311] 实施方案17b是根据实施方案17所述的用途,其中所述抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[0312] 实施方案17c是根据实施方案17所述的用途,其中所述抗体包含SEQ ID NO:9的氨

氨基酸序列的重链和SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链。

[0313] 实施方案17d是根据实施方案1所述的用途,其中所述抗体每4周(4w)施用一次。

[0314] 实施方案18是根据实施方案17至17d中任一项所述的用途,其中所述抗体以每次施用25mg至200mg(诸如每次施用25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg和200mg,或其间的任何剂量)的总剂量施用。

[0315] 实施方案18a是根据实施方案18所述的用途,其中所述总剂量为每次施用约50mg至约150mg。

[0316] 实施方案18b是根据实施方案18所述的用途,其中所述总剂量为每次施用约100mg。

[0317] 实施方案19是根据实施方案17至18b中任一项所述的用途,其中所述受试者对PsA的标准疗法具有不充分的响应。

[0318] 实施方案19a是根据实施方案19所述的用途,其中所述标准疗法是选自由以下项组成的组的至少一种:非生物改善疾病的抗风湿药(DMARD)、口服皮质类固醇、阿普斯特、非甾体抗炎药(NSAID)。

[0319] 实施方案19b是根据实施方案19所述的用途,其中所述标准疗法是选自由以下项组成的组的DMARD:以 $\leq 25\text{mg/周}$ 向所述受试者施用的甲氨蝶呤(MTX)、以 $\leq 3\text{g/天}$ 向所述受试者施用的柳氮磺吡啶(SSZ)、以 $\leq 400\text{mg/天}$ 向所述受试者施用的羟氯喹(HCQ)或以 $\leq 20\text{mg/天}$ 向所述受试者施用的来氟米特(LEF)。

[0320] 实施方案19c是根据实施方案19所述的用途,其中所述标准疗法是以等于 $\leq 10\text{mg/天}$ 的泼尼松的量向所述受试者施用的口服皮质类固醇。

[0321] 实施方案19d是根据实施方案19所述的用途,其中所述标准疗法是以由监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用的NSAID或其他止痛药。

[0322] 实施方案19e是根据实施方案19所述的用途,其中所述标准疗法是以由监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用的阿普斯特。

[0323] 实施方案19f是根据实施方案19至19e中任一项所述的用途,其中所述受试者是生物治疗初治型的。

[0324] 实施方案19g是根据实施方案19至19e中任一项所述的用途,其中所述受试者先前已接受针对PsA的至少一种生物治疗。

[0325] 实施方案19h是根据实施方案19g所述的用途,其中所述受试者对所述至少一种生物治疗具有不充分的响应。

[0326] 实施方案19i是根据实施方案19g或19h所述的用途,其中所述生物治疗选自由以下项组成的组:古塞库单抗、优特克单抗、苏金单抗(AIN457)、抗肿瘤坏死因子 α (TNF α)剂(诸如阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗、皮下[SC]或静脉内[IV]戈利木单抗、聚乙二醇赛妥珠单抗或它们相应的生物仿制药)、替曲吉珠单抗(MK3222)、依奇珠单抗(LY2439821)、柏达鲁单抗(AMG827)、瑞莎珠单抗(BI-655066)或者PsA或银屑病的其他研究性生物治疗。

[0327] 实施方案19j是根据实施方案19i所述的用途,其中所述受试者是抗肿瘤坏死因子 α (TNF α)治疗的非响应者。

[0328] 实施方案19k是根据实施方案17至19j中任一项所述的用途,其中所述受试者在所述治疗之前具有至少3%体表面积(BSA)的斑块型银屑病。

[0329] 实施方案19l是根据实施方案17至19j中任一项所述的用途,其中所述受试者在所述治疗之前具有至少一个直径 $\geq 2\text{cm}$ 的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史。

[0330] 实施方案19m是根据实施方案17至19l中任一项所述的用途,其中向所述受试者任选地施用PsA的标准疗法。

[0331] 实施方案19n是根据实施方案17至19l中任一项所述的用途,其中向所述受试者任选地施用PsA的生物治疗。

[0332] 实施方案20是根据实施方案17至19n中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,其中所述疾病活动由选自以下项组成的组的一个或多个标准确定:20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善、50%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR50) 改善、70%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR70) 改善、健康评估问卷残疾指数 (HAQ-DI)、研究者整体评估 (IGA)、疾病活动评分28 (DAS28) C反应蛋白 (CRP)、起止点炎消退、指趾炎消退、Leeds起止点炎指数 (LEI)、指趾炎评估评分、心智和躯体健康总评 (MCS和PCS) 的短期健康调查 (SF-36)、最小疾病活动 (MDA) 的实现、总改良的vdH-S评分相对于基线的LS平均变化以及极低疾病活动 (VLDA) 的实现。

[0333] 实施方案20a是根据实施方案20所述的用途,其中所述改善在初始治疗后16周、20周、24周或28周测量。

[0334] 实施方案20b是根据实施方案20至20a中任一项所述的用途,其中所述改善在初始治疗后16周测量。

[0335] 实施方案20c是根据实施方案20至20a中任一项所述的用途,其中所述改善在初始治疗后24周测量。

[0336] 实施方案21是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善所确定。

[0337] 实施方案21a是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第16周的20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善所确定。

[0338] 实施方案21b是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的50%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR50) 改善所确定。

[0339] 实施方案21c是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第16周的50%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR50) 改善所确定。

[0340] 实施方案21d是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的70%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR70) 改善所确定。

[0341] 实施方案21e是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过

用所述抗体治疗的第24周的健康评估问卷残疾指数 (HAQ-DI) 所确定。

[0342] 实施方案21f是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的疾病活动评分28 (DAS28) C反应蛋白 (CRP) 所确定。

[0343] 实施方案21g是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在用所述抗体治疗的第24周实现0 (清除) 或1 (最小) 的研究者整体评估 (IGA) 和/或相对于基线 ≥ 2 级的IGA降低,其中所述受试者在基线处具有 $>=3\%$ 的BSA银屑病累及和 $>=2$ 的IGA评分。

[0344] 实施方案21h是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的起止点炎消退所确定。

[0345] 实施方案21i是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的指趾炎消退所确定。

[0346] 实施方案21j是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的Leeds起止点炎指数 (LEI) 所确定。

[0347] 实施方案21k是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的0至3 (0=不存在,1=轻度,2=中度,3=重度) 的指趾炎评估评分所确定。

[0348] 实施方案21l是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的短期36 (SF-36) 健康调查所确定。

[0349] 实施方案21m是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的心智和躯体健康总评 (MCS和PCS) 所确定。

[0350] 实施方案21n是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是

[0351] 用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的最小疾病活动 (MDA) 标准所确定。

[0352] 实施方案21o是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过极低疾病活动 (VLDA) 的实现所确定。

[0353] 实施方案21p是根据实施方案20至20c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过总改良的vdH-S评分相对于基线的LS平均变化所确定。

[0354] 实施方案22是根据实施方案20至21o中任一项所述的用途,其中所述改善体维持至少12周、24周、36周、48周、60周、72周或84周,或其间的任何时间。

[0355] 实施方案23是根据实施方案17至22中任一项所述的用途,其中所述抗IL-23抗体

是古塞库单抗。

[0356] 实施方案24是根据实施方案17至23中任一项所述的用途,其中向所述受试者施用于治疗银屑病关节炎的一种或多种附加药物。

[0357] 实施方案24a是根据实施方案24所述的用途,其中所述附加药物选自以下项组成的组:免疫抑制剂、非甾体抗炎药 (NSAID)、甲氨蝶呤 (MTX)、抗B细胞表面标记物抗体、抗CD20抗体、利妥昔单抗、TNF抑制剂、皮质类固醇和共刺激调节剂。

[0358] 实施方案25是抗IL-23抗体在制造用于治疗受试者的银屑病关节炎 (PsA) 的药物中的用途,其中向所述受试者皮下施用包含安全且有效量的抗IL-23抗体和药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述药物组合物以初始剂量、其后4周的剂量和其后每8周一次 (q8w) 的给药间隔施用,并且其中所述受试者在所述治疗前具有至少一个直径 ≥ 2 cm的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史。

[0359] 实施方案25a是根据实施方案25所述的用途,其中所述抗IL-23抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的互补决定区重链1 (CDRH1) 氨基酸序列、SEQ ID NO:2的CDRH2和SEQ ID NO:3的CDRH3;并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4的互补决定区轻链1 (CDRL1) 氨基酸序列、SEQ ID NO:5的CDRL2和SEQ ID NO:6的CDRL3。

[0360] 实施方案25b是根据实施方案25所述的用途,其中所述抗体包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区。

[0361] 实施方案25c是根据实施方案25所述的用途,其中所述抗IL-23抗体包含具有SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列和具有SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列。

[0362] 实施方案26是根据实施方案25至25c中任一项所述的用途,其中所述抗体以每次施用25mg至200mg (诸如每次施用25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg和200mg,或其间的任何剂量) 的总剂量施用。

[0363] 实施方案26a是根据实施方案26所述的用途,其中所述总剂量为每次施用约50mg至约150mg。

[0364] 实施方案26b是根据实施方案26所述的用途,其中所述总剂量为每次施用约100mg。

[0365] 实施方案27是根据实施方案25至26b中任一项所述的用途,其中所述受试者对PsA的标准疗法具有不充分的响应。

[0366] 实施方案27a是根据实施方案27所述的用途,其中所述标准疗法是选自以下项组成的组的至少一种:非生物改善疾病的抗风湿药 (DMARD)、口服皮质类固醇、阿普斯特、非甾体抗炎药 (NSAID)。

[0367] 实施方案27b是根据实施方案27所述的用途,其中所述标准疗法是选自以下项组成的组的DMARD:以 ≤ 25 mg/周向所述受试者施用的甲氨蝶呤 (MTX)、以 ≤ 3 g/天向所述受试者施用的柳氮磺吡啶 (SSZ)、以 ≤ 400 mg/天向所述受试者施用的羟氯喹 (HCQ) 或以 ≤ 20 mg/天向所述受试者施用的来氟米特 (LEF)。

[0368] 实施方案27c是根据实施方案27所述的用途,其中所述标准疗法是以等于 ≤ 10 mg/天的泼尼松的量向所述受试者施用的口服皮质类固醇。

[0369] 实施方案27d是根据实施方案27所述的用途,其中所述标准疗法是以由监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用的NSAID或其他止痛药。

[0370] 实施方案27e是根据实施方案27所述的用途,其中所述标准疗法是以由监管机构批准的销售剂量向所述受试者施用的阿普斯特。

[0371] 实施方案27f是根据实施方案27至27e中任一项所述的用途,其中所述受试者是生物治疗初治型的。

[0372] 实施方案27g是根据实施方案27至27e中任一项所述的用途,其中所述受试者先前已接受针对PsA的至少一种生物治疗。

[0373] 实施方案27h是根据实施方案27g所述的用途,其中所述受试者对所述至少一种生物治疗具有不充分的响应。

[0374] 实施方案27i是根据实施方案27g或27h所述的用途,其中所述生物治疗选自由以下项组成的组:古塞库单抗、优特克单抗、苏金单抗(AIN457)、抗肿瘤坏死因子 α (TNF α) 剂(诸如阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗、皮下[SC]或静脉内[IV]戈利木单抗、聚乙二醇赛妥珠单抗或它们相应的生物仿制药)、替曲吉珠单抗(MK3222)、依奇珠单抗(LY2439821)、柏达鲁单抗(AMG827)、瑞莎珠单抗(BI-655066)或者PsA或银屑病的其他研究性生物治疗。

[0375] 实施方案27j是根据实施方案27i所述的用途,其中所述受试者是抗肿瘤坏死因子 α (TNF α) 治疗的非响应者。

[0376] 实施方案27k是根据实施方案25至27j中任一项所述的用途,其中所述受试者在所述治疗之前具有至少3%体表面积(BSA)的斑块型银屑病。

[0377] 实施方案27l是根据实施方案25至27j中任一项所述的用途,其中所述受试者在所述治疗之前具有至少一个直径 ≥ 2 cm的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史。

[0378] 实施方案27m是根据实施方案25至27l中任一项所述的用途,其中向所述受试者任选地施用PsA的标准疗法。

[0379] 实施方案27n是根据实施方案25至27l中任一项所述的用途,其中向所述受试者任选地施用PsA的生物治疗。

[0380] 实施方案28是根据实施方案25至27n中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,其中所述疾病活动由选自由以下项组成的组的一个或多个标准确定:20%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR20)改善、50%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR50)改善、70%的美国风湿病学会核心组疾病指数(ACR70)改善、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)、研究者整体评估(IGA)、疾病活动评分28(DAS28)C反应蛋白(CRP)、起止点炎消退、指趾炎消退、Leeds起止点炎指数(LEI)、指趾炎评估评分、心智和躯体健康总评(MCS和PCS)的短期健康调查(SF-36)、最小疾病活动(MDA)的实现以及极低疾病活动(VLDA)的实现。

[0381] 实施方案28a是根据实施方案28所述的用途,其中所述改善在初始治疗后16周、20周、24周或28周测量。

[0382] 实施方案28b是根据实施方案28至28a中任一项所述的用途,其中所述改善在初始治疗后16周测量。

[0383] 实施方案28c是根据实施方案28至28a中任一项所述的用途,其中所述改善在初始治疗后24周测量。

[0384] 实施方案29是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用

所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善所确定。

[0385] 实施方案29a是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第16周的20%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR20) 改善所确定。

[0386] 实施方案29b是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的美国风湿病学会130%改善标准 (ACR130) 所确定。

[0387] 实施方案29c是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第16周的美国风湿病学会130%改善标准 (ACR130) 所确定。

[0388] 实施方案29d是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的70%的美国风湿病学会核心组疾病指数 (ACR70) 改善所确定。

[0389] 实施方案29e是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的健康评估问卷残疾指数 (HAQ-DI) 所确定。

[0390] 实施方案29f是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的疾病活动评分28 (DAS28) C反应蛋白 (CRP) 所确定。

[0391] 实施方案29g是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在用所述抗体治疗的第24周实现0 (清除) 或1 (最小) 的研究者整体评估 (IGA) 和/或相对于基线 ≥ 2 级的降低,其中所述受试者在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分。

[0392] 实施方案29h是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的起止点炎消退所确定。

[0393] 实施方案29i是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的指趾炎消退所确定。

[0394] 实施方案29j是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的Leeds起止点炎指数 (LEI) 所确定。

[0395] 实施方案29k是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的0至3 (0=不存在,1=轻度,2=中度,3=重度) 的指趾炎评估评分所确定。

[0396] 实施方案29l是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过

用所述抗体治疗的第24周的短期36 (SF-36) 健康调查所确定。

[0397] 实施方案29m是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的心智和躯体健康总评 (MCS和PCS) 所确定。

[0398] 实施方案29n是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过用所述抗体治疗的第24周的最小疾病活动 (MDA) 标准所确定。

[0399] 实施方案29o是根据实施方案28至28c中任一项所述的用途,其中所述受试者是用所述抗体治疗的响应者,并被鉴定为在疾病活动方面具有统计意义上显著的改善,如通过极低疾病活动 (VLDA) 的实现所确定。

[0400] 实施方案30是根据实施方案28至29o中任一项所述的用途,其中所述改善体维持至少12周、24周、36周、48周、60周、72周或84周,或其间的任何时间。

[0401] 实施方案31是根据实施方案25至30中任一项所述的用途,其中所述抗IL-23抗体是古塞库单抗。

[0402] 实施方案32是根据实施方案25至31中任一项所述的用途,其中向所述受试者施用用于治疗银屑病关节炎的一种或多种附加药物。

[0403] 实施方案32a是根据实施方案32所述的用途,其中所述附加药物选自以下项组成的组:免疫抑制剂、非甾体抗炎药 (NSAID)、甲氨蝶呤 (MTX)、抗B细胞表面标记物抗体、抗CD20抗体、利妥昔单抗、TNF抑制剂、皮质类固醇和共刺激调节剂。

[0404] 实施例

[0405] 缩写词和首字母缩写词

[0406]	ACR	美国风湿病学会
[0407]	AMDF	期望函数的算术平均数
[0408]	AE	不良事件
[0409]	ALT	丙氨酸转氨酶
[0410]	ANOVA	方差分析
[0411]	ARC	预期事件审查委员会
[0412]	AST	天冬氨酸转氨酶
[0413]	BASDAI	巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数
[0414]	BCG	卡介苗
[0415]	BQL	低于测定的最低可量化样品浓度
[0416]	BSA	体表面积
[0417]	CASPAR	银屑病关节炎的分类标准
[0418]	CRF	病例报告表 (适用于该研究的纸质或电子结果)
[0419]	CRP	C反应蛋白质
[0420]	DAS28	疾病活动评分28
[0421]	DBL	数据库锁
[0422]	DLQI	皮肤病生活质量指数
[0423]	DMARD	改善疾病的抗风湿药物

[0424]	DMC	数据监测委员会
[0425]	DNA	脱氧核糖核酸
[0426]	ECG	心电图
[0427]	eC-SSRS	电子哥伦比亚自杀严重程度评定量表
[0428]	eDC	电子数据捕集
[0429]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0430]	EQ-5D	EuroQol五维度问卷
[0431]	FACIT	慢性病治疗的功能评估
[0432]	FAS	全分析集
[0433]	FSH	促卵泡激素
[0434]	GCP	良好的临床实践
[0435]	GRACE	GRAppa综合评分
[0436]	GRAppa	银屑病和银屑病关节炎研究和评估小组
[0437]	HAQ	健康评估问卷
[0438]	HAQ-DI	健康评估问卷的残疾指数
[0439]	HBV	乙型肝炎病毒
[0440]	HCP	医护专业人员
[0441]	HCQ	羟氯喹
[0442]	HCV	丙型肝炎病毒
[0443]	HIV	人免疫缺陷病毒
[0444]	ICF	知情同意书
[0445]	ICH	国际协调会议
[0446]	IEC	独立伦理委员会
[0447]	IGA	研究者整体评估
[0448]	IJA	独立关节评估员
[0449]	IL	白介素
[0450]	IRB	机构审查委员会
[0451]	IV	静脉内
[0452]	IWRS	交互式网络响应系统
[0453]	JAK	Janus激酶
[0454]	JSN	关节间隙狭窄
[0455]	LEF	来氟米特
[0456]	LEI	Leeds起止点炎指数
[0457]	mAb	单克隆抗体
[0458]	MCP	掌指
[0459]	mCPDAI	改良的综合银屑病疾病活动指数
[0460]	MCS	心智健康总评
[0461]	MDA	最小疾病活动
[0462]	MI	多重填补

[0463]	MRI	磁共振成像
[0464]	MTX	甲氨蝶呤
[0465]	NAb	中和抗体
[0466]	NSAID	非甾体抗炎药
[0467]	PASDAS	银屑病关节炎疾病活动评分
[0468]	PASI	银屑病面积和严重性指数
[0469]	PCS	躯体健康总评
[0470]	PD	药效动力学
[0471]	PFS	预填充式注射器
[0472]	PFS-U	具有UltraSafe PLUSTM被动针护套的预填充式注射器
[0473]	PGA	医师的整体评估
[0474]	PIP	近端指间
[0475]	PK	药代动力学
[0476]	PQC	产品质量投诉
[0477]	PRO	患者报告的结果 (适用于该研究的纸质或电子结果)
[0478]	PROMIS-29	患者报告的结果测量信息系统-29
[0479]	PsA	银屑病关节炎
[0480]	PsARC	银屑病关节炎响应标准
[0481]	q4w	每4周一次
[0482]	q8w	每8周一次
[0483]	RA	类风湿性关节炎
[0484]	RNA	核糖核酸
[0485]	SAE	严重不良事件
[0486]	SAP	统计分析计划
[0487]	SC	皮下
[0488]	SD	标准偏差
[0489]	SDC	最小可检测的变化
[0490]	SF-36	36项短期健康调查
[0491]	SSZ	柳氮磺吡啶
[0492]	SUSAR	可疑且非预期的严重不良反应
[0493]	TB	肺结核
[0494]	Th17	T辅助细胞17
[0495]	TNF α	肿瘤坏死因子 α
[0496]	UV	紫外线
[0497]	VAS	视觉模拟量表
[0498]	vdH-S	van der Heijde-Sharp (评分)
[0499]	WPAI	工作效率和活动障碍问卷
[0500]	<u>实施例1:评估皮下施用的古塞库单抗在患有活性银屑病关节炎的受试者中的功效和安全性的3期多中心随机双盲安慰剂对照研究 (CNT01959PSA3002)</u>	

[0501] (CNT01959PSA3002) 是一项古塞库单抗在患有活性PsA的受试者中的3期随机双盲安慰剂对照多中心3臂研究,所述受试者是生物初治型的并且对标准疗法(例如,非生物DMARD、阿普斯特、NSAID)具有不充分的响应。该研究包括长达6周的筛选期、大约2年(即100周)的盲法治疗期(包括从第0周至第24周的安慰剂对照期和从第24周至第100周的积极治疗期)以及在最后施用研究药剂之后12周的安全性随访期。该研究将招募大约684名受试者。允许但不要求稳定剂量的伴随NSAID、口服皮质类固醇和选定的非生物DMARD(限于MTX、SSZ、羟氯喹[HCQ]、LEF)。

[0502] 该3期研究的目的是确定古塞库单抗在减轻体征和症状、改善躯体功能、抑制结构损伤进展方面的临床功效,并评估古塞库单抗在治疗PsA方面的安全特性。

[0503] 方法

[0504] 研究设计

[0505] 研究设计的图解示意图示于图1中。在第0周,使用通过基线非生物DMARD使用(是、否)和随机化之前最近可用的CRP值($<2.0\text{mg/dL}$ 与 $\geq 2.0\text{mg/dL}$)进行分层的排列块随机化,将满足所有纳入和排除标准的大约684名受试者以1:1:1的比例随机分配至以下3个治疗组中的1个治疗组中:

[0506] • 组I (n=228):从第0周至第100周每4周(q4w)施用古塞库单抗100mg SC。

[0507] • 组II (n=228):在第0周和第4周然后q8w(第12周、第20周、第28周、第36周、第44周、第52周、第60周、第68周、第76周、第84周、第92周和第100周)施用古塞库单抗100mg SC,并在其他访视(第8周、第16周、第24周、第32周、第40周、第48周、第56周、第64周、第72周、第80周、第88周和第96周)注射安慰剂以维持盲目。

[0508] • 组III (n=228):从第0周至第20周施用安慰剂SC q4w,并在第24周交叉以从第24周至第100周接受古塞库单抗100mg SC q4w。

[0509] 在第16周,组I、II和III中在压痛和肿胀关节计数两者方面相对于基线改善 $<5\%$ 的所有受试者被认为满足早期脱离(EE)标准。这些受试者保持其第0周被随机化的给药方案,但允许开始或增加所允许的伴随药物中的一种的剂量直至方案中所指定的最大允许剂量,其中在第24周访视前完成滴定至药物的稳定剂量。

[0510] 功效评价包括关节评估(肿胀和压痛关节计数)、患者对疼痛的评估、患者对疾病活动(关节炎和银屑病)的整体评估、患者对疾病活动(关节炎)的整体评估、医师对疾病活动的整体评估、健康评估问卷-残疾指数(HAQ-DI)、CRP、患者对皮肤疾病活动的评估、银屑病的体表面积(BSA)、银屑病面积和严重性指数(PASI)、研究者对银屑病的整体评估(IGA)、皮肤病学生活质量指数(DLQI)、指趾炎评估、起止点炎评估、巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI;在患有原发性PsA亚型脊柱炎伴外周关节炎的受试者中)、成像评价(van der Heijde Sharp[vdH-S]评分)、美国风湿病学会(ACR)响应、最小疾病活动(MDA)和极低疾病活动(VLDA)、银屑病关节炎疾病活动评分(PASDAS)、银屑病和银屑病关节炎研究和评估小组(GRAPPA)综合评分(GRACE)指数、使用CRP的疾病活动指数评分28(DAS28)、改良的综合银屑病疾病活动指数(mCPDAI)、银屑病关节炎的疾病活动指数(DAPSA)、改良的银屑病关节炎响应者标准(PsARC)、36项短期健康调查(SF-36)、EuroQol五维度问卷(EQ 5D问卷)和慢性病治疗的功能评估(FACIT)疲劳。

[0511] 研究群体

[0512] 目标群体由患有活性PsA的成年男性或女性组成,这些男性或女性是生物初治型的并且对标准疗法(例如,非生物DMARD、阿普斯特和/或NSAID)具有不充分的响应。另外,需要CRP ≥ 0.6 mg/dL的生物初治型群体来丰富人群的放射学进展,并增加检测放射学终点治疗效果的能力。

[0513] 纳入标准

[0514] 为了符合该研究的资格,受试者在知情同意时必须至少年满18岁,在第一次施用研究药剂之前至少6个月被诊断患有PsA,并且在筛选时满足银屑病关节炎(CASPAR) 48的分类标准。受试者必须患有活性PsA,如在筛选和基线时压痛关节 ≥ 5 个且肿胀关节 ≥ 5 个并且在筛选时CRP ≥ 0.6 mg/dL所定义。受试者在第一次施用研究药剂之前必须具有对标准PsA疗法(包括非生物DMARD(≥ 3 个月)、阿普斯特(≥ 4 个月)和/或NSAID(≥ 4 周))响应不充分的书面证据或不耐受的证据。

[0515] 受试者必须患有PsA子集中的至少1种:远端指间(DIP)关节累及、无类风湿结节多关节性关节炎、残毁性关节炎、不对称性外周关节炎或脊柱炎伴外周关节炎。另外,受试者必须患有活性斑块型银屑病,具有至少1个直径 ≥ 2 cm的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史。

[0516] 在研究期间,允许受试者继续稳定剂量的非生物DMARD(限于MTX[≤ 25 mg/周]、SSZ[≤ 3 g/天]、HCQ[≤ 400 mg/天]或LEF[≤ 20 mg/天])、低剂量口服皮质类固醇($\leq$ 每天10mg泼尼松或等效物)或NSAID和其他止痛药治疗。如果受试者在基线处未使用这些药物,则必需在第一次施用研究药剂之前 ≥ 4 周(对于MTX、SSZ或HCQ)、 ≥ 12 周(LEF)或 ≥ 2 周(对于NSAID和其他止痛药或口服皮质类固醇)停用这些药物。另外,受试者必须满足筛选实验室测试结果以及TB史和测试结果的标准,同意使用足够的避孕措施,避免长时间暴露在阳光下,并在研究期间避免使用日光浴或其他紫外光源。

[0517] 剂量和施用

[0518] 通过SC注射施用所有研究药剂(古塞库单抗和安慰剂)。基于使用来自患有PsA的受试者的2期研究(CNT01959PSA2001)的数据的古塞库单抗临床功效、安全性、PK数据和暴露响应建模分析,选择2种剂量方案用于在古塞库单抗3期PsA计划中进行评估,并且随机分配合格的受试者以在第0周接收以下3种治疗中的1种:

[0519] • 古塞库单抗100mg q4w:从第0周至第100周施用古塞库单抗100mg SC q4w。

[0520] • 在第0周和第4周然后q8w(下文称为古塞库单抗100mg q8w组)施用古塞库单抗100mg:在第0周和第4周然后q8w(第12周、第20周、第28周、第36周、第44周、第52周、第60周、第68周、第76周、第84周、第92周和第100周)施用古塞库单抗100mg SC,并在其他访视(第8周、第16周、第24周、第32周、第40周、第48周、第56周、第64周、第72周、第80周、第88周和第96周)注射安慰剂以维持盲目。

[0521] • 安慰剂:从第0周至第20周施用安慰剂SC q4w,并在第24周交叉以从第24周至第100周接受古塞库单抗100mg SC q4w。

[0522] 在第0周和第4周然后每8周施用古塞库单抗100mg剂量方案的基本原理

[0523] • 该剂量方案在2期PsA研究(CNT01959PSA2001)和3项全球银屑病3期研究中进行评估。在CNT01959PSA2001研究中,在患有活性PsA和银屑病的体表面积(BSA) $\geq 3\%$ 的患者中,观察到该剂量方案在PsA的所有重要领域(包括关节体征和症状、躯体功能、银屑病、起

止点炎、指趾炎和生活质量)中都具有强大的功效和临床上有意义的改善。另外,在3期银屑病病研究中,也观察到该剂量方案对中度至重度银屑病患者的斑块型银屑病具有显著的有益效果。

[0524] • 在第4周包括额外的剂量,以确保古塞库单抗谷水平不会降至稳态水平下获得的那些水平以下。该额外的第4周剂量在前12周产生比稳态下稍高的C_{max}和C_谷(分别为~21%和~18%),并且可使得响应更快开始。然而,预期该给药方案不会在第24周产生显著高于在维持期间(即,从第24周开始)通过q8w给药所实现的功效水平。

[0525] • 该给药方案的安全性已在大型银屑病病发展计划中确立。此外,PsA和RA患者的2期研究中的安全特性与银屑病病计划中所见的安全特性一致。

[0526] 每4周施用古塞库单抗100mg计量方案的基本原理

[0527] • 包括100mg q4w的剂量方案,以确定更频繁给药是否可在PsA中实现更高的功效,包括抑制结构损伤。

[0528] • 基于来自CNT01959PSA2001的数据的建模分析表明,更高或更频繁的剂量方案可在PsA中实现更好的功效。

[0529] • 基于3期银屑病病计划中的暴露安全性分析,预期用100mg q4w剂量方案治疗会产生可接受的安全性。

[0530] • 古塞库单抗已被证明在多个患者群体中具有可接受的安全特性,包括用在2期类风湿性关节炎研究(200mg q8w)中研究的较高剂量方案。

[0531] 总体而言,预期选择用于该研究的2种剂量方案的古塞库单抗(100mg q4w和100mg q8w)可提供对古塞库单抗在PsA的最佳有益效果/风险特征的充分评估。

[0532] 研究药剂由护理人员(HCP)在第0周和第4周现场施用。从第8周开始,由研究者和受试者自行决定,经过适当和记录在案的培训后,受试者可以选择在HCP的监督下在研究地点自行施用研究药剂,或继续由HCP注射研究药剂。

[0533] 到第24周,现场施用研究药剂将从研究药剂施用的预定日期开始±4天发生。研究药剂施用间隔至少14天。

[0534] 功效评价

[0535] 主要终点

[0536] 主要终点是在第24周时实现ACR 20响应的受试者的比例。

[0537] 重要次要终点

[0538] 1. 在第24周HAQ-DI评分相对于基线的变化。

[0539] 2. 在第24周实现ACR 50响应的受试者的比例。

[0540] 3. 基线处具有≥3%的BSA银屑病累及和≥2(中度)的IGA评分的受试者中在第24周具有IGA的银屑病响应(即0(清除)或1(最小)的IGA银屑病评分和相对于基线≥2级的降低)的受试者的比例。

[0541] 4. 在第16周实现ACR 20响应的受试者的比例。

[0542] 5. 在第24周改良的vdH-S评分相对于基线的变化。

[0543] 6. 基线处患有起止点炎的受试者中在第24周出现起止点炎消退的受试者的比例。

[0544] 7. 基线处患有指趾炎的受试者中在第24周出现指趾炎消退的受试者的比例。

[0545] 8. 基线处患有起止点炎的受试者中在第24周起止点炎评分(基于LEI)相对于基线

的变化。

[0546] 9. 基线处患有指趾炎的受试者中在第24周指趾炎评分相对于基线的变化。

[0547] 10. 在第24周SF-36 PCS相对于基线的变化。

[0548] 11. 在第24周DAS28 (CRP) 相对于基线的变化。

[0549] 12. 在第24周SF-36 MCS相对于基线的变化。

[0550] 13. 在第16周实现ACR 50响应的受试者的比例。

[0551] 14. 在第24周实现ACR 70响应的受试者的比例。

[0552] 其他次要终点

[0553] 与减轻体征和症状以及躯体功能相关的终点

[0554] 1. 到第24周通过随时间访视得到的实现ACR 20、ACR 50和ACR70响应的受试者的比例。

[0555] 2. 到第24周通过随时间访视得到的ACR分量相对于基线的变化百分比。

[0556] 3. 到第24周通过随时间访视得到的HAQ-DI评分相对于基线的变化。

[0557] 4. 基线处具有 ≥ 0.35 的HAQ-DI评分的那些受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现HAQ-DI评分的临床上有意义的改善 (相对于基线 ≥ 0.35 的改善) 的受试者的比例。

[0558] 5. 到第24周通过随时间访视得到的实现DAS28 (CRP) 响应的受试者的比例。

[0559] 6. 到第24周通过随时间访视得到的实现DAS28 (CRP) 缓解的受试者的比例。

[0560] 7. 到第24周通过随时间访视得到的DAS28 (CRP) 相对于基线的变化。

[0561] 8. 到第24周通过随时间访视得到的实现基于改良的PsARC的响应的受试者的比例。

[0562] 9. 基线处患有起止点炎的受试者中到第24周通过随时间访视得到的出现起止点炎消退的受试者的比例。

[0563] 10. 基线处患有指趾炎的受试者中到第24周通过随时间访视得到的出现指趾炎消退的受试者的比例。

[0564] 11. 基线处患有起止点炎的受试者中到第24周通过随时间访视得到的起止点炎评分 (基于LEI) 相对于基线的变化。

[0565] 12. 基线处患有指趾炎的受试者中到第24周通过随时间访视得到的指趾炎评分相对于基线的变化。

[0566] 13. 到第24周通过随时间访视得到的PASDAS相对于基线的变化。

[0567] 14. 到第24周通过随时间访视得到的GRACE指数相对于基线的变化。

[0568] 15. 到第24周通过随时间访视得到的WPAI评分相对于基线的变化。

[0569] 16. 到第24周通过随时间访视得到的mCPDAI评分相对于基线的变化。

[0570] 17. 到第24周通过随时间访视得到的DAPSA评分相对于基线的变化。

[0571] 18. 到第24周通过随时间访视得到的实现MDA的受试者的比例。

[0572] 19. 患有脊柱炎和外周关节累及作为其PsA的主要关节炎表现的受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现BASDAI评分相对于基线改善 $\geq 20\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 70\%$ 和 $\geq 90\%$ 的受试者的比例。

[0573] 与皮肤疾病相关的终点

[0574] 1. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24

周通过随时间访视得到的实现PASI评分相对于基线改善 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 $\geq 100\%$ 的受试者的比例。

[0575] 2. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的具有0 (清除) 的IGA评分的受试者的比例。

[0576] 3. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的PASI评分相对于基线的变化。

[0577] 4. 具有 >1 的基线DLQI评分并且在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现0或1的DLQI评分的受试者的比例。

[0578] 5. 具有 ≥ 5 的基线DLQI评分并且在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现DLQI评分相对于基线改善 ≥ 5 分的受试者的比例。

[0579] 6. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的DLQI评分相对于基线的变化。

[0580] 7. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现PASI 75和ACR20响应的受试者的比例。

[0581] 8. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现PASI 75和改良的PsARC响应的受试者的比例。

[0582] 与关节结构损伤相关的终点

[0583] 1. 在第24周改良的vdH-S评分相对于基线的变化。

[0584] 2. 在第24周改良的vdH-S侵蚀评分相对于基线的变化。

[0585] 3. 在第24周改良的vdH-S JSN评分相对于基线的变化。

[0586] 4. 在第24周根据损伤的区域和类型 (即, 手侵蚀、手JSN、脚侵蚀、脚JSN分项评分) 得到的改良的vdH-S评分相对于基线的变化。

[0587] 5. 在第24周改良的vdH-S评分相对于基线的变化 ≤ 0 的受试者的比例和相对于基线的变化 ≤ 0.5 的受试者的比例。

[0588] 6. 在第24周改良的vdH-S侵蚀评分相对于基线的变化 ≤ 0 的受试者的比例和相对于基线的变化 ≤ 0.5 的受试者的比例。

[0589] 7. 在第24周改良的vdH-S JSN评分相对于基线的变化 ≤ 0 的受试者的比例和相对于基线的变化 ≤ 0.5 的受试者的比例。

[0590] 8. 在第24周相对于基线具有放射学进展 (基于SDC) 的受试者的比例。

[0591] 9. 在第24周相对于基线具有放射学关节侵蚀进展 (基于SDC) 的受试者的比例。

[0592] 10. 在第24周相对于基线具有放射学JSN进展 (基于SDC) 的受试者的比例。

[0593] 11. 在第24周具有铅笔帽或明显骨质溶解畸形的受试者的比例。

[0594] 与健康相关的生活质量相关的终点

[0595] 1. 到第24周通过随时间访视得到的SF-36的PCS评分相对于基线的变化。

[0596] 2. 到第24周通过随时间访视得到的SF-36的MCS评分相对于基线的变化。

[0597] 3. 到第24周通过随时间访视得到的SF-36的领域量表评分相对于基线的变化。

[0598] 4. 到第24周通过随时间访视得到的实现SF-36 MCS评分相对于基线改善 ≥ 5 分的

受试者的比例。

[0599] 5.到第24周通过随时间访视得到的实现SF 36 PCS评分相对于基线改善≥5分的受试者的比例。

[0600] 6.到第24周通过随时间访视得到的FACIT疲劳相对于基线的变化。

[0601] 7.到第24周通过随时间访视得到的实现FACIT疲劳评分改善相对于基线改善≥4分的受试者的比例。

[0602] 8.到第24周通过随时间访视得到的EQ-5D VAS和EQ-5D指数评分相对于基线的变化。

[0603] ACR核心测量组的PsA的基线疾病特征

[0604] 来自ACR核心结果测量组的PsA的基线临床特征指示患有中度至重度活动的PsA受试者,并且在治疗组之间是可比较的;然而,与古塞库单抗100mg q4w组(1.160mg/dL)和安慰剂组(1.155mg/dL)相比,古塞库单抗100mg q8w组的中值CRP略高(1.310mg/dL)(表1)。

表 1: 基线处 ACR 分量的 PsA 疾病特征汇总; 全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3002)

[0605]		安慰剂	古塞库单抗		组合	总计
			100mg q8w	100mg q4w		
	分析集: 全分析集 1	246	248	245	493	739
	肿胀关节的数量 (0-66)					
	N	246	248	245	493	739

表 1: 基线处 ACR 分量的 PsA 疾病特征汇总; 全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗			总计
		100mg q8w	100mg q4w	组合	
平均值 (SD)	12.3 (6.86)	11.7 (6.82)	12.9 (7.83)	12.3 (7.36)	12.3 (7.19)
中值	10.0	9.5	11.0	10.0	10.0
范围	(5; 55)	(5; 46)	(5; 56)	(5; 56)	(5; 56)
IQ 范围	(8.0; 15.0)	(7.0; 14.0)	(7.0; 16.0)	(7.0; 15.0)	(7.0; 15.0)
压痛关节的数量 (0-68)					
N	246	248	245	493	739
平均值 (SD)	21.6 (13.06)	19.8 (11.86)	22.4 (13.54)	21.1 (12.78)	21.3 (12.87)
中值	18.0	16.0	19.0	18.0	18.0
范围	(5; 68)	(5; 64)	(5; 66)	(5; 66)	(5; 68)
IQ 范围	(12.0; 27.0)	(11.0; 25.0)	(12.0; 28.0)	(12.0; 27.0)	(12.0; 27.0)
患者对疼痛的评估 (VAS; 0-10cm)					
N	246	248	245	493	739
平均值 (SD)	6.28 (1.773)	6.31 (1.958)	6.15 (1.987)	6.23 (1.972)	6.25 (1.907)
中值	6.50	6.45	6.50	6.50	6.50
范围	(0.8; 10.0)	(1.0; 10.0)	(0.5; 10.0)	(0.5; 10.0)	(0.5; 10.0)
IQ 范围	(5.00; 7.50)	(4.90; 7.90)	(4.90; 7.50)	(4.90; 7.70)	(4.90; 7.60)
患者对疾病活动的整体评估 (关节炎, VAS; 0-10cm)					
N	246	248	245	493	739
平均值 (SD)	6.51 (1.790)	6.53 (1.932)	6.39 (1.943)	6.46 (1.937)	6.48 (1.888)
中值	6.65	6.60	6.70	6.60	6.60
范围	(1.3; 10.0)	(0.9; 10.0)	(0.3; 10.0)	(0.3; 10.0)	(0.3; 10.0)
IQ 范围	(5.30; 7.80)	(5.15; 8.10)	(5.20; 7.90)	(5.20; 7.90)	(5.20; 7.90)

[0606]

表 1: 基线处 ACR 分量的 PsA 疾病特征汇总; 全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗		组合	总计
		100mg q8w	100mg q4w		
医师对疾病活动的整体评估 (VAS; 0-10cm)					
N	246	248	245	493	739
平均值 (SD)	6.65 (1.490)	6.56 (1.606)	6.62 (1.538)	6.59 (1.571)	6.61 (1.544)
中值	6.70	6.70	6.80	6.70	6.70
范围	(2.8; 9.8)	(1.5; 10.0)	(1.8; 9.8)	(1.5; 10.0)	(1.5; 10.0)
IQ 范围	(5.70; 7.80)	(5.45; 7.80)	(5.70; 7.60)	(5.50; 7.70)	(5.50; 7.70)
HAQ 残疾指数 (0-3)					
N	245	248	245	493	738
平均值 (SD)	1.2949 (0.55755)	1.2848 (0.62676)	1.2490 (0.56732)	1.2670 (0.59762)	1.2763 (0.58439)
中值	1.3750	1.2500	1.2500	1.2500	1.2500
范围	(0.000; 2.750)	(0.000; 2.750)	(0.000; 2.750)	(0.000; 2.750)	(0.000; 2.750)
IQ 范围	(0.8750 ; 1.6250)	(0.8750 ; 1.7500)	(0.8750 ; 1.7500)	(0.8750 ; 1.7500)	(0.8750; 1.7500)
CRP (mg/dL)					
N	246	248	245	493	739
平均值 (SD)	2.116 (2.6652)	2.036 (2.3528)	1.807 (2.2247)	1.922 (2.2906)	1.986 (2.4217)
中值	1.155	1.310	1.160	1.210	1.200
范围	(0.01; 19.30)	(0.03; 18.80)	(0.01; 19.00)	(0.01; 19.00)	(0.01; 19.30)
IQ 范围	(0.514; 2.590)	(0.688; 2.530)	(0.591; 2.270)	(0.649; 2.410)	(0.600; 2.510)

关键词: IQ=四分位距

[0608] 结果

[0609] 药代动力学、免疫原性、药效动力学和药物基因组学结果

[0610] PK评价中包括总共492名受试者,这些受试者接受至少1次剂量的古塞库单抗,并且在施用古塞库单抗后收集至少1个有效样本。PK评价将仅接受安慰剂的受试者排除在外。

[0611] 图2中以图形方式示出了到第24周通过访视得到的古塞库单抗治疗组的血清古塞库单抗谷浓度的中值和IQ范围。在SC施用古塞库单抗后,古塞库单抗100mg q8w组的血清古塞库单抗谷浓度通常在第20周达到稳态,而古塞库单抗100mg q4w组在第12周达到稳态(图2)。在古塞库单抗100mg q8w组中,中值稳态血清古塞库单抗谷浓度在第20周为1.05µg/mL。

在古塞库单抗100mg q4w组中,中值稳态血清古塞库单抗谷浓度在第12周为3.35 μ g/mL,并且到第24周保持不变(3.98 μ g/mL)。与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的稳态血清古塞库单抗谷浓度高大约3至4倍(图2)。

[0612] 在古塞库单抗100mg q8w组中,满足或不满足EE标准的受试者在第20周的中值稳态古塞库单抗谷浓度分别为0.58和1.06 μ g/mL。在古塞库单抗100mg q4w组中,满足或不满足EE标准的受试者在第12周的中值稳态古塞库单抗谷浓度为2.86和3.43 μ g/mL。满足EE标准的受试者的中值稳态古塞库单抗谷浓度似乎较低。然而,应当指出的是,对于每个治疗组,满足EE标准的受试者的数量较低($n \leq 13$)。

[0613] 抗古塞库单抗的抗体的发生率

[0614] 抗古塞库单抗的抗体评价中包括总共490名受试者,这些受试者接受至少1次剂量的古塞库单抗,并且具有用于检测抗古塞库单抗的抗体的适当样本。

[0615] 在患有PsA的受试者中,到第24周抗古塞库单抗的抗体的总发生率较低(2.0%, 10/490)(表2)。在古塞库单抗100mg q8w组中,到第24周抗古塞库单抗的抗体的发生率为2.0%(5/247)。在古塞库单抗100mg q4w组中,到第24周抗古塞库单抗的抗体的发生率为2.1%(5/243)。在100mg q4w组中,观察到的抗古塞库单抗的抗体的最高滴度为1:640。

[0616] 基线处使用或不使用MTX的抗古塞库单抗的抗体的发生率分别为1.4%(4/284)和2.9%(6/206)。基线处使用或未使用DMARD的抗古塞库单抗的抗体的发生率分别为1.8%(6/337)和2.6%(4/153)。总体而言,与未同时使用MTX或DMARD的受试者相比,在同时使用MTX或DMARD的受试者中,到第24周抗古塞库单抗的抗体的发生率似乎较低。然而,应当指出的是,无论是否同时使用MTX或DMARD,抗古塞库单抗的抗体呈阳性的受试者的数量较少,并且抗古塞库单抗的抗体的发生率较低。

表 2: 到第 24 周抗古塞库单抗抗体状态汇总; 免疫原性分析集 (研究 CNTO1959PSA3002)

	古塞库单抗		
	100mg q8w	100mg q4w	组合
分析集: 免疫原性分析集	247	243	490
具有适当样本的受试者 ^a	247	243	490
对抗古塞库单抗抗体呈阳性的受试者 ^{b, c}	5 (2.0%)	5 (2.1%)	10 (2.0%)
峰值滴度			
1:10	3	1	4
1:40	1	0	1
[0617] 1:160	1	1	2
1:640	0	3	3
对抗古塞库单抗抗体呈阴性的受试者 ^{b, d}	242 (98.0%)	238 (97.9%)	480 (98.0%)

^a 具有适当样本的受试者具有在其第一次施用古塞库单抗之后获得的 1 个或多个可评价样本。

^b 分母是具有适当样本的受试者。

^c 包括在基线后到第 24 周的任何时间具有至少 1 个阳性样本的所有受试者。

^d 包括在到第 24 周的所有时间具有阴性样本的所有受试者, 并且排除在到第 24 周的任何时间呈阳性的受试者。

[0618] 抗古塞库单抗的抗体和药代动力学

[0619] 用古塞库单抗治疗的受试者的血清古塞库单抗浓度按治疗组和到第24周抗古塞库单抗的抗体状态进行汇总。图3中以图形方式示出了按到第24周抗古塞库单抗的抗体状态得到的到第24周血清古塞库单抗浓度的中值和IQ范围。还列出了抗古塞库单抗的抗体呈阳性的受试者到第24周的各个血清古塞库单抗浓度。

[0620] 在古塞库单抗100mg q8w组中,与抗古塞库单抗的抗体状态呈阴性的受试者相比,抗古塞库单抗的抗体状态呈阳性的受试者的中值血清古塞库单抗浓度似乎较低(图3)。然而,应当指出的是,抗古塞库单抗的抗体呈阳性的受试者的数量极少($n=10$),这限制了免疫原性对古塞库单抗PK的影响的明确结论。

[0621] 功效结果

[0622] 主要功效终点分析

[0623] 第24周的ACR 20响应

[0624] 基于全球(除美国外)和美国特定多重性测试程序,与安慰剂组中的受试者(32.9%)相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者(分别为63.7%和64.1%)在第24周实现了ACR 20响应(两者全球和美国特定调整后的 $p<0.001$)(表3)。

表 3: 基于综合估计在第 24 周(主要分析)实现 ACR 20 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245
在第 24 周可评价 ACR 20 响应的受试者 ^a	245	246	245
[0625] 具有 ACR 20 响应的受试者 ^{b, h}	81 (33.1%)	159 (64.6%)	156 (63.7%)
所有受试者(包括具有填补数据的那些)	246	248	245
具有 ACR 20 响应的受试者 ^{b, c, h}	81 (32.9%)	159 (64.1%)	156 (63.7%)
%差异 (95% CI) ^d		31.2 (22.9, 39.5)	30.8 (22.4, 39.1)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

表 3: 基于综合估计在第 24 周（主要分析）实现 ACR 20 响应的受试者的数量；全分析集 1（研究 CNT01959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
a	受试者具有观察到的 ACR 20 响应状态或满足治疗失败（TF）标准。		
b	定义为在第 24 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。		
c	数据遗失的受试者被假定为非响应者。		
d	置信区间基于 Wald 统计量。		
e	p 值（标称）基于 CMH 测试，通过在随机化之前基线使用非生物 DMARD（是、否）和 CRP 进行分层（<2.0mg/dL 与 ≥2.0mg/dL）。 ^h ACR 20 响应被定义为在压痛关节计数（68 个关节）和肿胀关节计数（66 个关节）两者中相对于基线改善 ≥20%，以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 ≥20%：患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。		

[0627] 重要次要终点分析

[0628] 在第 24 周 HAQ-DI 评分相对于基线的变化

[0629] 在第 24 周，基于综合估计，与安慰剂组相比，在古塞库单抗 100mg q4w 和古塞库单抗 100mg q8w 组中均观察到 HAQ-DI 评分相对于基线具有显著更大的降低（两者全球和美国特定调整后的 $p < 0.001$ ；表 4）。

表 4: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 HAQ-DI 评分相对于基线的变化汇总；全分析集 1（研究 CNT01959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集：全分析集 1	246	248	245
HAQ-DI 相对于基线的变化 ^{a, h}			
可评价的受试者 ^b			
N	244	246	245
平均值（SD）	-0.1527（0.51258）	-0.3892（0.53778）	-0.4097（0.50084）
中值	-0.1250	-0.2500	-0.3750
范围	（-2.250； 1.375）	（-2.250； 1.125）	（-2.000； 1.000）
IQ 范围	（-0.3750； 0.1250）	（-0.6250； 0.0000）	（-0.7500； 0.0000）
所有受试者（包括具有填补数据的那些） ^{a, c, h}			
N	246	248	245

表 4: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 HAQ-DI 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

平均值 (SE) ^d	古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
基于模型的平均变化估计 ^{a, c, h}			
LS 平均值 (95% CI) ^e	-0.1300 (-0.1912, -0.0687)	-0.3672 (-0.4282, -0.3062)	-0.4004 (-0.4617, -0.3390)
LS 平均差异 (95% CI)		-0.2372 (-0.3210, -0.1534)	-0.2704 (-0.3544, -0.1864)
p 值 ^f		< 0.001	< 0.001

[0631]

^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。

^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在访视之前满足 TF 标准。

^c 遗失数据被假定为随机缺失 (MAR), 并且使用多重填补 (MI) 进行填补。

^d 给出对所有 MI 数据集取的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。

^e 每个 MI 数据集的 LS 平均值基于第 24 周相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。

^f p 值 (标称) 基于组合 LS 平均值的近似正态分布。^h HAQ 评分是计算的类别评分 (穿衣、起床、进食、行走、卫生、抓握和日常生活) 的平均值。评分越低表明功能越好。

[0632] 第24周的银屑病IGA响应

[0633] 基于综合估计, 在具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的543名(73.5%)受试者中, 与安慰剂组相比, 古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组两者中显著更大比例的受试者在第24周实现0 (清除) 或1 (最小) 的银屑病IGA响应和IGA银屑病评分相对于基线 ≥ 2 级的降低 (两者全球和美国特定调整后的 $p < 0.001$; 表5)。

表 5: 基于综合估计在第 24 周实现 0 (清除) 或 1 (最小) 的研究者整体评估 (IGA) 评分和相对于基线 ≥ 2 级的降低的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	古塞库单抗
--	-------

	<u>安慰剂</u>	<u>100mg q8w</u>	<u>100mg q4w</u>
分析集：基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积（BSA）银屑病累及和 ≥ 2 （中度）的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1	183	176	184
在第 24 周可评价 IGA 响应的受试者 ^a	182	175	183
具有 IGA 响应的受试者 ^{b, h}	35 (19.2%)	124 (70.9%)	126 (68.9%)
所有受试者（包括具有填补数据的那些）	183	176	184
具有 IGA 响应的受试者 ^{b, c, h}	35 (19.1%)	124 (70.5%)	126 (68.5%)
%差异 (95% CI) ^d		50.9 (42.2, 59.7)	49.8 (41.2, 58.4)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 IGA 响应状态或满足治疗失败（TF）标准。

^b 定义为在第 24 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e p 值（标称）基于 CMH 测试，通过在随机化之前基线使用非生物 DMARD（是、否）和 CRP 进行分层（ $< 2.0\text{mg/dL}$ 与 $\geq 2.0\text{mg/dL}$ ）。

^h IGA 记录了研究者对患者银屑病的评估，并各自使用 5 分制对皮损的硬结、红斑和鳞屑进行分级：0（无迹象）、1（极少）、2（轻度）、3（中度）和 4（重度）。银屑病的 IGA 评分基于硬结、红斑和鳞屑评分的平均值。IGA 响应被定义为 IGA 评分为 0（清除）或 1（最小）并且相对于基线降低 ≥ 2 级。

[0636] 在第24周改良的总vdH-S评分相对于基线的变化

[0637] 在第24周，基于治疗策略估计，与安慰剂组相比，在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中均观察到改良的vdH-S评分相对于基线在数值上具有更小（更少进展）的变化（表6）。

[0638] 表 6: 使用 MI 和 ANCOVA 模型（阅读活动 1）基于治疗策略估计在第 24 周改良的总 vdH-S 评分相对于基线的变化汇总；结构损坏的全分析集 1（研究 CNT01959PSA3002）

	<u>安慰剂</u>	<u>古塞库单抗</u> <u>100mg q8w</u>	<u>100mg q4w</u>
--	------------	----------------------------------	------------------

表 6: 使用 MI 和 ANCOVA 模型 (阅读活动 1) 基于治疗策略估计在第 24 周改良的总 vdH-S 评分相对于基线的变化汇总; 结构损坏的全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3002)

	<u>安慰剂</u>	<u>古塞库单抗</u>	
		<u>100mg q8w</u>	<u>100mg q4w</u>
分析集: 结构损坏的全分析集 1	246	248	245
改良的 vdH-S 评分相对于基线的变化 ^{a, h}			
可评价的受试者 ^b			
N	245	247	240
平均值 (SD)	0.90 (3.142)	0.45 (2.376)	0.25 (2.521)
中值	0.00	0.00	0.00
范围	(-4.5; 28.5)	(-8.5; 17.5)	(-17.5; 13.5)
IQ 范围	(0.00; 1.00)	(-0.50; 1.00)	(-0.50; 0.50)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些) ^{a, c, h}			
N	246	248	245
平均值 (SE) ^d	0.90 (0.201)	0.46 (0.151)	0.28 (0.163)
基于模型的平均变化估计 ^{a, b, h}			
LS 平均值 (95% CI) ^e	0.95 (0.61, 1.29)	0.52 (0.18, 0.86)	0.29 (-0.05, 0.63)
LS 平均差异 (95% CI)		-0.43 (-0.90, 0.03)	-0.66 (-1.13, -0.19)
p 值 ^f		0.068	0.006

表 6: 使用 MI 和 ANCOVA 模型 (阅读活动 1) 基于治疗策略估计在第 24 周改良的总 vdH-S 评分相对于基线的变化汇总; 结构损坏的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
^a 定义为无论是否满足治疗失败 (TF) 标准, 使用观察到的数据相对于基线的变化。			
^b 受试者具有观察到的相对于基线的变化。			
^c 遗失数据被假定为随机缺失 (MAR), 并且使用多重填补 (MI) 进行填补。			
^d 给出对所有 MI 数据集取的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。			
^e 每个 MI 数据集的 LS 平均值基于第 24 周相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。			
^f p 值 (标称) 基于组合 LS 平均值的近似正态分布。 ^h 改良的 vdH-S 评分是侵蚀评分 (手、脚) 和关节间隙狭窄 (JSN) 评分 (手、脚) 的总和。关节侵蚀评分是两只手的 40 个关节和 2 只脚的 12 个关节的总侵蚀严重成都, 最大侵蚀评分为 320。从 0-5 对每个关节进行评分, 其中 0 指示无侵蚀, 并且 5 指示骨骼完全塌陷。JSN 评分是与上述相同的 52 个关节的总 JSN 评分。从 0-4 对每个关节进行评分, 其中 0 指示无 JSN, 并且 4 指示不存在关节间隙, 最大 JSN 评分为 208。最大改良的 vdH-S 评分为 528。			

[0641] 在第 24 周 SF-36 PCS 相对于基线的变化

[0642] 在第 24 周, 基于综合估计, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗 100mg q4w 和古塞库单抗 100mg q8w 组中均观察到 SF-36 PCS 评分相对于基线在数值上具有更大的改善 (表 7)。

表 7: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 SF-36 PCS 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245
[0643] SF-36 PCS 评分相对于基线的变化 ^{a, h}			
可评价的受试者 ^b			
N	244	246	245
平均值 (SD)	3.639 (6.8590)	7.525 (8.0557)	6.935 (6.9780)
中值	3.590	7.085	6.210

表 7: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 SF-36 PCS 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
范围	(-17.33; 29.22)	(-11.63; 33.13)	(-9.23; 27.39)
IQ 范围	(-0.240; 7.765)	(1.310; 12.080)	(1.450; 11.350)
所有受试者 (包括具有填补数 据的那些) ^{a, c, h}			
N	246	248	245
平均值 (SE) ^d	3.630 (0.4374)	7.511 (0.5108)	6.935 (0.4458)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c, h}			
LS 平均值 (95% CI) ^e	3.42 (2.53, 4.32)	7.39 (6.50, 8.29)	7.04 (6.14, 7.94)
LS 平均差异 (95% CI)		3.97 (2.74, 5.20)	3.62 (2.39, 4.85)
p 值 ^f		< 0.001	< 0.001

^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。

^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在访视之前满足 TF 标准。

^c 遗失数据被假定为随机缺失 (MAR), 并且使用多重填补 (MI) 进行填补。

^d 给出对所有 MI 数据集取的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。

^e 每个 MI 数据集的 LS 平均值基于第 24 周相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。

^f p 值 (标称) 基于组合 LS 平均值的近似正态分布。^h 躯体健康总评 (PCS) 和心智健康总评 (MCS) 评分基于 SF-36 健康相关生活质量工具的 8 个量表计算, 共有 36 个问题。评分越高表明健康状态越好。

[0645] 在第 24 周 SF-36 MCS 相对于基线的变化

[0646] 在第 24 周, 基于综合估计, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗 100mg q4w 和古塞库单抗 100mg q8w 组中均观察到 SF-36 MCS 评分相对于基线在数值上具有更大的改善 (表 8)。

表 8: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 SF-36 MCS 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1		246	248	245
SF-36 MCS 评分相对于基线的变化 ^{a, h}				
可评价的受试者 ^b				
N		244	246	245
平均值 (SD)		2.132 (9.5188)	4.128 (9.7835)	3.793 (8.9873)
中值		0.210	2.630	2.100
范围		(-36.92; 37.06)	(-30.75; 34.78)	(-23.21; 39.88)
IQ 范围		(-3.310; 7.925)	(-1.450; 9.920)	(-0.910; 8.070)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些) ^{a, c, h}				
N		246	248	245
[0647] 平均值 (SE) ^d		2.198 (0.6097)	4.116 (0.6210)	3.793 (0.5742)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c, h}				
LS 平均值 (95% CI) ^e		2.14 (1.07, 3.21)	4.17 (3.10, 5.23)	4.22 (3.14, 5.29)
LS 平均差异 (95% CI)			2.02 (0.56, 3.49)	2.07 (0.60, 3.54)
p 值 ^f			0.007	0.006
^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。 ^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在访视之前满足 TF 标准。 ^c 遗失数据被假定为随机缺失 (MAR), 并且使用多重填补 (MI) 进行填补。 ^d 给出对所有 MI 数据集取的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。 ^e 每个 MI 数据集的 LS 平均值基于第 24 周相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。 ^f p 值 (标称) 基于组合 LS 平均值的近似正态分布。 ^h 躯体健康总评 (PCS) 和心智健康总评 (MCS) 评分基于 SF-36 健康相关生活质量工具的 8 个量表计算, 共有 36 个问题。评分越高表明健康状态越好。				

[0648] 第24周起止点炎的消退

[0649] 在基线处患有起止点炎的506名(68.5%)受试者中,与安慰剂组(30.3%)相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组两者中在数值上更大比例(分别为43.5%和53.8%)的受试者在第24周实现起止点炎消退(分别为标称 $p=0.017$ 和 $p<0.001$;表9)。仅基于CNT01959PSA3001数据,基于LEI在基线处患有起止点炎的222名(58.3%)受试者中,与安

慰剂组 (27.3%) 相比, 古塞库单抗100mg q4w组 (47.9%) 和古塞库单抗100mg q8w组 (40.3%) 中在数值上更大比例的受试者在第24周实现起止点炎消退 (分别为标称 $p=0.013$ 和 $p=0.094$; 表9)。对于这两项研究, 与安慰剂组相比, 两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大, 并允许针对该终点对两个剂量进行汇总分析。

表 9: 基于综合估计在第 24 周出现起止点炎消退 (基于 LEI) 的受试者的数量; 在基线处患有起止点炎 (基于 LEI) 的受试者中的全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3001 和 CNTO1959PSA3002)

	CNTO1959PSA3001			CNTO1959PSA3002		
	安慰剂	古塞库单抗		安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处 患有起止点炎 (基于 LEI) 的 受试者中的全分 析集 1	77	72	73	178	158	170
在第 24 周可评 价起止点炎消退 的受试者 ^a	77	72	73	178	158	170
起止点炎消退的 受试者	21 (27.3%)	29 (40.3%)	35 (47.9%)	54 (30.3%)	85 (53.8%)	74 (43.5%)
响应率的 95% CI ^b	(16.7% , 37.9%)	(28.3% , 52.3%)	(35.8% , 60.1%)	(23.3% , 37.4%)	(45.7% , 61.9%)	(35.8% , 51.3%)
响应率的差异 (95% CI) ^b		13.0 (- 1.6, 27.5)	19.8 (4.9, 34.6)		23.3 (13.1, 33.5)	12.3 (2.6, 22.1)

[0650]

表 9: 基于综合估计在第 24 周出现起止点炎消退（基于 LEI）的受试者的数量；在基线处患有起止点炎（基于 LEI）的受试者中的全分析集 1（研究 CNT01959PSA3001 和 CNT01959PSA3002）

	CNT01959PSA3001		CNT01959PSA3002			
	古塞库单抗		古塞库单抗			
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
p 值 ^c		0.094	0.013		< 0.001	0.017

[0651]

	组合的 2 项研究		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：基线处患有起止点炎（基于 LEI）的受试者中的全分析集 1	255	230	243
在第 24 周可评价起止点炎消退的受试者 ^a	255	230	243
起止点炎消退的受试者	75 (29.4%)	114 (49.6%)	109 (44.9%)
响应率的 95% CI ^b	(23.6% , 35.2%)	(42.9% , 56.2%)	(38.4% , 51.3%)
响应率的差异 (95% CI) ^b		20.1 (11.8, 28.5)	14.6 (6.4, 22.7)
p 值 ^c		< 0.001	< 0.001

[0652] 第24周指趾炎的消退

[0653] 仅基于CNT01959PSA3002数据，在基线处患有指趾炎的331名(44.8%)受试者中，与安慰剂组(38.4%)相比，古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例(分别为63.6%和56.8%)的受试者第24周实现指趾炎消退(分别为标称 $p < 0.001$ 和 $p = 0.007$ ；表10和表11)。仅基于CNT01959PSA3001数据，在基线处患有指趾炎的142名(37.3%)受试者中，与安慰剂组(49.1%)相比，古塞库单抗100mg q4w组(63.2%)和古塞库单抗100mg q8w组(65.3%)中在数值上更大比例的受试者第24周实现指趾炎消退(分别为标称 $p = 0.212$ 和 $p = 0.088$ ；表10和表11)。对于这两项研究，与安慰剂组相比，两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大，并允许针对该终点对两个剂量进行汇总分析。

[0654] 表10:基于综合估计在第24周出现起止点炎消退(基于LEI)的受试者的数量；在基线处患有起止点炎(基于LEI)的受试者中的全分析集1(研究CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002)

	CNT01959PSA3001			CNT01959PSA3002		
	古塞库单抗			古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：基线处患有指趾炎的受试者中的全分析集 1	55	49	38	99	111	121
在第 24 周可评价指趾炎消退的受试者 ^a	55	49	38	99	111	121
指趾炎消退的受试者	27 (49.1%)	32 (65.3%)	24 (63.2%)	38 (38.4%)	63 (56.8%)	77 (63.6%)
响应率的 95% CI ^b	(35.0%, 63.2%)	(51.0%, 79.7%)	(46.5%, 79.8%)	(28.3%, 48.5%)	(47.1%, 66.4%)	(54.7%, 72.6%)
响应率的差异 (95% CI) ^b		16.6 (-1.5, 34.8)	13.4 (-6.9, 33.7)		18.7 (5.7, 31.7)	24.5 (11.8, 37.1)
p 值 ^c		0.088	0.212		0.007	< 0.001
响应率的差异 (95% CI) ^d			-1.9 (-22.0, 18.3)			6.2 (-6.3, 18.8)
p 值 ^e			0.859			0.338

[0656] 表11：基于综合估计在第24周出现起止点炎消退（基于LEI）的受试者的数量；在基线处患有起止点炎（基于LEI）的受试者中的全分析集1（组合的研究CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002）

	组合的 2 项研究		
	古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：基线处患有指趾炎的受试者中的全分析集 1	154	160	159
在第 24 周可评价指趾炎消退的受试者 ^a	154	160	159
指趾炎消退的受试者	65 (42.2%)	95 (59.4%)	101 (63.5%)
响应率的 95% CI ^b	(34.1%, 50.3%)	(51.5%, 67.3%)	(55.7%, 71.3%)
响应率的差异 (95% CI) ^b		18.0 (7.4, 28.6)	21.3 (10.5, 32.0)
p 值 ^c		0.001	< 0.001
响应率的差异 (95% CI) ^d			4.1 (-6.6, 14.7)
p 值 ^e			0.461

[0658] 在全球(除美国外)测试程序中针对多重性控制的主要次要终点以及在美国特定测试程序中条件控制的主要次要终点

[0659] 在第24周DAS28 (CRP) 相对于基线的变化

[0660] 基于综合估计,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中均观察到在第24周DAS28 (CRP) 评分相对于基线具有显著更大的降低(两者全球调整后的 $p<0.001$) (表12)。

表 12: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 DAS 28 (CRP) 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
[0661]	分析集: 全分析集 1	246	248	245
	DAS28 (CRP) 相对于基线的变化 ^{a, h}			

表 12: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 DAS 28 (CRP) 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗 100mg q8w	100mg q4w
可评价的受试者 ^b			
N	243	246	245
平均值 (SD)	-0.99 (1.102)	-1.56 (1.085)	-1.61 (1.016)
中值	-0.82	-1.41	-1.54
范围	(-4.5; 1.3)	(-4.2; 0.5)	(-5.0; 0.2)
IQ 范围	(-1.64; -0.09)	(-2.42; -0.71)	(-2.33; -0.92)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些) ^{a, c, h}			
N	246	248	245
平均值 (SE) ^d	-0.98 (0.070)	-1.56 (0.069)	-1.61 (0.065)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c, h}			
LS 平均值 (95% CI) ^e	-0.97 (-1.11, -0.84)	-1.59 (-1.72, -1.45)	-1.62 (-1.76, -1.49)
LS 平均差异 (95% CI)		-0.61 (-0.80, -0.43)	-0.65 (-0.83, -0.47)
p 值 ^f		< 0.001	< 0.001

^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。

^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在访视之前满足 TF 标准。

^c 遗失数据被假定为随机缺失 (MAR), 并且使用多重填补 (MI) 进行填补。

^d 给出对所有 MI 数据集取的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。

^e 每个 MI 数据集的 LS 平均值基于第 24 周相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。

^f p 值 (标称) 基于组合 LS 平均值的近似正态分布。^h DAS 评分基于压痛关节 (28)、肿胀关节 (28)、患者对疾病活动的整体评估和 CRP 计算。

[0663] 第16周的ACR 20响应

[0664] 基于综合估计, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第16周实现ACR 20响应的受试者的比例在数值上更高 (表13)。

表 13: 基于综合估计在第 16 周实现 ACR 20 响应的受试者的数量; 全分析集 1
(研究 CNTO1959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245
在第 16 周可评价 ACR 20 响应的受试者 ^a	244	247	242
具有 ACR 20 响应的受试者 ^{b, h}	83 (34.0%)	137 (55.5%)	137 (56.6%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	246	248	245
具有 ACR 20 响应的受试者 ^{b, c, h}	83 (33.7%)	137 (55.2%)	137 (55.9%)
%差异 (95% CI) ^d		21.5 (13.1, 30.0)	22.2 (13.7, 30.7)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 ACR 20 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

^b 定义为在第 16 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e p 值 (标称) 基于 CMH 测试, 通过在随机化之前基线使用非生物 DMARD (是、否) 和 CRP 进行分层 (<2.0mg/dL 与 ≥2.0mg/dL)。全球多重性调整的 p 值在表[TEFMULT01]中提供。

^h ACR 20 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 ≥20%, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 ≥20%: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0666] 第24周的ACR 50响应

[0667] 基于综合估计, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第24周实现ACR 50响应的受试者的比例在数值上更高 (表14)。

表 14: 基于综合估计在第 24 周实现 ACR 50 响应的受试者的数量; 全分析集 1
(研究 CNTO1959PSA3002)

	古塞库单抗
--	-------

	安慰剂		
	100mg q8w	100mg q4w	
分析集：全分析集 1	246	248	245
在第 24 周可评价 ACR 50 响应的受试者 ^a	244	246	244
具有 ACR 50 响应的受试者 ^{b, h}	35 (14.3%)	78 (31.7%)	81 (33.2%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	246	248	245
具有 ACR 50 响应的受试者 ^{b, c, h}	35 (14.2%)	78 (31.5%)	81 (33.1%)
%差异 (95% CI) ^d		17.2 (10.0, 24.4)	18.8 (11.5, 26.1)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001
^a 受试者具有观察到的 ACR 50 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。 ^b 定义为在第 24 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。 ^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。 ^d 置信区间基于 Wald 统计量。 ^e p 值 (标称) 基于 CMH 测试, 通过在随机化之前基线使用非生物 DMARD (是、否) 和 CRP 进行分层 (<2.0mg/dL 与 ≥2.0mg/dL)。 ^h ACR 50 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 ≥50%, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 ≥50%: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。			

[0670] 第16周的ACR 50响应

[0671] 基于综合估计, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第16周实现ACR 50响应的受试者的比例在数值上更高 (表15)。

表 15: 基于综合估计在第 16 周实现 ACR 50 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：全分析集 1	246	248	245
在第 16 周可评价 ACR 50 响应的受试者 ^a	245	248	241

表 15: 基于综合估计在第 16 周实现 ACR 50 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
具有 ACR 50 响应的受试者 ^{b, h}	23 (9.4%)	71 (28.6%)	51 (21.2%)
[0673] 所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	246	248	245
具有 ACR 50 响应的受试者 ^{b, c, h}	23 (9.3%)	71 (28.6%)	51 (20.8%)
%差异 (95% CI) ^d		19.3 (12.6, 25.9)	11.5 (5.2, 17.7)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

[0674] ^a受试者具有观察到的 ACR 50 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

[0675] ^b定义为在第 16 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

[0676] ^c数据遗失的受试者被假定为非响应者。

[0677] ^d置信区间基于 Wald 统计量。

[0678] ^e p 值 (标称) 基于 CMH 测试, 通过在随机化之前基线使用非生物 DMARD (是、否) 和 CRP 进行分层 (<2.0mg/dL 与 ≥2.0mg/dL)。^h ACR 50 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 ≥50%, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 ≥50%: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0679] 第 24 周的 ACR 70 响应

[0680] 基于综合估计, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗 100mg q4w 和古塞库单抗 100mg q8w 组中在第 24 周实现 ACR 70 响应的受试者的比例在数值上更高 (表 16)。

表 16: 基于综合估计在第 24 周实现 ACR 70 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
[0681] 分析集: 全分析集 1	246	248	245
在第 24 周可评价 ACR 70 响应的受试者 ^a	245	246	244
具有 ACR 70 响应的受试者 ^{b, h}	10 (4.1%)	46 (18.7%)	32 (13.1%)

表 16: 基于综合估计在第 24 周实现 ACR 70 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	246	248	245
具有 ACR 70 响应的受试者 ^{b, c, h}	10 (4.1%)	46 (18.5%)	32 (13.1%)
%差异 (95% CI) ^d		14.5 (9.1, 19.9)	9.0 (4.1, 13.8)
[0682] p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 ACR 70 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

^b 定义为在第 24 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e p 值 (标称) 基于 CMH 测试, 通过在随机化之前基线使用非生物 DMARD (是、否) 和 CRP 进行分层 (<2.0mg/dL 与 ≥2.0mg/dL)。^h ACR 70 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 ≥70%, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 ≥70%: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0683] 仅在美国特定测试程序中条件控制的主要次要终点

[0684] 在第24周起止点炎评分相对于基线的变化

[0685] 仅基于CNT01959PSA3002数据, 在基线处患有起止点炎的506名 (68.5%) 受试者中, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中均观察到在第24周LEI评分相对于基线在数值上有更大的降低 (分别为标称 $p=0.002$ 和 $p<0.001$; 表17)。仅基于CNT01959PSA3001数据, 在基线处患有起止点炎的222名 (58.3%) 受试者中, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中均观察到在第24周LEI评分相对于基线在数值上有更大的降低 (分别为标称 $p=0.004$ 和 $p=0.185$; 表17)。对于这两项研究, 与安慰剂组相比, 两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大, 并允许针对该终点对两个剂量进行汇总分析。

表 17: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周起止点炎评分 (基于 LEI) 相对于基线的变化; 在基线处患有起止点炎 (基于 LEI) 的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001 和 CNT01959PSA3002)

	CNT01959PSA3001			CNT01959PSA3002			组合的 2 项研究		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处患有起止点炎 (LEI) 的受试者 中的全分析集 1	77	72	73	178	158	170	255	230	243
第 24 周 第 24 周 的所有受 试者 (包 括其缺失 通过 MI 填补的变 化的那些) ^{a, b}									
N	77	72	73	178	158	170	255	230	243
平均值 (SE) ^c	- (0.883 (0.1783)	-1.194 (0.2190)	-1.726 (0.2252)	-1.033 (0.1244)	-1.519 (0.1390)	-1.620 (0.1255)	-0.987 (0.1020)	-1.418 (0.1177)	-1.652 (0.1106)
基于模型 的估计									
LS 平均 值 (95% CI) ^d	-1.01 (-1.37, -0.66)	-1.35 (-1.72, -0.98)	-1.75 (-2.13, -1.38)	-1.03 (-1.25, -0.81)	-1.60 (-1.84, -1.37)	-1.52 (-1.75, -1.29)	-1.02 (-1.22, -0.82)	-1.52 (-1.73, -1.31)	-1.59 (-1.79, -1.38)
LS 平均 差异 (95% CI) ^d		-0.33 (-0.83, 0.16)	-0.74 (-1.24, 0.24)		-0.57 (-0.89, 0.26)	-0.49 (-0.80, 0.19)		-0.50 (-0.77, 0.23)	-0.57 (-0.83, 0.31)
p 值 ^e		0.185	0.004		< 0.001	0.002		< 0.001	< 0.001
LS 平均 差异 (95% CI) ^d			-0.41 (-0.91, 0.10)			0.08 (-0.24, 0.40)			-0.07 (-0.34, 0.20)
p 值 ^e			0.114			0.617			0.623

表 17: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周起止点炎评分 (基于 LEI) 相对于基线的变化; 在基线处患有起止点炎 (基于 LEI) 的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001 和 CNT01959PSA3002)

CNT01959PSA3001			CNT01959PSA3002			组合的 2 项研究		
古塞库单抗			古塞库单抗			古塞库单抗		
安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w

- [0687]
- ^a 估计被定义为在满足 TF 标准之前使用观察到的数据相对于基线的变化以及在满足 TF 标准之后为 0 (相对于基线无改善)。缺失数据被假定为随机缺失 (MAR)。
 - ^b 具有缺失变化值的受试者通过多重填补 (MI) 进行填补。仅在研究 CNT01959PSA3002 中收集的第 2 周的数据包括在 MI 程序中, 以填补研究 CNT01959PSA3002 的缺失变化值, 但从组合的 2 项研究的汇总数据分析中排除。
 - ^c 给出对所有 MI 数据集的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。
 - ^d 每个 MI 数据集的 LS 平均值基于访视时相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。
 - ^e p 值基于组合 LS 平均值的近似正态分布。
- 起止点炎评分 (基于 LEI) 是 6 个评价部位 (左侧和右侧: 外侧肱骨上髁、内侧股骨髁、跟腱止点) 的总评分, 范围为 0 至 6。相对于基线的负变化指示改善。

[0688] 在第 24 周指趾炎评分相对于基线的变化

[0689] 仅基于 CNT01959PSA3002 数据, 在基线处患有指趾炎的 331 名 (44.8%) 受试者中, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗 100mg q4w 组和古塞库单抗 100mg q8w 组中均观察到在第 24 周指趾炎评分相对于基线在数值上有更大的降低 (两者都为标称 $p=0.002$; 表 18)。仅基于 CNT01959PSA3001 数据, 在基线处患有指趾炎的 142 名 (37.3%) 受试者中, 与安慰剂组相比, 在古塞库单抗 100mg q4w 组和古塞库单抗 100mg q8w 组中均观察到在第 24 周指趾炎评分相对于基线在数值上有更大的降低 (分别为标称 $p=0.225$ 和 $p=0.121$; 表 18)。对于这两项研究, 与安慰剂组相比, 两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大, 并允许针对该终点对两个剂量进行汇总分析。

表 18: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周指趾炎评分相对于基线的变化; 在基线处患有指趾炎的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001 和 CNT01959PSA3002)

CNT01959PSA3001			CNT01959PSA3002			组合的 2 项研究		
古塞库单抗			古塞库单抗			古塞库单抗		
安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w

表 18: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周指趾炎评分相对于基线的变化; 在基线处患有指趾炎的受试者中的全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3001 和 CNTO1959PSA3002)

分析 集: 基 线处患 有指趾 炎的受 试者中 的全分 析集 1	CNTO1959PSA3001 古塞库单抗			CNTO1959PSA3002 古塞库单抗			组合的 2 项研究 古塞库单抗		
	安 慰 剂	100mg q8w	100mg q4w	安 慰 剂	100mg q8w	100mg q4w	安 慰 剂	100mg q8w	100mg q4w
第 24 周 第 24 周 的所有 受试者 (包括 其缺失 通过 MI 填补的 变化的 那些) a, b	55	49	38	99	111	121	154	160	159
N	55	49	38	99	111	121	154	160	159
平均值 (SE) ^c	- 3.01 8 (0.736 5)	-6.102 (1.477 2)	-6.474 (1.780 9)	-4.151 (0.768 6)	-5.809 (0.741 0)	-6.215 (0.709 9)	-3.746 (0.559 9)	-5.899 (0.682 2)	-6.277 (0.684 8)
基于模 型的估 计 LS 平均 值 (95% CI) ^d	- 4.30 (-5.96 , -2.63)	-6.11 (-7.81, -4.41)	-5.82 (-7.82, -3.83)	-4.03 (-4.96, -3.10)	-5.95 (-6.83, -5.08)	-5.88 (-6.74, -5.01)	-4.21 (-5.05, -3.36)	-6.10 (-6.92, -5.27)	-5.97 (-6.84, -5.11)

表 18: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周指趾炎评分相对于基线的变化; 在基线处患有指趾炎的受试者中的全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3001 和 CNTO1959PSA3002)

	CNTO1959PSA3001		CNTO1959PSA3002		组合的 2 项研究	
	古塞库单抗		古塞库单抗		古塞库单抗	
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
LS 平均						
差异		-1.82 (-	-1.53 (-		-1.92 (-	-1.85 (-
(95%		4.12,	4.00,		3.15, -	3.04, -
CI) ^d		0.49)	0.95)		0.70)	0.65)
p 值 ^e		0.121	0.225		0.002	0.002
LS 平均						
差异			0.29 (-			0.08 (-
(95%			2.25,			1.09,
CI) ^d			2.83)			1.24)
p 值 ^e			0.822			0.897

[0692]

^a 估计被定义为在满足 TF 标准之前使用观察到的数据相对于基线的变化以及在满足 TF 标准之后为 0 (相对于基线无改善)。缺失数据被假定为随机缺失 (MAR)。

^b 具有缺失变化值的受试者通过多重填补 (MI) 进行填补。仅在研究 CNTO1959PSA3002 中收集的第 2 周的数据包括在 MI 程序中, 以填补研究 CNTO1959PSA3002 的缺失变化值, 但从组合的 2 项研究的汇总数据分析中排除。

^c 给出对所有 MI 数据集取的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。

^d 每个 MI 数据集的 LS 平均值基于访视时相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。

^e p 值基于组合 LS 平均值的近似正态分布。

指趾炎评分是使用从 0 (无指趾炎) 到 3 (严重指趾炎) 的评分系统得出的指趾炎的存在和严重程度 (以每个数字表示) 的总评分。最终的指趾炎评分的范围为 0 至 60。相对于基线的负变化指示改善。

[0693] 与减轻关节体征和症状相关的其他功效终点

[0694] 到第 24 周的 ACR 20、ACR 50 和 ACR 70 响应

[0695] 在第 24 周, 基于综合估计, 与安慰剂组相比, 两个古塞库单抗治疗组都具有在数值上更大比例的具有 ACR 20、ACR 50 和 ACR 70 响应的受试者 (所有都为标称 $p < 0.001$) (图 4、图 5、图 6)。

[0696] 到第 24 周的 ACR 分量测量

[0697] ACR 响应的 7 个分量是肿胀和压痛关节计数、患者对疼痛评估 (通过 VAS)、患者和医师对疾病活动的总体评估 (通过 VAS)、HAQ DI 和 CRP。早在第 4 周, 与安慰剂组相比, 在两个古塞库单抗组中可见所有 ACR 分量都在数值上有更大的改善, 除了肿胀关节计数之外, 与安慰剂组相比, 在第 8 周可见在古塞库单抗组中的肿胀关节计数在数值上有更大的改善。与安慰剂组相比, 两个古塞库单抗组中每个 ACR 分量的改善到第 24 周随时间继续增加。

[0698] 在第 24 周, 与安慰剂组相比, 古塞库单抗 100mg q4w 组和古塞库单抗 100mg q8w 组

中ACR分量相对于基线的中值百分比变化如下：

- [0699] • 肿胀关节的数量：与-65.5%相比，分别为-81.5%和-85.7%
- [0700] • 压痛关节的数量：与-33.3%相比，分别为-66.7%和-60.0%
- [0701] • 患者对疼痛评估：与-11.59%相比，分别为-38.45%和-37.21%
- [0702] • 患者对疾病活动的总体评估：与-13.33%相比，分别为-37.09%和-34.04%
- [0703] • 医师对疾病活的总体评估：与-34.57%相比，分别为-63.86%和-62.87%
- [0704] • HAQ-DI：与-8.3333%相比，分别为-33.3333%和-27.2727%
- [0705] • CRP：与-17.494%相比，分别为-48.218%和-53.175%

[0706] 到第24周的PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100响应

[0707] 在第24周，与安慰剂组相比，古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100响应的受试者的比例（所有都为标称 $p < 0.001$ ）如下：

- [0708] • PASI 50：与37.7%相比，分别为90.2%和92.6%
- [0709] • PASI 75：与23.0%相比，分别为78.3%和79.0%
- [0710] • PASI 90：与9.8%相比，分别为60.9%和68.8%
- [0711] • PASI 100：与2.7%相比，分别为44.6%和45.5%

[0712] 到第24周的PASI 75和ACR 20响应

[0713] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病皮肤累及和 ≥ 2 的IGA评分的543名（73.5%）受试者中，与安慰剂组相比，在第16周和第24周实现PASI 75响应和ACR 20响应两者的受试者的比例在两个古塞库单抗组中在数值上更大（所有都为标称 $p < 0.001$ ；表19）。与随时间的PASI和ACR响应一致，实现PASI 75和ACR 20两者的受试者的比例从第16周到第24周增加，并且在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组之间大致类似。

[0714] 在第24周，基于综合估计，与安慰剂组相比，两个古塞库单抗组中实现PASI 75和ACR 20响应的受试者的比例在数值上更高（两者都为标称 $p < 0.001$ ）。

表 19: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现 PASI 75 和 ACR 20 响应两者的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1	183	176	184
第 16 周			
可评价 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^a	181	175	181
[0715] 具有 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^{b, h}	19 (10.5%)	86 (49.1%)	89 (49.2%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	183	176	184
具有 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^{b, c, h}	19 (10.4%)	86 (48.9%)	89 (48.4%)
%差异 (95% CI) ^d		38.4 (29.9, 46.9)	37.7 (29.4, 46.1)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001
第 24 周			
可评价 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^a	182	175	183
具有 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^{b, h}	21 (11.5%)	100 (57.1%)	105 (57.4%)

表 19: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现 PASI 75 和 ACR 20 响应两者的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	183	176	184
具有 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^{b, c, h}	21 (11.5%)	100 (56.8%)	105 (57.1%)
%差异 (95% CI) ^d		45.1 (36.5, 53.6)	45.8 (37.4, 54.2)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

- [0716] ^a 受试者具有观察到的 PASI 75 和 ACR 20 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。
^b 被定义为在评估终点的特定访视之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。
^c 遗失访视时的数据的受试者被假定为该访视的非响应者。
^d 置信区间基于 Wald 统计量。
^e 如果不满足 Mantel Fleiss 标准, 则使用 Fisher 精确检验。否则, 使用通过在随机化之前基线使用非生物 DMARD (是、否) 和 CRP 进行分层的 CMH 测试 (<2.0mg/dL 与 ≥ 2.0 mg/dL) 来计算 p 值。符号 “†” 将作为上标附于使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值。
^h PASI 评分是身体上的红斑、硬结和鳞屑状态以及银屑病皮损的累及区域的综合评分。PASI 评分的范围为 0 至 72, 评分越高表示疾病更严重。PASI 75 响应被定义为 PASI 评分相对于基线的改善 $\geq 75\%$ 。
 ACR 20 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 $\geq 20\%$, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 $\geq 20\%$: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[0717] 到第 24 周的 PASI 75 和改良的 PsARC 响应

[0718] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的 BSA 银屑病皮肤累及和 ≥ 2 的 IGA 评分的 543 名 (73.5%) 受试者中, 与安慰剂组相比, 在第 16 周和第 24 周实现 PASI 75 响应和改良的 PsARC 响应两者的受试者的比例在两个古塞库单抗治疗组中在数值上更大 (所有都为标称 $p < 0.001$)。比例从第 16 周到第 24 周增加, 并且在古塞库单抗 100mg q4w 组和古塞库单抗 100mg q8w 组之间大致类似。

[0719] 在第 24 周, 与安慰剂组的 15.3% 相比, 古塞库单抗 100mg q4w 组和古塞库单抗 100mg q8w 组中实现 PASI 75 和改良的 PsARC 响应的受试者的比例分别为 60.9% 和 65.3% (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[0720] 到第 24 周的银屑病 IGA 响应

[0721] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的 BSA 银屑病皮肤累及和 ≥ 2 的 IGA 评分的 543 名 (73.5%) 受试者中, 与安慰剂组相比, 在第 16 周和第 24 周在两个古塞库单抗组中在数值上更大比例的受试者实现 0 (清除) 或 1 (最小) 的银屑病 IGA 响应和相对于基线 ≥ 2 级的降低。

[0722] 在第 16 周, 与安慰剂组 (15.3%) 相比, 古塞库单抗 100mg q4w 和古塞库单抗 100mg q8w 组两者中在数值上更大比例 (分别为 65.8% 和 62.5%) 的受试者实现银屑病 IGA 响应 (两

者都为标称 $p<0.001$)。比例从第16周到第24周增加,并且在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组之间大致类似。

[0723] 到第24周银屑病IGA评分为0 (清除)

[0724] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病皮肤累及和 ≥ 2 的IGA评分的543名 (73.5%) 受试者中,与安慰剂组相比,在第16周和第24周在两个古塞库单抗组中在数值上更大比例的受试者实现0 (清除) 的IGA评分 (表20)。比例从第16周到第24周增加,并且在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组之间类似。

[0725] 在第24周,与安慰剂组的7.7%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现0 (清除) 的IGA评分的受试者的比例分别为50.5%和50.0% (两者都为标称 $p<0.001$)。

[0726]	表 20: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的 IGA 评分为 0 的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3002)		
	<u>安慰剂</u>	<u>古塞库单抗</u> 100mg q8w	100mg q4w

表 20: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的 IGA 评分为 0 的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1	183	176	184
第 16 周			
可评价 IGA 评分为 0 的受试者 ^a	182	176	182
IGA 评分为 0 的受试者 ^{b, h}	11 (6.0%)	68 (38.6%)	75 (41.2%)
[0727] 所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	183	176	184
IGA 评分为 0 的受试者 ^{b, c, h}	11 (6.0%)	68 (38.6%)	75 (40.8%)
%差异 (95% CI) ^d		32.4 (24.6, 40.2)	34.8 (27.0, 42.6)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001
第 24 周			
可评价 IGA 评分为 0 的受试者 ^a	182	175	183
IGA 评分为 0 的受试者 ^{b, h}	14 (7.7%)	88 (50.3%)	93 (50.8%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	183	176	184
IGA 评分为 0 的受试者 ^{b, c, h}	14 (7.7%)	88 (50.0%)	93 (50.5%)
%差异 (95% CI) ^d		42.2 (33.9, 50.4)	43.1 (35.0, 51.1)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

表 20: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的 IGA 评分为 0 的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

		古塞库单抗	
		安慰剂	100mg q8w 100mg q4w
[0728]	^a	受试者具有观察到的 IGA 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。	
	^b	被定义为在评估终点的特定访视之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。	
	^c	遗失访视时的数据的受试者被假定为该访视的非响应者。	
	^d	置信区间基于 Wald 统计量。	
	^e	如果不满足 Mantel Fleiss 标准, 则使用 Fisher 精确检验。否则, 使用通过在随机化之前基线使用非生物 DMARD (是、否) 和 CRP 进行分层的 CMH 测试 ($< 2.0\text{mg/dL}$ 与 $\geq 2.0\text{mg/dL}$) 来计算 p 值。符号 “+” 将作为上标附于使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值。	
	^h	IGA 记录了研究者对患者银屑病的评估, 并各自使用 5 分制对皮损的硬结、红斑和鳞屑进行分级: 0 (无迹象)、1 (极少)、2 (轻度)、3 (中度) 和 4 (重度)。银屑病的 IGA 评分基于硬结、红斑和鳞屑评分的平均值。	

[0729] 与起止点炎相关的其他功效终点

[0730] 到第24周随时间起止点炎的消退

[0731] 在第16周, 基于综合估计, 与安慰剂组的30.9%相比, 古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现起止点炎消退的受试者分别为40.6%和47.5%, (分别为标称 $p=0.070$ 和 $p=0.002$)。两个古塞库单抗组的响应率从第16周到第24周增加。从第8周到第24周, 与古塞库单抗100mg q4w组相比, 古塞库单抗100mg q8w组的响应率在数值上更高。

[0732] 在第16周, 仅基于CNT01959PSA3001数据, 在基线处患有起止点炎的222名(58.3%)受试者中, 与安慰剂组相比, 古塞库单抗q8w组中出现起止点炎消退的受试者的比例在数值上较小; 因此, 对于古塞库单抗100mg q8w组, 汇总第16周这些研究的数据是不合理的。然而, 对于这两项研究, 与安慰剂组相比, 古塞库单抗100mg q4w组的治疗效果在数值上更大, 并允许针对该终点对古塞库单抗100mg q4w组进行汇总分析。

[0733] 基于综合估计, 基于CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002的汇总数据, 在基线处患有起止点炎的728名(65.0%)受试者中, 与安慰剂组相比, 古塞库单抗100mg q4w组中在数值上更大比例(42.0%)的受试者在第16周实现起止点炎消退。

[0734] 在第16周进行基于治疗策略估计的分析 (基于汇总数据, 其中使用针对终点收集的所有观察到的数据并且未应用治疗失败规则) 确认主要分析的结果。

[0735] 起止点炎评分随时间相对于基线的变化

[0736] 与关于随时间实现起止点炎消退的受试者的比例的数据一致, 仅基于CNT01959PSA3002的数据, 在到第24周评估起止点炎的每次访视时, 与安慰剂组相比, 在两个古塞库单抗组中均观察到LEI评分相对于基线在数值上具有更大的降低。

[0737] 在第16周, 基于综合估计, 与安慰剂组相比, 在两个古塞库单抗组中均观察到LEI评分相对于基线在数值上具有更大的降低。两个古塞库单抗组的LEI评分的降低从第16周到第24周持续增加。与古塞库单抗100mg q8w组相比, 古塞库单抗100mg q4w组的效果通常更大。

[0738] 在第16周, 基于综合估计, 仅基于CNT01959PSA3001数据, 在基线处患有起止点炎

的222名(58.3%)受试者中,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组中LEI评分相对于基线的变化降低在数值上更大。对于这两项研究,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大,并允许针对该终点对两个剂量进行汇总分析。

[0739] 基于综合估计,基于CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002的汇总数据,在基线处患有起止点炎的728名(65.0%)受试者中,与安慰剂组(-0.93)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(-1.42)和古塞库单抗100mg q8w组(-1.23)中均观察到在第16周LEI评分相对于基线在数值上有更大的降低(分别为标称 $p<0.001$ 和 $p=0.038$)。

[0740] 与指趾炎相关的其他功效终点

[0741] 到第24周随时间指趾炎的消退

[0742] 仅基于CNT01959PSA3002数据,在基线处患有指趾炎的331名(44.8%)受试者中,在从第2周到第24周的每次访视时,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组中实现指趾炎消退的受试者的数量在数值上更高。

[0743] 在第16周,基于综合估计,与安慰剂组的36.4%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现指趾炎消退的受试者分别为52.1%和45.0%, (分别为标称 $p=0.024$ 和 $p=0.192$)。两个古塞库单抗组的响应率从第16周到第24周增加。从第4周到第24周,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的响应率在数值上更高。

[0744] 在第16周,基于综合估计,仅基于CNT01959PSA3001数据,在基线处患有指趾炎的142名(37.3%)受试者中,与安慰剂组(43.6%)相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例(分别为57.9%和59.2%)的受试者实现指趾炎消退(分别为标称 $p=0.169$ 和 $p=0.124$)。对于这两项研究,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组的治疗效果在数值上更大,并允许针对该终点对两个剂量进行汇总分析。

[0745] 基于综合估计,基于CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002的汇总数据,在基线处患有指趾炎的473名(42.2%)受试者中,与安慰剂组(39.0%)相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例(分别为53.5%和49.4%)的受试者实现指趾炎消退(分别为标称 $p=0.008$ 和 $p=0.053$)。

[0746] 到第24周指趾炎评分相对于基线的变化

[0747] 与关于随时间实现指趾炎消退的受试者的比例的数据一致,仅基于CNT01959PSA3002的数据,在从第2周到第24周评估指趾炎的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中均观察到指趾炎评分相对于基线在数值上具有更大的降低。在第16周和第24周,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效果更大。

[0748] 与BASDAI相关的其他功效终点

[0749] 只有患有脊柱炎伴外周关节炎作为PsA的原发性关节炎表现的受试者才完成BASDAI。基线处患有脊柱炎和外周关节炎的受试者包括古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂中的86、73和99名受试者。基线处患有脊柱炎和外周关节炎并且基线处BASDAI评分 >0 的受试者分别包括古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中的83、67和92名受试者。

[0750] 在基线处患有脊柱炎和外周关节炎的258名(34.9%)受试者中,在从第8周到第24周的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中均观察到BASDAI相对于基线在数值上具有更大的降低(表21)。BASDAI评分的降低在古塞库单抗治疗组之间大致类似。

[0751] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中均观察到BASDAI相对于基线在数值上具有更大的降低(两者都为标称 $p < 0.001$)。

表 21: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周通过访视得到的巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数 (BASDAI) 相对于基线的变化汇总; 基线处患有脊柱炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处患有脊柱炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1	99	73	86
基线 BASDAI = 0 的受试者 ^{a, h}	0	0	0
基线 BASDAI > 0 的受试者 ^{a, h}	92	67	83
第 8 周			
可评价的受试者 ^b			
N	92	66	82
平均值 (SD)	-0.790 (1.8049)	-1.602 (2.2637)	-1.582 (1.7255)
中值	-0.765	-1.120	-1.370
范围	(-6.67; 3.24)	(-8.46; 4.54)	(-6.42; 1.56)
IQ 范围	(-1.900; 0.510)	(-2.550; 0.040)	(-2.510; -0.130)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c}			
LS 平均值 (95% CI) ^d	-0.645 (-1.039, -0.251)	-1.429 (-1.914, -0.944)	-1.523 (-1.937, -1.109)
LS 平均差异 (95% CI)		-0.784 (-1.347, -0.220)	-0.878 (-1.404, -0.352)
p 值 ^d		0.007	0.001
第 16 周			
可评价的受试者 ^b			
N	92	66	81
平均值 (SD)	-1.168 (2.1668)	-2.312 (2.5152)	-2.265 (1.9895)
中值	-0.810	-2.105	-2.060
范围	(-7.93; 2.91)	(-7.07; 2.65)	(-7.62; 2.50)
IQ 范围	(-2.610; 0.270)	(-4.240; -0.440)	(-3.510; -0.950)

表 21: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周通过访视得到的巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数 (BASDAI) 相对于基线的变化汇总; 基线处患有脊柱炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
基于模型的平均变化估计 ^{a, c}				
LS 平均值 (95% CI) ^d		-1.023 (-1.466, -0.580)	-2.139 (-2.680, -1.597)	-2.207 (-2.675, -1.740)
LS 平均差异 (95% CI)			-1.115 (-1.761, -0.470)	-1.184 (-1.789, -0.579)
p 值 ^d			< 0.001	< 0.001
第 24 周可评价的受试者 ^b				
N		92	65	82
平均值 (SD)		-1.369 (2.3488)	-2.589 (2.4080)	-2.560 (2.0137)
中值		-0.770	-2.180	-2.535
范围		(-9.12; 3.19)	(-8.19; 1.07)	(-7.30; 1.09)
IQ 范围		(-2.885; 0.020)	(-4.150; -0.610)	(-4.190; -1.060)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c}				
LS 平均值 (95% CI) ^d		-1.224 (-1.681, -0.767)	-2.431 (-2.989, -1.873)	-2.500 (-2.981, -2.019)
LS 平均差异 (95% CI)			-1.207 (-1.877, -0.538)	-1.276 (-1.902, -0.651)
p 值 ^d			< 0.001	< 0.001
^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。				
^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在该访视之前满足 TF 标准。				
^c 遗失数据被假定为 MAR。				
^d LS 平均值和 p 值基于 MMRM 分析。				
^h BASDAI 基于通过患者自我评估与强直性脊柱炎的 5 个主要症状相关的 6 个问题。评分越高表示疾病更严重。				

[0754] 到第24周实现SF-36 MCS评分相对于基线改善5分的受试者

[0755] 从第8周到第24周, 与安慰剂组相比, 在两个古塞库单抗组中, 实现SF-36 MCS评分相对于基线在临床上有意义地改善 ≥ 5 分的受试者的比例在数值上更大。在古塞库单抗100mg q4w组中, 到第24周, 该比例随时间增加。对于古塞库单抗100mg q8w组, 在第16周, 实现相对于基线改善 ≥ 5 分的受试者的比例最高 (42.3%)。从第8周到第24周, 与古塞库单抗100mg q4w组相比, 古塞库单抗100mg q8w组的响应率在数值上更高。

[0756] 在第24周, 基于综合估计, 与安慰剂组的30.9%相比, 古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-36 MCS评分相对于基线改善 ≥ 5 分的受试者的比例分别为34.3%和37.5% (分别为标称 $p=0.424$ 和 $p=0.124$)。

[0757] 对于所评价的每个SF-36量表,从第8周到第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中均观察到基于规范的评分相对于基线在数值上具有更大的增加。与古塞库单抗100mg q4w组相比,古塞库单抗100mg q8w组中基于规范的评分相对于基线的增加通常更高。

[0758] 在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组和100mg q8w组中基于规范的SF-36子量表相对于基线的变化的估计LS平均值如下:

- [0759] • 躯体功能:与3.254相比,分别为6.624和6.703
- [0760] • 躯体角色:与3.365相比,分别为6.241和6.549
- [0761] • 身体疼痛:与3.482相比,分别为7.739和7.811
- [0762] • 总体健康状况:与2.290相比,分别为5.269和5.794
- [0763] • 活力:与3.835相比,分别为7.009和7.373
- [0764] • 社会功能:与2.978相比,分别为5.922和5.806
- [0765] • 情绪角色:与1.813相比,分别为4.255和4.382
- [0766] • 心理健康:与2.335相比,分别为4.767和4.490

[0767] FACIT疲劳评分

[0768] 到第24周FACIT疲劳评分相对于基线的变化

[0769] 与安慰剂组相比,在评估FACIT疲劳的每次访视时(第8、16和24周),在两个古塞库单抗组中均观察到FACIT疲劳评分相对于基线在数值上具有更大的增加(改善)(所有都为标称 $p < 0.001$;表22)。到第24周,古塞库单抗组的评分随时间持续增加,并且在每次访视时,与古塞库单抗100mg q4w组相比,古塞库单抗100mg q8w的评分在数值上更高。

表 22: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周通过访视得到的 FACIT 疲劳评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1		246	248	245
FACIT 疲劳评分相对于基线的变化 ^{a, h}				
第 8 周				
可评价的受试者 ^b				
N		245	247	245
平均值 (SD)		2.657 (7.8676)	5.194 (8.3307)	4.441 (7.8590)
中值		3.000	5.000	4.000
范围		(-23.00; 35.00)	(-19.00; 36.00)	(-32.00; 31.00)
IQ 范围		(-3.000; 7.000)	(0.000; 10.000)	(0.000; 8.000)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c}				
[0770]	LS 平均值 (95% CI) ^d	2.451 (1.508, 3.395)	5.031 (4.092, 5.970)	4.850 (3.905, 5.795)
	LS 平均差异 (95% CI)		2.580 (1.283, 3.876)	2.398 (1.096, 3.701)
	p 值 ^d		< 0.001	< 0.001
第 16 周				
可评价的受试者 ^b				
N		244	248	243
平均值 (SD)		3.943 (8.4140)	7.101 (9.3559)	6.169 (8.7188)
中值		4.000	7.000	5.000
范围		(-25.00; 38.00)	(-17.00; 37.00)	(-26.00; 35.00)
IQ 范围		(-1.000; 9.000)	(0.000; 13.000)	(0.000; 11.000)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c}				
	LS 平均值 (95% CI) ^d	3.696 (2.675, 4.717)	6.977 (5.963, 7.992)	6.598 (5.574, 7.622)
	LS 平均差异 (95% CI)		3.281 (1.874, 4.689)	2.902 (1.486, 4.318)
	p 值 ^d		< 0.001	< 0.001

表 22: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周通过访视得到的 FACIT 疲劳评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
第 24 周			
可评价的受试者 ^b			
N	244	246	245
平均值 (SD)	3.734 (8.6950)	7.691 (9.8682)	6.702 (8.6340)
中值	2.000	6.000	5.000
范围	(-16.00; 37.00)	(-19.00; 41.00)	(-26.00; 35.00)
IQ 范围	(-1.000; 9.000)	(1.000; 14.000)	(1.000; 11.000)
[0771] 基于模型的平均变化估计 ^{a, c}			
LS 平均值 (95% CI) ^d	3.559 (2.500, 4.619)	7.550 (6.496, 8.603)	7.111 (6.051, 8.171)
LS 平均差异 (95% CI)		3.990 (2.526, 5.454)	3.551 (2.082, 5.021)
p 值 ^d		< 0.001	< 0.001

^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。

^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在该访视之前满足 TF 标准。

^c 遗失数据被假定为 MAR。

^d LS 平均值和 p 值基于 MMRM 分析。

^h FACIT 疲劳评分基于由 13 个问题组成的 FACIT 疲劳问卷计算, 每个问题以 5 分制 (0-4) 进行分级。FACIT 疲劳评分的范围可以为 0 至 52, 评分越高表示疲劳越少。

[0772] EQ-5D-5L 问卷

[0773] 在第 24 周, 基于综合估计, 与安慰剂组 (LS 平均值: 0.053) 相比, 在古塞库单抗 100mg q4w 组 (LS 平均值: 0.116) 和古塞库单抗 100mg q8w 组 (LS 平均值: 0.115) 中均观察到 EQ-5D 指数评分相对于基线在数值上具有更大的增加 (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[0774] 在第 24 周, 基于综合估计, 与安慰剂组 (LS 平均值: 6.796) 相比, 在古塞库单抗 100mg q4w 组 (LS 平均值: 18.089) 和古塞库单抗 100mg q8w 组 (LS 平均值: 18.371) 中均观察到 EQ-5D 健康状态 VAS 评分相对于基线在数值上具有更大的增加 (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[0775] 到第 24 周 PASDAS 相对于基线的变化

[0776] 与安慰剂组相比, 在评估 PASDAS 的每次访视时 (第 8、16 和 24 周), 在两个古塞库单抗组中均观察到 PASDAS 评分相对于基线在数值上具有更大的降低 (改善) (所有都为标称 $p < 0.001$)。

[0777] 在第 24 周, 基于综合估计, 与安慰剂组 (LS 平均值: -1.336) 相比, 在古塞库单抗 100mg q4w 组 (LS 平均值: -2.399) 和古塞库单抗 100mg q8w 组 (LS 平均值: -2.403) 中均观察到 PASDAS 评分相对于基线在数值上具有更大的降低 (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[0778] 到第24周GRACE指数相对于基线的变化

[0779] 与安慰剂组相比,在评估GRACE指数的每次访视时(第16和24周),在两个古塞库单抗组中均观察到GRACE指数相对于基线在数值上具有更大的降低(改善)(所有都为标称 $p < 0.001$)。在每次访视时,GRACE指数的降低在古塞库单抗组之间类似。

[0780] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组(LS平均值:-1.197)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(LS平均值:-2.589)和古塞库单抗100mg q8w组(LS平均值:-2.592)中均观察到GRACE指数相对于基线在数值上具有更大的降低(两者都为标称 $p < 0.001$)。

[0781] 到第24周mCPDAI相对于基线的变化

[0782] 与安慰剂组相比,在评估mCPDAI评分的每次访视时(第16和24周),在两个古塞库单抗组中均观察到mCPDAI评分相对于基线在数值上具有更大的降低(改善)(所有都为标称 $p < 0.001$)。在两次访视时,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的mCPDAI评分的降低略高。

[0783] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组(LS平均值:-1.30)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(LS平均值:-3.09)和古塞库单抗100mg q8w组(LS平均值:-2.94)中均观察到mCPDAI评分相对于基线在数值上具有更大的降低(两者都为标称 $p < 0.001$)。

[0784] 到第24周基于mCPDAI的低疾病活动

[0785] 在基线处,在古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中,基于mCPDAI指数的具有低疾病活动的受试者的比例分别为1.6%、6.5%和1.6%。

[0786] 与随时间mCPDAI评分相对于基线的变化一致,在第16周,与安慰剂组(12.6%)相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组(分别为34.4%和34.7%)中实现基于mCPDAI评分的低疾病活动的受试者的比例更高(两者都为标称 $p < 0.001$)。古塞库单抗组的比例从第16周到第24周增加,并且与古塞库单抗100mg q4w组相比,古塞库单抗100mg q8w组的比例在数值上更高。

[0787] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组的14.2%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现基于mCPDAI评分的低疾病活动的受试者的比例分别为41.2%和46.4%(两者都为标称 $p < 0.001$)。

[0788] 到第24周的MDA标准

[0789] 在基线处,古塞库单抗100mg q4w组中的1名(0.4%)受试者满足MDA标准(表23)。

[0790] 与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组中在第16周和第24周满足MDA标准的受试者的比例在数值上更大(所有都为标称 $p < 0.001$)。在两次访视时,与古塞库单抗100mg q4w组相比,古塞库单抗100mg q8w组中满足MDA标准的比例在数值上更高。

表 23: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现最小疾病活动 (MDA) 标准的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	246	248	245
基线			
[0791] 可评价 MDA 响应的受试者 ^a	246	248	245
具有 MDA 响应的受试者 ^{b, h}	0	0	1 (0.4%)
第 16 周			
可评价 MDA 响应的受试者 ^a	245	248	243
具有 MDA 响应的受试者 ^{b, h}	8 (3.3%)	42 (16.9%)	32 (13.2%)

表 23: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现最小疾病活动 (MDA) 标准的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	246	248	245
具有 MDA 响应的受试者 ^{b, c, h}	8 (3.3%)	42 (16.9%)	32 (13.1%)
%差异 (95% CI) ^d		13.7 (8.5, 18.8)	9.8 (5.1, 14.5)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001
第 24 周			
可评价 MDA 响应的受试者 ^a	245	246	245
具有 MDA 响应的受试者 ^{b, h}	15 (6.1%)	62 (25.2%)	46 (18.8%)
[0792] 所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	246	248	245
具有 MDA 响应的受试者 ^{b, c, h}	15 (6.1%)	62 (25.0%)	46 (18.8%)
%差异 (95% CI) ^d		18.9 (12.8, 25.0)	12.7 (7.0, 18.4)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 MDA 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

^b 被定义为在评估终点的特定访视之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

^c 遗失访视时的数据的受试者被假定为该访视的非响应者。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e 如果不满足 Mantel Fleiss 标准, 则使用 Fisher 精确检验。否则, 使用通过在随机化之前基线使用非生物 DMARD (是、否) 和 CRP 进行分层的 CMH 测试 (<2.0mg/dL 与 ≥2.0mg/dL) 来计算 p 值。符号 “†” 将作为上标附于使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值。

^h 如果满足 7 个标准 (压痛关节计数 ≤1、肿胀关节计数 ≤1、银屑病活动和严重性指数 ≤1、患者对疼痛的评估 ≤15、患者对疾病活动总体评估 ≤20、HAQ-DI 评分 ≤0.5、压痛著骨点分 ≤1) 中的至少 5 个, 则实现 MDA。

[0793] 到第 24 周的 VLDA 标准

[0794] 在基线处,古塞库单抗组或安慰剂组中没有受试者满足VLDA标准。与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组中在第16周和第24周满足VLDA标准的受试者的比例低,但在数值上更大。在两次访视时,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的比例略高。

[0795] 在第24周,基于综合估计,与安慰剂组的1.2%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中满足VLDA标准的受试者的比例分别为4.9%和4.4% (分别为标称 $p=0.018$ 和 $p=0.032$)。

[0796] 功效和药代动力学

[0797] 基于PK分析集评估所选功效终点和血清古塞库单抗谷浓度之间的关系。在以下分析中使用无缺失数据填补和相应的血清古塞库单抗谷浓度的临床功效数据 (综合估计):

[0798] • 通过第12周的血清古塞库单抗谷浓度得到的第12周的ACR 20或ACR 50响应或者DAS28 (CRP) 相对于基线的变化。

[0799] • 通过第20周的稳态血清古塞库单抗谷浓度得到的第20周或第24周的ACR 20或ACR 50响应或者DAS28 (CRP) 相对于基线的变化。

[0800] • 通过第20周的稳态血清古塞库单抗谷浓度得到的第24周的IGA响应 (在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的受试者中)。

[0801] ACR 20和ACR 50响应以及血清古塞库单抗谷浓度

[0802] 通过第12周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第12周的ACR 20或ACR 50响应率没有明显的暴露-响应关系。

[0803] 未观察到通过第20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第20周或第24周的ACR 20响应率有一致的暴露-响应关系 (图7)。通过第20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第20周或第24周的ACR 50响应率似乎存在较弱的暴露-响应关系 (图8)。

[0804] 通过血清古塞库单抗谷浓度得到的DAS28 (CRP) 相对于基线的变化

[0805] 通过第12周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第12周的DAS28 (CRP) 相对于基线的平均变化没有明显的暴露-响应关系。通过第20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第20周或第24周的DAS28 (CRP) 相对于基线的平均变化也没有明显的暴露-响应关系。

[0806] IGA响应和血清古塞库单抗谷浓度

[0807] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的受试者中,通过第20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第24周的IGA响应没有明显的暴露-响应关系 (图9)。

[0808] 功效汇总

[0809] 主要终点

[0810] • 基于全球 (除美国外) 和美国特定多重性测试程序,与安慰剂组中的受试者 (32.9%) 相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者 (分别为63.7%和64.1%) 在第24周实现ACR 20响应 (两者调整后的 $p<0.001$)。

[0811] 重要次要终点

[0812] 在全球 (除美国外) 和美国特定测试程序中针对多重性控制的主要次要终点

[0813] • 与安慰剂组 (LS平均值:-0.1300) 相比,在古塞库单抗100mg q4w组 (LS平均值:-0.4004) 和古塞库单抗100mg q8w组 (LS平均值:-0.3672) 中均观察到第24周HAQ-DI评分相对于基线具有显著更大的降低 (两者全球和美国特定调整后的 $p<0.001$)。

[0814] • 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的543名 (73.5%) 受试者中,与安慰剂组 (19.1%) 相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组两者中显著更大比例 (分别为68.5%和70.5%) 的受试者在第24周实现0 (清除) 或1 (最小) 的银屑病IGA响应和IGA银屑病评分相对于基线 ≥ 2 级的降低 (两者全球和美国特定调整后的 $p < 0.001$)。

[0815] • 与安慰剂组 (LS平均值:0.95) 相比,在古塞库单抗100mg q4w组 (LS平均值:0.29) 和古塞库单抗100mg q8w组 (LS平均值:0.52) 中均观察到第24周改良的vdH-S评分相对于基线在数值上具有更小 (更少进展) 的变化。基于全球 (除美国外) 特定和美国特定多重性测试程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组中LS平均变化的差异具有统计意义上的显著性 (分别为调整后的全球 $p=0.006$ 和调整后的美国特定 $p=0.011$),但古塞库单抗100mg q8w组中LS平均变化的差异不显著 (分别为调整后的全局 $p=0.068$ 和调整后的美国特定 $p=0.072$)。对于剩余的主要次要终点,在全球 (除美国外) 特定测试程序中未正式测试古塞库单抗100mg q8w组的统计显著性,因为第24周改良的vdH-S评分相对于基线的变化对于该组而言不显著 (调整后的 $p=0.068$)。

[0816] • 与安慰剂组 (LS平均值:3.42) 相比,在古塞库单抗100mg q4w组 (LS平均值:7.04) 和古塞库单抗100mg q8w组 (LS平均值:7.39) 中均观察到第24周SF-36 PCS评分相对于基线在数值上具有更大的改善。基于全球 (除美国外) 特定多重性测试程序,与安慰剂组 (调整后的 $p=0.006$) 相比,古塞库单抗100mg q4w组的平均变化具有统计意义上的显著性,并且在古塞库单抗100mg q8w组中没有正式测试该平均变化。基于US特定测试程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组的平均变化具有统计意义上的显著性 (两者调整后的 $p=0.011$)。

[0817] • 与安慰剂组 (LS平均值:2.14) 相比,在古塞库单抗100mg q4w组 (LS平均值:4.22) 和古塞库单抗100mg q8w组 (LS平均值:4.17) 中均观察到第24周SF-36 MCS评分相对于基线在数值上具有更大的改善。基于全球 (除美国外) 特定多重性测试程序,与安慰剂组 (调整后的 $p=0.006$) 相比,古塞库单抗100mg q4w组的平均变化具有统计意义上的显著性,并且在古塞库单抗100mg q8w组中没有正式测试该平均变化。基于US特定多重性测试程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组或古塞库单抗100mg q8w组的平均变化不具有统计意义上的显著性 (两者调整后的 $p=0.072$)。

[0818] • 基于CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002的汇总数据,在基线处患有起止点炎的728名 (65.0%) 受试者中,与安慰剂组 (29.4%) 相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例 (分别为44.9%和49.6%) 的受试者在第24周实现起止点炎消退。基于全球 (除美国外) 特定多重性测试程序,与安慰剂组 (调整后的 $p=0.006$) 相比,古塞库单抗100mg q4w组中起止点炎消退的受试者的比例显著更大,并且在古塞库单抗100mg q8w组中没有正式测试该比例。基于美国特定多重性测试程序,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中起止点炎消退的受试者的比例显著更大 (两者调整后的 $p=0.030$)。

[0819] • 基于CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002的汇总数据,在基线处患有指趾炎的473名 (42.2%) 受试者中,与安慰剂组 (42.2%) 相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例 (分别为63.5%和59.4%) 的受试者在第24周实现指趾

炎消退。基于全球 (除美国外) 特定多重性测试程序, 与安慰剂组 (调整后的 $p=0.006$) 相比, 古塞库单抗100mg q4w组中指趾炎消退的受试者的比例显著更高, 并且在古塞库单抗100mg q8w组中没有正式测试该比例。基于美国特定多重性测试程序, 与安慰剂组相比, 古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中指趾炎消退的受试者的比例显著更大 (分别为调整后的 $p=0.011$ 和 $p=0.030$)。

[0820] • 在全球 (除美国外) 测试程序中针对多重性控制的主要次要终点以及在美国-特定测试程序中条件控制的主要次要终点

[0821] • 在全球 (除美国外) 测试程序中针对多重性控制以下主要次要终点。另外, 还基于美国特定测试程序测试了两种古塞库单抗剂量的这些终点 (所有都为标称 $p<0.001$), 因为这些终点与主要终点高度相关, 并且与安慰剂组相比, 古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组在第24周实现了ACR 20响应的统计显著性。

[0822] • 与安慰剂组 (LS平均值: -0.97) 相比, 在古塞库单抗100mg q4w组 (LS平均值: -1.62) 和古塞库单抗100mg q8w组 (LS平均值: -1.59) 中均观察到第24周DAS28 (CRP) 评分相对于基线具有显著更大的降低 (两者全球调整后的 $p<0.001$)。

[0823] • 对于以下主要次要终点, 基于全球 (除美国外) 多重性测试程序, 与安慰剂组 (调整后的 $p=0.006$) 相比, 古塞库单抗100mg q4w组表现出统计显著性。与安慰剂组相比, 无法评估古塞库单抗100mg q8w组的统计显著性, 因为第24周改良的vdH-S评分相对于基线的变化的终点在古塞库单抗100mg q8w组中不显著

[0824] • 与安慰剂组 (33.7%) 相比, 在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第16周实现ACR 20响应的受试者的比例 (分别为55.9%和55.2%) 在数值上更高 (标称 $p<0.001$)。

[0825] • 与安慰剂组 (14.2%) 相比, 在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第24周实现ACR 50响应的受试者的比例 (分别为33.1%和31.5%) 在数值上更高 (标称 $p<0.001$)。

[0826] • 与安慰剂组 (9.3%) 相比, 在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第16周实现ACR 50响应的受试者的比例 (分别为20.8%和28.6%) 在数值上更高 (标称 $p<0.001$)。

[0827] • 与安慰剂组 (4.1%) 相比, 在古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在第24周实现ACR 70响应的受试者的比例 (分别为13.1%和18.5%) 在数值上更高 (标称 $p<0.001$)。

[0828] • 仅在美国特定测试程序中条件控制的主要次要终点

[0829] • 基于CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002的汇总数据, 在美国特定测试程序中正式测试了两种古塞库单抗剂量的第24周起止点炎评分相对于基线的变化和第24周指趾炎评分相对于基线的变化, 因为与安慰剂组相比, 第24周的起止点炎消退和第24周的指趾炎消退分别在古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现了统计显著性。

[0830] • 基于CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002的汇总数据, 在基线处患有起止点炎的728名 (65.0%) 受试者中, 与安慰剂组 (LS平均值: -1.02) 相比, 在古塞库单抗100mg q4w组 (LS平均值: -1.59) 和古塞库单抗100mg q8w组 (LS平均值: -1.52) 中均观察到在第24周LEI评分相对于基线在数值上有更大的降低 (两者都为标称 $p<0.001$)。

[0831] • 基于CNT01959PSA3001和CNT01959PSA3002的汇总数据,在基线处患有指趾炎的473名(42.2%)受试者中,与安慰剂组(LS平均值:-4.21)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(LS平均值:-5.97)和古塞库单抗100mg q8w组(LS平均值:-6.10)中均观察到在第24周指趾炎评分相对于基线在数值上有更大的降低(分别为标称 $p=0.002$ 和 $p<0.001$)。

[0832] • 其他次要功效分析

[0833] • 与减轻关节体征和症状相关的其他功效终点

[0834] • 从第2周到第24周,对于每种ACR分量,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组的、相对于基线的中值改善百分比在数值上更大,除了第2周的肿胀关节计数之外。

[0835] • 在第24周,与安慰剂组的44.7%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现PsARC响应的受试者的比例分别为68.6%和72.6%(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0836] • 在第24周,与安慰剂组的18.3%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现基于DAPSA指数的低疾病活动或缓解的受试者的比例分别为35.5%和38.7%(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0837] 与躯体功能相关的其他功效终点

[0838] • 在第24周,与安慰剂组的31.4%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组的HAQ-DI响应率(被定义为分数在基线处HAQ-DI评分 ≥ 0.35 的受试者中相对于基线改善 ≥ 0.35)分别为56.1%和50.0%(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0839] • 与皮肤疾病相关的其他功效终点

[0840] • 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度)的IGA评分的543名(73.5%)受试者中:

[0841] • 在第16周和第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中均观察到在数值更大比例的具有PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI100响应的受试者(所有都为标称 $p<0.001$)。

[0842] • 在第24周,与安慰剂组的11.5%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现PASI 75和ACR 20响应两者的受试者的比例分别为57.1%和56.8%(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0843] • 在第24周,与安慰剂组的15.3%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现PASI 75和改良的PsARC响应两者的受试者的比例分别为60.9%和65.3%(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0844] • 在第24周,与安慰剂组的7.7%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现0(清除)的IGA评分的受试者的比例分别为50.5%和50.0%(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0845] • 在第24周,与安慰剂组(37.8%)相比,古塞库单抗100mg q4w组(86.8%)和古塞库单抗100mg q8w组(83.3%)中在数值更大比例的受试者实现DLQI评分相对于基线在临床上有意义地改善 ≥ 5 分(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0846] • 与起止点炎和指趾炎相关的其他功效终点

[0847] • 仅基于CNT01959PSA3002数据,在基线处患有起止点炎的506名(68.5%)受试者中,在从第2周到第24周的每次访视时,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组中实现起止点

炎消退的受试者的数量在数值上较高。

[0848] • 仅基于CNT01959PSA3002数据,在基线处患有指趾炎的331名(44.8%)受试者中,在从第2周到第24周的每次访视时,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组中实现指趾炎消退的受试者的数量在数值上更高。

[0849] • 与BASDAI相关的其他功效终点

[0850] • 在基线处患有脊柱炎和外周关节炎的258名(34.9%)受试者中,在从第8周到第24周的每次访视时,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中均观察到BASDAI相对于基线在数值上具有更大的降低

[0851] • 从第8周到第24周,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗组中实现BASDAI评分改善 $\geq 20\%$ 、 $\geq 50\%$ 和 $\geq 70\%$ 的受试者的比例在数值上更大。

[0852] 与关节结构损伤相关的其他功效终点

[0853] • 与安慰剂组中的64.7%相比,改良的vdH-S评分相对于基线变化 ≤ 0 的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为67.3%,在古塞库单抗100mg q8w组中为63.4%(分别为标称 $p=0.555$ 和 $p=0.751$)。

[0854] • 与安慰剂组中的66.8%相比,改良的vdH-S侵蚀评分相对于基线变化 ≤ 0 的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为71.4%,在古塞库单抗100mg q8w组中为66.3%(分别为标称 $p=0.268$ 和 $p=0.867$)。

[0855] • 与安慰剂组中的78.6%相比,第24周改良的vdH-S JSN评分相对于基线变化 ≤ 0 的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组中为80.2%,在古塞库单抗100mg q8w组中为78.8%(分别为标称 $p=0.669$ 和 $p=0.903$)。

[0856] 与健康相关生活质量和其他患者报告的结果相关的其他功效终点

[0857] • 在第24周,与安慰剂组的40.2%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-36 PCS评分相对于基线在临床上有意义地改善 ≥ 5 分的受试者的比例分别为55.9%和60.1%(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0858] • 在第24周,与安慰剂组的30.9%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-36 MCS评分相对于基线在临床上有意义地改善 ≥ 5 分的受试者的比例分别为34.3%和37.5%(分别为标称 $p=0.424$ 和 $p=0.124$)。

[0859] • 在第24周,与安慰剂组的45.5%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现FACIT疲劳评分相对于基线改善 ≥ 4 分的受试者的比例分别为59.6%和60.5%(分别为标称 $p=0.002$ 和 $p<0.001$)。

[0860] • 在第24周,与安慰剂组(LS平均值:0.053)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(LS平均值:0.116)和古塞库单抗100mg q8w组(LS平均值:0.115)中均观察到EQ-5D指数评分相对于基线在数值上具有更大的增加(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0861] • 在第24周,与安慰剂组(LS平均值:6.796)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(LS平均值:18.089)和古塞库单抗100mg q8w组(LS平均值:18.371)中均观察到EQ-5D健康状态VAS评分相对于基线在数值上具有更大的增加(两者都为标称 $p<0.001$)。

[0862] 综合疾病活动评分的改善

[0863] • 在第24周,与安慰剂组的6.1%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中满足MDA标准的受试者的比例分别为18.8%和25.0%(两者都为标称 $p<$

0.001)。在第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中也观察到其他PsA综合疾病活动评分(包括PASDAS、GRACE指数和mCPDAI评分)有更大的改善(所有都为标称 $p<0.001$)。

[0864] 功效和药代动力学

[0865] • 通过第20周的稳态古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第24周的ACR 50响应率似乎存在较弱的暴露-响应关系,而未观察到第24周的ACR 20响应率有一致的暴露-响应关系。

[0866] • 通过第20周的稳态古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第20周或第24周的DAS28 (CRP) 相对于基线的平均变化没有明显的暴露-响应关系。

[0867] • 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的受试者中,通过第20周的稳态古塞库单抗稳态谷浓度四分位数得到的第24周的IGA响应没有明显的暴露-响应关系。

[0868] 功效和抗古塞库单抗的抗体

[0869] • 抗古塞库单抗的抗体的存在不排除到第24周抗古塞库单抗的抗体呈阳性的受试者的ACR响应。然而,抗古塞库单抗的抗体呈阳性的少量受试者 ($n=10$) 限制了抗古塞库单抗的抗体对临床功效的影响的明确结论。

[0870] 安全性结果

[0871] 不良事件

[0872] 表24中提供了到第24周报告的AE的全面汇总。研究药剂施用的平均次数在各治疗组之间是一致的。

表 24: 到第 24 周治疗期间出现的不良事件的全面汇总; 安全性分析集 (研究 CNTO1959PSA3002)				
	<u>安慰剂</u>	<u>古塞库单抗</u>		<u>组合</u>
		<u>100mg q8w</u>	<u>100mg q4w</u>	
[0873] 分析集: 安全性分析集	246	248	245	493
随访的平均持续时间 (周)	24.0	23.9	23.8	23.9
研究药剂施用的平均次数	5.9	5.9	5.9	5.9
安慰剂施用的平均次数	5.9	2.0	0.0	1.0
古塞库单抗施用的平均次数	0.0	3.9	5.9	4.9

表 24: 到第 24 周治疗期间出现的不良事件的全面汇总; 安全性分析集 (研究 CNTO1959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗		组合
		100mg q8w	100mg q4w	
出现 1 次或多次不良事件的受试者	100 (40.7%)	114 (46.0%)	113 (46.1%)	227 (46.0%)
出现 1 次或多次严重不良事件的受试者	7 (2.8%)	3 (1.2%)	8 (3.3%)	11 (2.2%)
出现导致中断研究药剂的 1 个或多个不良事件的受试者	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)
出现 1 次或多次重度不良事件的受试者	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
出现 1 次或多次感染的受试者	45 (18.3%)	40 (16.1%)	49 (20.0%)	89 (18.1%)
出现 1 次或多次严重感染的受试者	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
出现 1 个或多个注射部位反应的受试者	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
出现 1 个或多个恶性肿瘤事件的受试者	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
出现 1 次或多次机会性感染的受试者	0	0	0	0
出现导致死亡的 1 个或多个事件的受试者	0	0	0	0

注: 对于任何给定事件, 受试者仅被计数一次, 而不管他们实际经历该事件的次数有多少。使用 MedDRA 版本 21.1 对不良事件进行编码。

[0875] 与安慰剂组相比, 古塞库单抗治疗组中到第24周经历1个或多个AE的受试者的比例略高: 古塞库单抗100mg q4w组中为46.1%, 古塞库单抗100mg q8w组中为46.0%, 安慰剂组中为40.7%。

[0876] 报告的AE的最常见SOC是感染和侵染, 并且该SOC中事件的总体频率在各治疗组之间是相当的 (古塞库单抗100mg q4w组中为17.6%, 古塞库单抗100mg q8w组中为15.7%, 安慰剂组中为17.1%)。第二常见的SOC是其中古塞库单抗治疗组的AE发生频率高于安慰剂组的调查研究 (古塞库单抗100mg q4w组中为14.3%, 古塞库单抗100mg q8w组中为14.5%, 安慰剂组中为7.7%)。

[0877] 表25中示出了到第24周任何治疗组中频率 $\geq 5\%$ 的最常见的PT (排除严重AE)。报告的最常见PT是ALT增加 (古塞库单抗100mg q4w组中为10.2%, 古塞库单抗100mg q8w组中为6.0%, 安慰剂组中为4.5%), 然后是AST增加 (古塞库单抗100mg q4w组中为4.5%, 古塞库单抗100mg q8w组中为5.6%, 安慰剂组中为2.4%)。与安慰剂组相比, ALT增加的AE在古塞库单抗治疗组中报告的频率更高, 并且与古塞库单抗100mg q8w组相比, ALT增加的AE在古塞库单抗100mg q4w组中报告的频率更高。

表 25: 由 MedDRA 系统-器官类别和首选术语得到的到第 24 周任何治疗组中出现频率为至少 5%的治疗期间出现的不良事件（排除严重不良事件）的受试者的数量；安全性分析集（研究 CTO1959PSA3002）

	安慰剂	古塞库单抗		组合
		100mg q8w	100mg q4w	
分析集：安全性分析集	246	248	245	493
随访的平均持续时间（周）	24.0	23.9	23.8	23.9
研究药剂施用的平均次数	5.9	5.9	5.9	5.9
[0878] 出现 1 次或多次不良事件（排除严重事件）的受试者	99 (40.2%)	113 (45.6%)	109 (44.5%)	222 (45.0%)
MedDRA 系统-器官类别/首选术语 调查研究				
	19 (7.7%)	36 (14.5%)	35 (14.3%)	71 (14.4%)
丙氨酸转氨酶增加			25	
	11 (4.5%)	15 (6.0%)	(10.2%)	40 (8.1%)
天冬氨酸转氨酶增加			11	25
	6 (2.4%)	14 (5.6%)	(4.5%)	(5.1%)

注：对于任何给定事件，受试者仅被计数一次，而不管他们实际经历该事件的次数有多少。使用 MedDRA 版本 21.1 对不良事件进行编码。

[0879] 按基线年龄组得到的到第24周的不良事件

[0880] 将年龄分为以下组：<45岁 (n=340)、≥45至<65岁 (n=366)、≥65岁 (n=33) 和 ≥75岁 (n=1)。与安慰剂组相比，古塞库单抗治疗组中报告AE的受试者的比例在<45岁的年龄组中更高，并且在≥45至<65岁的年龄组中类似。在≥65岁的年龄组中，古塞库单抗100mg q4w组中报告AE的受试者的比例高于古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中报告AE的受试者的比例；然而，该年龄组中受试者的数量较少：

[0881] • <45岁 (n=340)：古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为47.2%、47.7%和33.7%。

[0882] • ≥45至<65岁 (n=366)：古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为44.4%、45.9%和46.6%。

[0883] • ≥65岁 (n=33)：古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为54.5%、27.3%和36.4%。

[0884] 通过基线使用非生物DMARD得到的到第24周的不良事件

[0885] 将受试者分为以下组：无 (n=227)、MTX (n=443)、任何非MTX DMARD (n=69)、SSZ (n=31)、HCQ (n=3)、LEF (n=35) 和任何DMARD (n=512)。

[0886] 对于每个亚组，与安慰剂组相比，古塞库单抗治疗组中到第24周报告的具有AE的

受试者的比例略高。总体而言,与在基线处无的受试者相比,MTX和任何DMARD亚组中报告AE的受试者的比例通常更高:

[0887] • 无 (n=227): 古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为46.7%、34.6%和29.7%。

[0888] • 甲氨蝶呤 (n=443): 古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为46.6%、52.5%和45.5%。

[0889] • 任何DMARD (n=512): 古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为45.9%、51.2%、45.3%。

[0890] 剩余亚组中受试者数量极少。这些受试者中的AE特性与总群体大体一致,并且在这些受试者中未鉴定出特定的模式。

[0891] 与总群体一致,报告的AE的最常见SOC是所有亚组 (除了未使用其中调查研究最常见的非生物DMARD亚组外) 中的感染和侵袭。

[0892] 重度不良事件

[0893] 报告1个或多个重度AE的受试者的比例较低,在古塞库单抗100mg q4w组中为0.8%,在古塞库单抗100mg q8w组中为0.4%,安慰剂组中为0.8%。所有事件都是单一发生的。

[0894] 合理相关的不良事件

[0895] 到第24周,经历至少1个合理相关的AE的受试者的比例在各治疗组中类似 (在古塞库单抗100mg q4w组中为16.3%,在古塞库单抗100mg q8w组中为16.9%,在安慰剂组中为14.2%)。

[0896] 死亡

[0897] 到第24周,该研究中未报告死亡。

[0898] 严重不良事件

[0899] 到第24周经历1个或多个SAE的受试者的比例为:在古塞库单抗100mg q4w组中为3.3%,在古塞库单抗100mg q8w组中为1.2%,在安慰剂组中为2.8% (表26)。所有事件都是单一发生的,并且未鉴定出SAE的特定模式。

表 26: 由 MedDRA 系统-器官类别和首选术语得到的到第 24 周具有 1 个或多个治疗期间出现的严重不良事件的受试者的数量; 安全性分析集 (研究 CNTO1959PSA3002)

	<u>安慰剂</u>	<u>古塞库单抗</u>		<u>组合</u>
		<u>100mg q8w</u>	<u>100mg q4w</u>	
分析集: 安全性分析集	246	248	245	493
随访的平均持续时间 (周)	24.0	23.9	23.8	23.9
研究药剂施用的平均次数	5.9	5.9	5.9	5.9
出现 1 次或多次严重不良事件的受试者	7 (2.8%)	3 (1.2%)	8 (3.3%)	11 (2.2%)
MedDRA 系统-器官类别/首选术语				
感染和侵染			3	3
	0	0	(1.2%)	(0.6%)
急性乙型肝炎			1	1
	0	0	(0.4%)	(0.2%)

表 26: 由 MedDRA 系统-器官类别和首选术语得到的到第 24 周具有 1 个或多个治疗期间出现的严重不良事件的受试者的数量; 安全性分析集 (研究 CNT01959PSA3002)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w 组合
[0901]	卵巢炎	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	流感性肺炎	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	受伤、中毒和手术并发症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%) (0.6%)
	踝关节骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	股骨骨折	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	下肢骨折	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	金属中毒	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	术后瘘	1 (0.4%)	0	0
	心脏疾病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	冠状动脉疾病	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	不稳定性心绞痛	1 (0.4%)	0	0
	一般异常及施药部位状况	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	发热	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	肌肉骨骼和结缔组织疾病	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	骨关节炎	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	神经系统疾病	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	缺血性中风	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	血管疾病	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	蓝趾综合征	0	0	1 (0.4%) (0.2%)
	胃肠道疾病	1 (0.4%)	0	0

表 26: 由 MedDRA 系统-器官类别和首选术语得到的到第 24 周具有 1 个或多个治疗期间出现的严重不良事件的受试者的数量; 安全性分析集 (研究 CNT01959PSA3002)

	安慰剂	古塞库单抗		组合
		100mg q8w	100mg q4w	
炎症肠病	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆疾病	1 (0.4%)	0	0	0
药源性肝损伤	1 (0.4%)	0	0	0
代谢及营养失调	1 (0.4%)	0	0	0
[0902] 肥胖症	1 (0.4%)	0	0	0
良性、恶性及非特异性肿瘤 (含囊肿和息肉)	1 (0.4%)	0	0	0
透明细胞肾细胞癌	1 (0.4%)	0	0	0
肾及泌尿道疾病	1 (0.4%)	0	0	0
肾小管间质性肾炎	1 (0.4%)	0	0	0

注: 对于任何给定事件, 受试者仅被计数一次, 而不管他们实际经历该事件的次数有多少。使用 MedDRA 版本 21.1 对不良事件进行编码。

[0903] 按基线年龄组得到的到第24周的严重不良事件

[0904] 在基线处SAE和年龄之间不存在特定的关联模式。

[0905] • <45岁 (n=340): 古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为4.6%、0和1.0%。

[0906] • ≥45至<65岁 (n=366): 古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为2.4%、2.8%和4.6%。

[0907] • ≥65岁 (n=33): 未报告事件。

[0908] 通过基线使用非生物DMARD得到的到第24周的严重不良事件

[0909] 对于报告SAE的每个亚组, 具有SAE的受试者的比例在治疗组中大致相当。

[0910] • 无 (n=227): 古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为4.0%、0和2.7%。

[0911] • 甲氨蝶呤 (n=443): 古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为3.4%、2.1%和3.2%。

[0912] • 任何DMARD (n=512): 古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别为2.9%、1.8%和2.9%。

[0913] 在剩余亚组中未报告SAE。

[0914] 合理相关的严重不良事件

[0915] 到第24周, 经历至少1个合理相关的SAE的受试者的比例较低 (在古塞库单抗100mg

q4w组中为0.4%，在古塞库单抗100mg q8w组中为0.4%，在安慰剂组中为1.2%）。

[0916] 实施例2：评估皮下施用的古塞库单抗在患有活性银屑病关节炎的受试者（包括以前用生物抗TNF α 药剂治疗过的那些）中的功效和安全性的3期多中心随机双盲安慰剂对照研究（CNT01959PSA3001）

[0917] 研究（CNT01959PSA3001）是一项古塞库单抗在患有活性PsA的受试者中的3期多中心随机双盲安慰剂对照3臂研究，所述受试者对标准疗法（例如，非生物DMARD、阿普斯特或NSAID）具有不充分的响应。另外，受试者（大约30%）以前可能用多达2种抗TNF α 药剂治疗过。该研究包括长达6周的筛选期、大约1年（即52周）的盲法治疗期（包括从第0周至第24周的安慰剂对照期和从第24周至第52周的积极治疗期）以及在第52周之后8周的安全性随访期。该研究将招募大约360名受试者。进行该研究以评估古塞库单抗在患有活性银屑病关节炎（PsA）的受试者中的临床功效、安全性和药代动力学（PK）。第二目标是评估以下古塞库单抗治疗的以下项：

[0918] • 改善银屑病皮肤病变的功效

[0919] • 躯体功能的改善

[0920] 方法

[0921] 研究设计概况

[0922] 研究设计的图解示意图示于图10中。

[0923] 在第0周，使用通过基线非生物DMARD使用（是、否）和通过先前暴露于抗TNF α 药剂（是/否）进行分层的排列块随机化，将满足所有纳入和排除标准的大约360名受试者以1:1:1的比例随机分配至以下3个治疗组中的1个治疗组中：

[0924] • 组I（n=120）：从第0周至第48周每4周（q4w）施用古塞库单抗古塞库单抗SC 100mg。

[0925] • 组II（n=120）：在第0周和第4周然后q8w（第12周、第20周、第28周、第36周和第44周）施用古塞库单抗SC 100mg，并在其他访视（第8周、第16周、第24周、第32周、第40周和第48周）注射安慰剂以维持盲目。

[0926] • 组III（n=120）：从第0周至第20周施用安慰剂SC q4w，并在第24周交叉以到第48周接受古塞库单抗100mg q4w。

[0927] 在第16周，组I、II和III中在压痛和肿胀关节计数两者方面相对于基线改善<5%的所有受试者被认为满足早期脱离（EE）标准。这些受试者保持其第0周被随机化的剂量方案，但允许开始或增加所允许的伴随药物中的一种的剂量直至方案中所指定的最大允许剂量，其中在第24周访视前完成滴定至稳定剂量。

[0928] 功效评价包括关节评估（肿胀和压痛关节计数）、患者对疼痛的评估、患者对疾病活动（关节炎和银屑病）的整体评估、患者对疾病活动（关节炎）的整体评估、医师对疾病活动的整体评估、健康评估问卷-残疾指数（HAQ-DI）、C反应蛋白（CRP）、患者对皮肤疾病活动的评估、银屑病的体表面积（BSA）、银屑病面积和严重性指数（PASI）、研究者对银屑病的整体评估（IGA）、指趾炎评估、基于Leeds起止点炎指数（LEI）和加拿大脊柱关节炎研究协会（SPARCC）标准的起止点炎评估、巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数（BASDAI；对于患有原发性PsA亚型脊柱炎伴外周关节炎的受试者）、美国风湿病学会（ACR）响应、最小疾病活动（MDA）和极低疾病活动（VLDA）、银屑病关节炎疾病活动评分（PASDAS）、银屑病和银屑病关节炎研

研究和评估小组 (GRAPPA) 综合评分 (GRACE) 指数、使用CRP的疾病活动指数评分28 (DAS28)、银屑病关节炎的疾病活动指数 (DAPSA)、银屑病关节炎响应标准 (PsARC)、36项短期健康调查 (SF-36)、慢性病治疗的功能评估 (FACIT) 疲劳、患者报告的结果测量信息系统 (PROMIS) - 29。

[0929] 安全性评估包括不良事件 (AE)、严重不良事件 (SAE)、注射部位和过敏反应、临床实验室参数 (血液学和化学; 尿妊娠期测试)、电子哥伦比亚自杀严重性评定量表 (eC-SSRS)、身体检查、生命体征、心电图 (ECG; 仅第0周) 和肺结核 (TB) 的早期检测。

[0930] 从所有受试者收集用于分析药效动力学生物标志物的样品。

[0931] 研究群体

[0932] 目标群体由患有活性PsA的成年男性或女性组成, 这些男性或女性对标准疗法 (例如, 非生物DMARD、阿普斯特或NSAID) 具有不充分的响应。另外, 大约30%的研究群体以前可能暴露于多达2种抗TNF α 药剂。

[0933] 为了符合该研究的资格, 受试者在知情同意时必须至少年满18岁, 在第一次施用研究药剂之前至少6个月被诊断患有PsA, 并且在筛选时满足银屑病关节炎 (CASPAR) 42的分类标准。受试者必须患有活性PsA, 如在筛选和基线时压痛关节 ≥ 3 个且肿胀关节 ≥ 3 个并且在筛选时CRP ≥ 0.3 mg/dL所定义。受试者在第一次施用研究药剂之前必须具有对标准PsA疗法 (包括非生物DMARD (≥ 3 个月)、阿普斯特 (≥ 4 个月) 和/或NSAID疗法 (≥ 4 周)) 响应不充分的书面证据或不耐受的证据。允许以前暴露于多达2种抗TNF α 药剂的受试者, 但将其限制为研究群体的大约30%。

[0934] 受试者必须患有PsA子集中的至少1种: 远端指间 (DIP) 关节累及、无类风湿结节多关节性关节炎、残毁性关节炎、不对称性外周关节炎或脊柱炎伴外周关节炎。另外, 受试者必须患有活性斑块型银屑病, 具有至少1个直径 ≥ 2 cm的银屑病斑块或与银屑病一致的指甲变化或斑块型银屑病的记录史。

[0935] 在研究期间, 允许受试者继续稳定剂量的非生物DMARD (限于MTX [≤ 25 mg/周]、SSZ [≤ 3 g/天]、HCQ [≤ 400 mg/天] 或 LEF [≤ 20 mg/天])、低剂量口服皮质类固醇 ($\leq$ 每天10mg 泼尼松或等效物) 或NSAID和其他止痛药治疗。如果受试者在基线处未使用这些药物, 则必需在第一次施用研究药剂之前 ≥ 4 周 (对于MTX、SSZ或HCQ)、 ≥ 12 周 (LEF) 或 ≥ 2 周 (对于NSAID和其他止痛药或口服皮质类固醇) 停用这些药物。另外, 受试者必须满足筛选实验室测试结果以及TB史和测试结果的标准, 同意使用足够的节育措施, 避免长时间暴露在阳光下, 并在研究期间避免使用日光浴或其他紫外光源。

[0936] 剂量和施用

[0937] 通过SC注射施用所有研究药剂 (古塞库单抗和安慰剂)。基于使用来自患有PsA的受试者的2期研究 (CNT01959PSA2001) 的数据的古塞库单抗临床功效、安全性、PK数据和暴露响应建模分析, 选择2种剂量方案用于在古塞库单抗3期PsA计划中进行评估, 并且随机分配合格的受试者以在第0周接收以下3种治疗中的1种:

[0938] • 古塞库单抗100mg q4w: 受试者从第0周至第48周接受SC古塞库单抗100mg q4w。

[0939] • 在第0周和第4周然后q8w (下文称为古塞库单抗100mg q8w组) 施用古塞库单抗100mg: 受试者从第0周和第4周然后q8w (第12周、第20周、第28周、第36周、第44周) 接受SC古塞库单抗100mg, 并在其他访视 (第8周、第16周、第24周、第32周、第40周、第48周) 注射安慰

剂以维持盲目。

[0940] • 安慰剂:受试者从第0周至第20周接受SC安慰剂q4w,并且在第24周交叉以从第24周至第48周接受SC古塞库单抗100mg q4w。

[0941] 在第0周和第4周然后每8周施用古塞库单抗100mg剂量方案的基本原理

[0942] • 该剂量方案在2期PsA研究(CNT01959PSA2001)和3项全球银屑病3期研究中进行评估。在CNT01959PSA2001研究中,在患有活性PsA和银屑病的BSA $\geq 3\%$ 的患者中,观察到该剂量方案在PsA的所有重要领域(包括关节体征和症状、躯体功能、银屑病、起止点炎、指趾炎和生活质量)中都具有强大的功效和临床上有意义的改善。另外,在3期银屑病研究中,也观察到该剂量方案对中度至重度银屑病患者的斑块型银屑病具有显著的有益效果。

[0943] • 在第4周包括额外的剂量,以确保古塞库单抗谷水平不会降至稳态水平下获得的那些水平以下。该额外的第4周剂量在前12周产生比稳态下稍高的C_{max}和C_谷(分别为 $\sim 21\%$ 和 $\sim 18\%$),并且可使得响应更快开始。然而,预期该剂量方案不会在第24周产生显著高于在维持期间(即,从第24周开始)通过q8w给药所实现的功效水平。

[0944] • 该剂量方案的安全性已在大型银屑病发展计划中确立。此外,PsA和RA患者的2期研究中的安全特性与银屑病计划中所见的安全特性一致。

[0945] 每4周施用古塞库单抗100mg剂量方案的基本原理

[0946] • 包括100mg q4w的剂量方案,以确定更频繁给药是否可在PsA中实现更高的功效。

[0947] • 基于来自CNT01959PSA2001的数据的建模分析表明,更高或更频繁的剂量方案可在PsA中实现更好的功效。

[0948] • 对抗TNF α 或其他生物治疗反应具有不充分的响应的患者更难以治疗,并且可受益于更高的剂量25。

[0949] • 基于3期银屑病计划中的暴露安全性分析,预期用100mg q4w剂量方案治疗会产生可接受的安全性。

[0950] • 古塞库单抗已被证明在多个患者群体中具有可接受的安全特性,包括用在2期RA研究(200mg q8w)中研究的较高剂量方案。

[0951] 总体而言,预期选择用于该研究的2种剂量方案的古塞库单抗(100mg q4w和100mg q8w)可提供对古塞库单抗在PsA的最佳有益效果/风险特征的充分评估。

[0952] 研究药剂由护理专业人员(HCP)在第0周和第4周现场施用。从第8周开始,由研究者和受试者自行决定,经过适当和记录在案的培训后,受试者可以选择在HCP的监督下在研究地点自行施用研究药剂,或继续由HCP注射研究药剂。

[0953] 到第24周,现场施用研究药剂将从研究药剂施用的预定日期开始 ± 4 天发生。研究药剂施用间隔至少14天。

[0954] 功效评价-终点

[0955] 主要终点

[0956] 主要终点是在第24周实现ACR 20响应的受试者的比例。

[0957] 重要次要终点

[0958] 1.基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度)的IGA评分的受试者中在第24周具有IGA的银屑病响应(即现0(清除)或1(最小)的IGA银屑病评分和相对于基线 ≥ 2 级的

降低)的受试者的比例。

[0959] 2.在第24周HAQ-DI评分相对于基线的变化。

[0960] 3.在第24周SF-36 PCS相对于基线的变化。

[0961] 4.在第24周DAS28 (CRP) 相对于基线的变化。

[0962] 5.在第16周实现ACR 20响应的受试者的比例。

[0963] 6.在第24周实现ACR 50响应的受试者的比例。

[0964] 7.在第24周实现ACR 70响应的受试者的比例。

[0965] 8.在第16周实现ACR 50响应的受试者的比例。

[0966] 9.基线处患有起止点炎的受试者中在第24周出现起止点炎消退的受试者的比例。

[0967] 10.基线处患有起止点炎的受试者中在第24周起止点炎评分(基于LEI)相对于基线的变化。

[0968] 11.基线处患有指趾炎的受试者中在第24周出现指趾炎消退的受试者的比例。

[0969] 12.基线处患有指趾炎的受试者中在第24周指趾炎评分相对于基线的变化。

[0970] 13.在第24周SF-36 MCS相对于基线的变化。

[0971] 其他次要终点

[0972] 与减轻体征和症状以及躯体功能相关的终点

[0973] 1.到第24周通过随时间访视得到的实现ACR 20、ACR 50和ACR70响应的受试者的比例。

[0974] 2.到第24周通过访视得到的ACR分量。

[0975] 3.到第24周通过随时间访视得到的ACR分量相对于基线的变化百分比。

[0976] 4.到第24周通过随时间访视得到的HAQ-DI评分相对于基线的变化。

[0977] 5.基线处具有 ≥ 0.35 的HAQ-DI评分的那些受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现HAQ-DI评分的临床上有意义的改善(相对于基线 ≥ 0.35 的改善)的受试者的比例。

[0978] 6.到第24周通过随时间访视得到的实现DAS28 (CRP) 响应的受试者的比例。

[0979] 7.到第24周通过随时间访视得到的实现DAS28 (CRP) 缓解的受试者的比例。

[0980] 8.到第24周通过随时间访视得到的DAS28 (CRP) 相对于基线的变化。

[0981] 9.到第24周通过随时间访视得到的实现基于改良的PsARC的响应的受试者的比例。

[0982] 10.基线处患有起止点炎的受试者中到第24周通过随时间访视得到的出现起止点炎消退的受试者的比例。

[0983] 11.基线处患有起止点炎的受试者中到第24周通过随时间访视得到的起止点炎评分相对于基线的变化。

[0984] 12.基线处患有指趾炎的受试者中到第24周通过随时间访视得到的出现指趾炎消退的受试者的比例。

[0985] 13.基线处患有指趾炎的受试者中到第24周通过随时间访视得到的指趾炎评分相对于基线的变化。

[0986] 14.到第24周通过随时间访视得到的PASDAS评分相对于基线的变化。

[0987] 15.到第24周通过随时间访视得到的GRACE指数相对于基线的变化。

[0988] 16.到第24周通过随时间访视得到的DAPSA评分相对于基线的变化。

[0989] 17. 到第24周通过随时间访视得到的实现MDA的受试者的比例。

[0990] 18. 患有脊柱炎和外周关节累及作为其PsA的主要关节炎表现并且在基线处BASDAI评分 >0 的受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现BASDAI评分相对于基线改善 $\geq 20\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 70\%$ 和 $\geq 90\%$ 的受试者的比例。

[0991] 19. 在具有PsA的脊柱炎和外周关节炎表现并且在基线处BASDAI >0 的受试者中到第24周通过随时间访视得到的BASDAI评分相对于基线的变化。

[0992] 20. 到第24周通过随时间访视得到的基于PASDAS具有低或极低疾病活动的受试者的比例。

[0993] 21. 到第24周通过随时间访视得到的基于GRACE评分具有低或极低疾病活动的受试者的比例。

[0994] 22. 到第24周通过随时间访视得到的基于DAPSA具有低疾病活动或缓解的受试者的比例。

[0995] 23. 到第24周通过随时间访视得到的具有极低疾病活动的受试者的比例。

[0996] 与皮肤疾病相关的终点

[0997] 1. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现PASI评分相对于基线改善 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 $\geq 100\%$ 的受试者的比例。

[0998] 2. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现PASI 75和ACR20响应的受试者的比例。

[0999] 3. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的实现PASI 75和改良的PsARC响应的受试者的比例。

[1000] 4. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的具有0 (清除) 的IGA评分的受试者的比例。

[1001] 5. 基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的IGA评分的受试者中到第24周通过随时间访视得到的PASI评分相对于基线的变化。

[1002] 与健康相关的生活质量相关的终点

[1003] 1. 到第24周通过随时间访视得到的SF-36 PCS评分相对于基线的变化。

[1004] 2. 到第24周通过随时间访视得到的SF-36 MCS评分相对于基线的变化。

[1005] 3. 到第24周通过随时间访视得到的SF-36的领域量表评分相对于基线的变化。

[1006] 4. 到第24周通过随时间访视得到的实现SF-36 MCS评分相对于基线改善 ≥ 5 分的受试者的比例。

[1007] 5. 到第24周通过随时间访视得到的实现SF 36 PCS评分相对于基线改善 ≥ 5 分的受试者的比例。

[1008] 6. 到第24周通过随时间访视得到的FACIT疲劳相对于基线的变化。

[1009] 7. 到第24周通过随时间访视得到的实现FACIT疲劳评分改善相对于基线改善 ≥ 4 分的受试者的比例。

[1010] 8. 到第24周通过随时间访视得到的PROMIS 29评分相对于基线的变化。

[1011] 9. 通过第24周的ACR 20响应 (主要终点) 得到的第24周的FACIT疲劳评分相对于基线的变化。

[1012] 10.通过第24周的ACR 20响应(主要终点)得到的实现第24周的FACIT疲劳评分相对于基线改善 ≥ 4 分的受试者的比例。

[1013] 11.到第24周通过访视得到的实现PROMIS-29领域评分改善 ≥ 3 分的受试者的比例。

[1014] 12.到第24周通过访视得到的实现PROMIS-29领域评分改善 ≥ 5 分的受试者的比例。

[1015] 结果

[1016] 药代动力学、免疫原性、药效动力学和药物基因组学结果

[1017] PK评价中包括总共254名受试者,这些受试者接受至少1次剂量的古塞库单抗,并且在施用古塞库单抗后收集至少1个有效样本。PK评价将仅接受安慰剂的受试者排除在外。

[1018] 随时间推移的血清古塞库单抗浓度

[1019] 图11中以图形方式显示了到第24周按古塞库单抗治疗组和访视得到的血清古塞库单抗谷浓度的中值和IQ范围。

[1020] 在SC施用古塞库单抗后,古塞库单抗100mg q4w组的血清古塞库单抗谷浓度通常到第12周达到稳态,100mg q8w组到第20周达到稳态(图11)。在古塞库单抗100mg q4w组中,中值稳态血清古塞库单抗谷浓度在第12周为 $3.90\mu\text{g/mL}$,并且到第24周保持不变($4.34\mu\text{g/mL}$)。在古塞库单抗100mg q8w组中,中值稳态血清古塞库单抗谷浓度在第20周为 $0.95\mu\text{g/mL}$ 。与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的中值稳态血清古塞库单抗谷浓度高大约4至5倍(图11)。

[1021] 在古塞库单抗100mg q4w组中,满足或不满足EE标准的受试者在第12周的中值稳态古塞库单抗谷浓度分别为 1.41 和 $3.99\mu\text{g/mL}$ 。在古塞库单抗100mg q8w组中,满足或不满足EE标准的受试者在第20周的中值稳态古塞库单抗谷浓度分别为 0.89 和 $0.96\mu\text{g/mL}$ 。满足EE标准的受试者的中值稳态古塞库单抗谷浓度似乎较低。然而,应当指出的是,对于每个治疗组,满足EE标准的受试者的数量较低($n\leq 4$)。

[1022] 抗古塞库单抗的抗体的发生率

[1023] 抗古塞库单抗的抗体评价中包括总共254名受试者,这些受试者接受至少1次剂量的古塞库单抗,并且具有用于检测抗古塞库单抗的抗体的适当样本。

[1024] 在患有PsA的受试者中,到第24周抗古塞库单抗的抗体的总发生率较低(2.0% , $5/254$) (表27)。在古塞库单抗100mg q4w组中,到第24周抗古塞库单抗的抗体的发生率为 3.1% ($4/128$)。在古塞库单抗100mg q8w组中,到第24周抗古塞库单抗的抗体的发生率为 0.8% ($1/126$)。在100mg q4w组中,观察到的抗古塞库单抗的抗体的最高滴度为 $1:5120$ 。

[1025] 在抗古塞库单抗的抗体状态呈阳性的5名受试者中,古塞库单抗100mg q4w组中的1名(20%)受试者对抗古塞库单抗的NAb呈阳性。

[1026] 基线处使用或不使用MTX的抗古塞库单抗的抗体的发生率分别为 1.4% ($2/139$) 和 2.6% ($3/115$)。基线处使用或未使用DMARD的抗古塞库单抗的抗体的发生率分别为 1.2% ($2/164$) 和 3.3% ($3/90$)。总体而言,与未同时使用MTX或DMARD的受试者相比,在同时使用MTX或DMARD的受试者中,到第24周抗古塞库单抗的抗体的发生率似乎较低。然而,应当指出的是,无论是否同时使用MTX或DMARD,抗古塞库单抗的抗体状态呈阳性的受试者的数量较少,并且抗古塞库单抗的抗体的发生率较低。

[1027] 另外,之前使用抗TNF α 对抗古塞库单抗的抗体的发生率没有明显的影响。之前使用或未使用抗TNF α 的对抗古塞库单抗的抗体的发生率分别为2.5% (2/79) 和1.7% (3/175)。

表 27: 到第 24 周抗古塞库单抗抗体状态汇总; 免疫原性分析集 (研究 CNTO1959PSA3001)

	古塞库单抗		组合
	100mg q8w	100mg q4w	
分析集: 免疫原性分析集	126	128	254
具有适当样本的受试者 ^a	126	128	254
对抗古塞库单抗抗体呈阳性的受试者 ^{b, c}	1 (0.8%)	4 (3.1%)	5 (2.0%)
峰值滴度			
1:40	0	1	1
1:80	1	0	1
1:160	0	2	2
1:5120	0	1	1
对抗古塞库单抗抗体呈阴性的受试者 ^{b, d}	125 (99.2%)	124 (96.9%)	249 (98.0%)

^a 具有适当样本的受试者具有在其第一次施用古塞库单抗之后获得的 1 个或多个可评价样本。

^b 分母是具有适当样本的受试者。

^c 包括在基线后到第 24 周的任何时间具有至少 1 个阳性样本的所有受试者。

^d 包括在到第 24 周的所有时间具有阴性样本的所有受试者, 并且排除在到第 24 周的任何时间呈阳性的受试者。

[1029] 抗古塞库单抗的抗体和药代动力学

[1030] 用古塞库单抗治疗的受试者的血清古塞库单抗浓度按治疗组和到第24周抗古塞库单抗的抗体状态进行汇总。图12中以图形表示了按到第24周抗古塞库单抗的抗体状态得到的到第24周血清古塞库单抗浓度的中值和IQ范围。还列出了抗古塞库单抗的抗体呈阳性的受试者到第24周的各个血清古塞库单抗浓度。

[1031] 在古塞库单抗100mg q4w组中,与抗古塞库单抗的抗体呈阴性的受试者相比,抗古塞库单抗的抗体状态呈阳性的4名受试者的中值血清古塞库单抗浓度似乎较低。在古塞库单抗100mg q8w组中,仅1名受试者具有阳性抗古塞库单抗的抗体,并且该受试者仅到第12周具有血清浓度。应当指出的是,抗古塞库单抗的抗体呈阳性的受试者的数量极少 (n=5), 这限制了免疫原性对古塞库单抗PK的影响的明确结论 (图12)。

[1032] 功效结果

[1033] 主要功效终点分析

[1034] 第24周的ACR20响应

[1035] 在第24周,基于全球 (除美国外) 和美国特定多重性测试程序,与安慰剂组中的受试者 (22.2%) 相比,古塞库单抗100mg q4w组 (59.4%) 和古塞库单抗100mg q8w组 (52.0%) 中显著更大比例的受试者实现ACR 20响应 (两者调整后的 $p < 0.001$; 表28)。与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的ACR 20响应率略高。

表 28: 基于综合估计在第 24 周（主要分析）实现 ACR 20 响应的受试者的数量；
全分析集 1（研究 CNT01959PSA3001）

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	126	127	128
在第 24 周可评价 ACR 20 响应的受试者 ^a	126	127	128
具有 ACR 20 响应的受试者 ^{b, h}	28 (22.2%)	66 (52.0%)	76 (59.4%)
所有受试者（包括具有填补数据的那些）	126	127	128
具有 ACR 20 响应的受试者 ^{b, c, h}	28 (22.2%)	66 (52.0%)	76 (59.4%)
%差异 (95% CI) ^d		29.8 (18.6, 41.1)	37.1 (26.1, 48.2)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

[1036]

^a 受试者具有观察到的 ACR 20 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。
^b 定义为在第 24 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。
^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。
^d 置信区间基于 Wald 统计量。
^e p 值 (标称) 基于 CMH 测试, 该测试通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层。
^h ACR 20 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 $\geq 20\%$, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 $\geq 20\%$: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1037] 对于两种古塞库单抗剂量组, 在所有人口统计学亚组中, 始终观察到第 24 周的 ACR 20 响应相对于安慰剂的改善。在由性别、种族、年龄、体重或 BMI 以及参与国家/地区限定的大多数亚组中, 与安慰剂相比, 每种古塞库单抗治疗的优势比的 95% CI 的下限高于 1, 而 ACR 20 响应者的比例差异的 95% CI 的下限高于 0, 这有利于古塞库单抗。

[1038] 在由先前的非生物 DMARD 或抗 TNF α 药剂暴露或者基线使用 NSAID、口服皮质类固醇或非生物 DMARD 限定的大多数亚组中, 对于 2 个古塞库单抗剂量组中每一个, 始终观察到第 24 周的 ACR 20 响应相对于安慰剂的改善。在大多数这些亚组中, 与安慰剂相比, 每种古塞库单抗治疗的优势比的 95% CI 的下限高于 1, 而 ACR 20 响应者的比例差异的 95% CI 的下限高于 0, 这有利于古塞库单抗。在先前对非生物 DMARD 或抗 TNF α 药剂具有不充分的响应的受试者中也观察到相对于安慰剂的改善。

[1039] 重要次要功效终点分析

[1040] 在全球 (除美国外) 和美国特定测试程序中针对多重性控制的主要次要终点

[1041] 第 24 周的银屑病 IGA 响应

[1042] 在基线处, 古塞库单抗 100mg q4w 组中的 89 名受试者、古塞库单抗 100mg q8w 组中的 82 名受试者和安慰剂组中的 78 名受试者在基线处具有 $\geq 3\%$ 的 BSA 银屑病累及和 ≥ 2 的 IGA 评分。在这些受试者中, 与安慰剂相比, 两个古塞库单抗组中显著更大比例的受试者在

第24周实现0（清除）或1（最小）的IGA评分和IGA评分相对于基线 ≥ 2 级的降低（两者全球和美国特定调整后的 $p < 0.001$ ；表29）。

表 29: 基于综合估计在第 24 周实现 0（清除）或 1（最小）的研究者整体评估（IGA）评分和相对于基线 ≥ 2 级的降低的受试者的数量；基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积（BSA）银屑病累及和 ≥ 2 （中度）的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1（研究 CNT01959PSA3001）

[1043]		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
	分析集：基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积（BSA）银屑病累及和 ≥ 2 （中度）的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1	78	82	89
表 29: 基于综合估计在第 24 周实现 0（清除）或 1（最小）的研究者整体评估（IGA）评分和相对于基线 ≥ 2 级的降低的受试者的数量；基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积（BSA）银屑病累及和 ≥ 2 （中度）的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1（研究 CNT01959PSA3001）				
[1044]		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
	在第 24 周可评价 IGA 响应的受试者 ^a	78	81	89
	具有 IGA 响应的受试者 ^{b, h}	12 (15.4%)	47 (58.0%)	67 (75.3%)
	所有受试者（包括具有填补数据的那些）	78	82	89
	具有 IGA 响应的受试者 ^{b, c, h}	12 (15.4%)	47 (57.3%)	67 (75.3%)
	%差异 (95% CI) ^d		42.0 (28.9, 55.1)	60.0 (48.3, 71.8)
	p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 IGA 响应状态或满足治疗失败（TF）标准。

^b 定义为在第 24 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e p 值（标称）基于 CMH 测试，该测试通过基线使用非生物 DMARD（是、否）和先前暴露于抗 TNF α 药剂（是/否）进行分层。^h IGA 记录了研究者对患者银屑病的评估，并各自使用 5 分制对皮损的硬结、红斑和鳞屑进行分级：0（无迹象）、1（极少）、2（轻度）、3（中度）和 4（重度）。银屑病的 IGA 评分基于硬结、红斑和鳞屑评分的平均值。IGA 响应被定义为 IGA 评分为 0（清除）或 1（最小）并且相对于基线降低 ≥ 2 级。

[1045] 在第24周HAQ-DI评分相对于基线的变化

[1046] 经由HAQ-DI评估躯体功能。在第24周，基于综合估计，与安慰剂相比，在两个古塞库单抗组中均观察到HAQ-DI评分相对于基线具有显著更大的降低（两者全球和美国特定调整后的 $p < 0.001$ ；表30）。

[1047]

表 30: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 HAQ-DI 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

分析集: 全分析集 1	古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
HAQ-DI 相对于基线的变化 ^{a, h}			
可评价的受试者 ^b			
N	126	127	128
平均值 (SD)	-0.0873 (0.48638)	-0.3248 (0.56371)	-0.3652 (0.45723)
中值	0.0000	-0.2500	-0.2500
范围	(-1.625; 2.000)	(-1.875; 1.750)	(-1.750; 0.750)
IQ 范围	(-0.3750; 0.1250)	(-0.7500; 0.0000)	(-0.6250; 0.0000)

所有受试者 (包括具有填补数据的那些)^{a, c, h}

N	126	127	128
平均值 (SE) ^d	-0.0873 (0.04333)	-0.3248 (0.05002)	-0.3652 (0.04041)

[1048]

基于模型的平均变化估计^{a, c, h}

LS 平均值 (95% CI) ^e	-0.0743 (-0.1605, 0.0119)	-0.3225 (-0.4082, -0.2369)	-0.3968 (-0.4825, -0.3112)
LS 平均差异 (95% CI)		-0.2483 (-0.3640, -0.1325)	-0.3226 (-0.4385, -0.2066)
p 值 ^f		< 0.001	< 0.001

^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。

^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在该访视之前满足 TF 标准。

^c 遗失数据被假定为随机缺失 (MAR), 并且使用多重填补 (MI) 进行填补。

^d 给出对所有 MI 数据集取的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。

^e 每个 MI 数据集的 LS 平均值基于第 24 周相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。

^f p 值 (标称) 基于组合 LS 平均值的近似正态分布。^h HAQ 评分是计算的类别评分 (穿衣、起床、进食、行走、卫生、抓握和日常生活) 的平均值。评分越低表明功能越好。

[1049] 在第24周SF-36 PCS相对于基线的变化

[1050] 使用SF-36评估健康相关生活质量。在第24周,基于综合估计,与安慰剂相比,在两个古塞库单抗组中均观察到SF-36 PCS评分相对于基线具有显著更大的改善(两者全球和美国特定调整后的 $p < 0.001$;表31)。

表 31: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 SF-36 PCS 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1		126	127	128
SF-36 PCS 评分相对于基线的变化 ^{a, h}				
可评价的受试者 ^b				
[1051]	N	126	127	127
	平均值 (SD)	2.175 (6.6929)	6.213 (7.6629)	6.405 (7.7287)
	中值	0.710	5.200	5.530
	范围	(-18.09; 25.49)	(-10.07; 30.21)	(-15.02; 32.83)
	IQ 范围	(-1.780; 5.610)	(0.830; 10.280)	(1.040; 11.520)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些) ^{a, c, h}				
	N	126	127	128
	平均值 (SE) ^d	2.175 (0.5962)	6.213 (0.6800)	6.419 (0.6826)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c, h}				
	LS 平均值 (95% CI) ^e	1.96 (0.69, 3.24)	6.10 (4.83, 7.37)	6.87 (5.60, 8.14)
	LS 平均差异 (95% CI)		4.14 (2.42, 5.85)	4.91 (3.19, 6.63)
	p 值 ^f		< 0.001	< 0.001

表 31: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 SF-36 PCS 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
[1052]	^a	定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。		
	^b	受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在该访视之前满足 TF 标准。		
	^c	遗失数据被假定为随机缺失 (MAR), 并且使用多重填补 (MI) 进行填补。		
	^d	给出对所有 MI 数据集取的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。		
	^e	每个 MI 数据集的 LS 平均值基于第 24 周相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。		
	^f	p 值 (标称) 基于组合 LS 平均值的近似正态分布。 ^h 躯体健康总评 (PCS) 和心智健康总评 (MCS) 评分基于 SF-36 健康相关生活质量工具的 8 个量表计算, 共有 36 个问题。评分越高表明健康状态越好。		

[1053] 在第24周DAS28 (CRP) 相对于基线的变化

[1054] 在第24周, 与安慰剂组相比, 在两个古塞库单抗组中均观察到DAS28 (CRP) 评分相对于基线具有显著更大的降低 (两者全球调整后的 $p < 0.001$; 表32)。

表 32: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 DAS 28 (CRP) 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1		126	127	128
[1055]	DAS28 (CRP) 相对于基线的变化 ^{a, h}			
	可评价的受试者 ^b			
	N	126	126	128
	平均值 (SD)	-0.72 (1.015)	-1.44 (1.144)	-1.53 (1.060)
	中值	-0.46	-1.36	-1.50
	范围	(-4.0; 1.8)	(-4.5; 1.2)	(-4.4; 0.5)
	IQ 范围	(-1.26; 0.00)	(-2.06; -0.61)	(-2.30; -0.76)

表 32: 使用 MI 和 ANCOVA 模型基于综合估计在第 24 周 DAS 28 (CRP) 评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
所有受试者 (包括具有填补数据的那些) ^{a, c, h}			
N	126	127	128
平均值 (SE) ^d	-0.72 (0.090)	-1.44 (0.101)	-1.53 (0.094)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c, h}			
LS 平均值 (95% CI) ^e	-0.70 (-0.89, -0.51)	-1.43 (-1.61, -1.24)	-1.61 (-1.80, -1.42)
LS 平均差异 (95% CI)		-0.73 (-0.98, -0.48)	-0.91 (-1.16, -0.66)
p 值 ^f		< 0.001	< 0.001

[1056]

^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者在第 24 周之前满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。

^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在该访视之前满足 TF 标准。

^c 遗失数据被假定为随机缺失 (MAR), 并且使用多重填补 (MI) 进行填补。

^d 给出对所有 MI 数据集取的平均值。平均值的方差是平均填补内方差和填补间方差的加权和。

^e 每个 MI 数据集的 LS 平均值基于第 24 周相对于基线的变化的协方差分析 (ANCOVA) 模型计算。给出组合 LS 平均值, 其为对所有 MI 数据集取的 LS 平均值。

^f p 值 (标称) 基于组合 LS 平均值的近似正态分布。^h DAS 28 (CRP) 评分基于压痛关节 (28)、肿胀关节 (28)、患者对疾病活动的整体评估和 CRP 计算。

[1057] 第16周的ACR20响应

[1058] 在第16周, 与安慰剂组中的受试者相比, 两个古塞库单抗组中显著更大比例的受试者实现 ACR 20 响应 (两者全球调整后的 $p < 0.001$; 表 33)。

表 33: 基于综合估计在第 16 周实现 ACR 20 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	126	127	128

[1059]

表 33: 基于综合估计在第 16 周实现 ACR 20 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
在第 16 周可评价 ACR 20 响应的受试者 ^a	125	127	128
具有 ACR 20 响应的受试者 ^{b, h}	32 (25.6%)	66 (52.0%)	77 (60.2%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	126	127	128
具有 ACR 20 响应的受试者 ^{b, c, h}	32 (25.4%)	66 (52.0%)	77 (60.2%)
%差异 (95% CI) ^d		26.7 (15.3, 38.1)	34.8 (23.5, 46.0)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 ACR 20 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。
^b 定义为在第 16 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。
^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。
^d 置信区间基于 Wald 统计量。
^e p 值 (标称) 基于 CMH 测试, 该测试通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层。^h ACR 20 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 $\geq 20\%$, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 $\geq 20\%$: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1061] 第24周的ACR 50响应

[1062] 在第24周, 与安慰剂组中的受试者相比, 两个古塞库单抗组中显著更大比例的受试者实现ACR 50响应(两者全球调整后的 $p < 0.001$; 表34)。

表 34: 基于综合估计在第 24 周实现 ACR 50 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	126	127	128
在第 24 周可评价 ACR 50 响应的受试者 ^a	126	127	128
具有 ACR 50 响应的受试者 ^{b, h}	11 (8.7%)	38 (29.9%)	46 (35.9%)

表 34: 基于综合估计在第 24 周实现 ACR 50 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	126	127	128
具有 ACR 50 响应的受试者 ^{b, c, h}	11 (8.7%)	38 (29.9%)	46 (35.9%)
%差异 (95% CI) ^d		21.4 (12.1, 30.7)	27.2 (17.6, 36.8)
[1064] p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 ACR 50 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

^b 定义为在第 24 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e p 值 (标称) 基于 CMH 测试, 该测试通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层。^h ACR 50 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 $\geq 50\%$, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 $\geq 50\%$: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1065] 第24周的ACR70响应

[1066] 古塞库单抗100mg q4w剂量方案。在第24周, 与安慰剂组中的受试者相比, 古塞库单抗100mg q4w组中显著更大比例的受试者实现ACR 70响应 (全球调整后的 $p < 0.001$; 表 35)。

[1067] 古塞库单抗100mg q8w剂量方案。与安慰剂组中的受试者相比, 古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者实现ACR 70响应; 然而, 未实现统计显著性 (全球调整后的 $p = 0.086$; 表35)。

表 35: 基于综合估计在第 24 周实现 ACR 70 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
[1068] 分析集: 全分析集 1	126	127	128
在第 24 周可评价 ACR 70 响应的受试者 ^a	126	127	128

表 35: 基于综合估计在第 24 周实现 ACR 70 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
具有 ACR 70 响应的受试者 ^{b, h}	7 (5.6%)	15 (11.8%)	26 (20.3%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	126	127	128
具有 ACR 70 响应的受试者 ^{b, c, h}	7 (5.6%)	15 (11.8%)	26 (20.3%)
%差异 (95% CI) ^d		6.4 (-0.3, 13.1)	14.8 (6.9, 22.7)
p 值 ^e		0.069	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 ACR 70 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。
^b 定义为在第 24 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。
^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。
^d 置信区间基于 Wald 统计量。
^e p 值 (标称) 基于 CMH 测试, 该测试通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层。^h ACR 70 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 $\geq 70\%$, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 $\geq 70\%$: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1070] 第16周的ACR 50响应

[1071] 古塞库单抗100mg q4w剂量方案。在第16周, 与安慰剂组中的受试者相比, 古塞库单抗100mg q4w组中显著更大比例的受试者实现ACR 50响应 (全球调整后的 $p=0.006$; 表36)。

[1072] 古塞库单抗100mg q8w剂量方案。与安慰剂组中的受试者相比, 古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者第16周实现ACR 50响应; 然而, 在多重性调整后未实现统计显著性 (全球调整后的 $p=0.086$; 表36)。

表 36: 基于综合估计在第 16 周实现 ACR 50 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 全分析集 1	126	127	128

表 36: 基于综合估计在第 16 周实现 ACR 50 响应的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
在第 16 周可评价 ACR 50 响应的受试者 ^a	125	127	128
具有 ACR 50 响应的受试者 ^{b, h}	16 (12.8%)	29 (22.8%)	34 (26.6%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	126	127	128
具有 ACR 50 响应的受试者 ^{b, c, h}	16 (12.7%)	29 (22.8%)	34 (26.6%)
%差异 (95% CI) ^d		10.2 (1.0, 19.3)	13.9 (4.4, 23.4)
p 值 ^e		0.036	0.006

^a 受试者具有观察到的 ACR 50 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

^b 定义为在第 16 周之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

^c 数据遗失的受试者被假定为非响应者。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e p 值 (标称) 基于 CMH 测试, 该测试通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层。^h ACR 50 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 $\geq 50\%$, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 $\geq 50\%$: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1075] 未针对多重性控制的主要次要终点

[1076] 使用 LEI 评估的起止点炎

[1077] 在基线处通过 LEI 评估的患有起止点炎的受试者中评估与起止点炎相关的终点: 在古塞库单抗 100mg q4w 组中为 73 名受试者, 在古塞库单抗 100mg q8w 组中为 72 名受试者, 在安慰剂组中为 77 名受试者。

[1078] 使用 2 种方法评估古塞库单抗对起止点炎的影响: 在第 24 周实现起止点炎 (LEI) 消退的受试者的数量, 以及基于综合估计在第 24 周起止点炎评分 (LEI) 相对于基线的变化。非响应者填补用于缺失的起止点炎消退, 并且 MI 用于缺失的 LEI 相对于基线的变化。

[1079] 第 24 周起止点炎的消退

[1080] 在第 24 周, 在基线处患有起止点炎的 222 名 (58.3%) 受试者中, 与安慰剂组中 27.3% 的受试者相比, 古塞库单抗 100mg q4w 组中 47.9% 的受试者和古塞库单抗 100mg q8w 组中 40.3% 的受试者实现起止点炎消退 (分别为标称 $p=0.013$ 和 $p=0.094$)。

[1081] 在第 24 周起止点炎评分相对于基线的变化

[1082] 在第 24 周, 在基线处患有起止点炎的 222 名 (58.3%) 受试者中, 与安慰剂组中的 -1.01 相比, LEI 评分相对于基线的 LS 平均变化在古塞库单抗 100mg q4w 组中为 -1.75, 并且在古塞库单抗 100mg q8w 组中为 -1.35 (分别为标称 $p=0.004$ 和标称 $p=0.185$)。

[1083] 指趾炎

[1084] 在基线处患有指趾炎的受试者中评估与指趾炎相关的终点：在古塞库单抗100mg q4w组中为38名受试者，在古塞库单抗100mg q8w组中为49名受试者，在安慰剂组中为55名受试者。

[1085] 使用2种方法评估古塞库单抗对指趾炎的影响：在第24周实现指趾炎消退的受试者的数量，以及基于综合估计在第24周指趾炎评分相对于基线的变化。非响应者填补用于缺失的指趾炎消退，并且MI用于缺失的指趾炎评分相对于基线的变化。

[1086] 第24周指趾炎的消退

[1087] 在第24周，在基线处患有指趾炎的142名(37.3%)受试者中，与安慰剂组(49.1%)相比，古塞库单抗100mg q4w组(63.2%，标称 $p=0.212$)和古塞库单抗100mg q8w组(65.3%，标称 $p=0.088$)中在数值上更大比例的受试者实现指趾炎消退。

[1088] 在第24周指趾炎评分相对于基线的变化

[1089] 在第24周，在基线处患有指趾炎的142名(37.3%)受试者中，与安慰剂组(相对于基线的LS平均变化：-4.30)相比，在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的LS平均变化：-5.82，标称 $p=0.225$)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的LS平均变化：-6.11，标称 $p=0.121$)中观察到指趾炎评分相对于基线在数值上具有更大的降低。

[1090] 在第24周SF-36 MCS相对于基线的变化

[1091] 在第24周，与安慰剂组(LS平均值：2.37)相比，在古塞库单抗100mg q4w组(LS平均值：3.60，标称 $p=0.214$)和古塞库单抗100mg q8w组(LS平均值：3.20，标称 $p=0.398$)中观察到SF-36 MCS评分相对于基线在数值上具有更大的改善。

[1092] 与减轻关节体征和症状相关的其他功效终点

[1093] 到第24周的ACR 20、ACR 50和ACR 70响应

[1094] 到第24周，随时间推移，2个古塞库单抗组中的ACR 20、ACR 50和ACR 70响应率始终高于安慰剂组中的响应率。

[1095] 对于古塞库单抗100mg q4w组，分别在第4周、第12周和第20周首次观察到ACR 20、ACR 50和ACR 70响应率与安慰剂的分离(下文定义为标称 $p \leq 0.05$)。对于古塞库单抗100mg q8w组，分别在第8周和第12周首次观察到ACR 20和ACR 50响应率与安慰剂的分离。古塞库单抗100mg q4w在第20周观察到最大ACR 20响应，并且古塞库单抗100mg q8w在第16周观察到最大ACR 20响应。

[1096] 到第24周，随时间推移，古塞库单抗100mg q4w组中的ACR 20、ACR 50和ACR 70响应率在数值上高于古塞库单抗100mg q8w组中的响应率，在第24周观察到ACR 70响应率的最大差异(图13、图14、图15)。

[1097] ACR分量

[1098] ACR响应的7个分量是肿胀和压痛关节计数、患者对疼痛评估(通过VAS)、患者和医师对疾病活动的总体评估(通过VAS)、HAQ-DI和CRP。

[1099] 到第24周，对于两个古塞库单抗治疗组，每个ACR分量相对于基线的中值降低百分比通常随时间增加。在两个古塞库单抗治疗组中，对于大多数ACR分量(除了HAQ-DI外)，与安慰剂相比，从第4周观察到相对于基线在数值上具有更大的降低百分比。对于HAQ-DI，从第4周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂在数值上有差异，并且从第8周观察到古塞

库单抗100mg q8w组与安慰剂在数值上有差异。

[1100] 在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中ACR分量相对于基线的中值百分比变化如下:

- [1101] • 肿胀关节的数量:与-60.0%相比,分别为-87.5%和-83.3%
- [1102] • 压痛关节的数量:与-37.8%相比,分别为-66.7%和-66.7%
- [1103] • 患者对疼痛评估:与-8.20%相比,分别为-39.33%和-37.50%
- [1104] • 患者对疾病活动的总体评估:与-10.23%相比,分别为-44.00%和-42.86%
- [1105] • 医师对疾病活的总体评估:与-32.43%相比,分别为-70.21%和-58.31%
- [1106] • HAQ-DI评分:与-6.9048%相比,分别为-33.3333%和-25.0000%
- [1107] • CRP:与-21.185%相比,分别为-37.423%和-24.423%

[1108] 到第24周,随时间推移,在ACR分量之间未观察到2个古塞库单抗治疗组之间有一致的差异。

[1109] DAS28 (CRP)

[1110] 早在第4周首次评价时,就在两个古塞库单抗治疗组中均观察到DAS28 (CRP) 评分相对于基线的变化与安慰剂的分离。与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w和q8w组的治疗效果到第24周均随时间增加(两者都为标称 $p < 0.001$;表32)。最值得注意的是从第16周到第24周,古塞库单抗100mg q4w组中的治疗效果在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的治疗效果。

[1111] 使用MI获得缺失数据,针对第16周的DAS28 (CRP) 评分相对于基线的变化执行基于治疗策略估计的临界点分析(tipping point analysis)。

[1112] 到第24周的DAS28 (CRP) 响应

[1113] 两个古塞库单抗治疗组中实现DAS28 (CRP) 良好或中度响应的受试者的比例随时间增加,在第12周达到峰值。从第4周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离,并且从第8周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离。

[1114] 在第24周,与安慰剂组中的44.4%相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中实现DAS28 (CRP) 良好或中度响应的受试者的比例分别为76.6%和70.9%(两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1115] 在第4周和从第12周到第24周,古塞库单抗100mg q4w组中的效果大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的效果大小。

[1116] 到第24周,与安慰剂相比,2个古塞库单抗组中实现DAS28 (CRP) 缓解(< 2.6)的受试者的比例随时间推移始终更高。从第12周到第24周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离,并且在第12、16和24周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离,但在第20周未观察到与安慰剂的分离(由于安慰剂反应高)。在第20周观察到两个古塞库单抗治疗组的峰值响应,并且从第16周到第24周,古塞库单抗100mg q4w组中的治疗效果在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的治疗效果。

[1117] 在第24周,与安慰剂组(12.7%)相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中更大比例(分别为35.9%和23.6%)的受试者实现DAS28 (CRP) 缓解(分别为标称 $p < 0.001$ 和标称 $p = 0.025$)。

[1118] 到第24周基于改良的PsARC的响应

[1119] 从第4周到第24周,两个古塞库单抗治疗组中实现改良的PsARC响应的受试者的比例随时间增加。从第4周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离,并且从第8周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离。在第20周观察到两个古塞库单抗治疗组的峰值响应,并且在第4周和从第12周到第24周,古塞库单抗100mg q4w组中的治疗效果在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的治疗效果。

[1120] 在第24周,与安慰剂组的31.0%相比,古塞库单抗100mg q4w组中实现改良的PsARC响应的受试者的比例为72.7%,古塞库单抗100mg q8w组中为59.8% (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1121] DAPSA指数

[1122] 到第24周DAPSA相对于基线的变化从第4周到第24周,与安慰剂组相比,在古塞库单抗100mg q4w组和100mg q8w组中随时间推移观察到DAPSA指数相对于基线的变化具有更大的改善 (所有都为标称 $p < 0.05$)。从第16周到第24周观察到两个古塞库单抗治疗组中峰值效果,并且从第4周到第24周,2个古塞库单抗治疗组之间的效果大小相当。

[1123] 在第24周,与安慰剂组 (相对于基线的LS平均变化: -10.749) 相比,古塞库单抗100mg q4w组 (相对于基线的LS平均变化: -20.621) 和古塞库单抗100mg q8w组 (相对于基线的LS平均变化: -21.332) 中DAPSA指数相对于基线的降低在数值上更大 (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1124] 基于DAPSA的低疾病活动或缓解

[1125] 低疾病活动:到第24周,与安慰剂组相比,在2个古塞库单抗组中,实现基于DAPSA指数的低疾病活动的受试者的比例始终更高。从第8周到第24周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离,并且从第16周到第24周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离。在第24周,与安慰剂组的16.7%相比,古塞库单抗100mg q4w组中实现基于DAPSA指数的低疾病活动的受试者的比例为49.2%,古塞库单抗100mg q8w组中为40.9% (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1126] 缓解:到第24周,与安慰剂组相比,在2个古塞库单抗组中,实现基于DAPSA指数的缓解的受试者的比例在数值上更高。在第20周和第24周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离,并且到第24周末观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离。在第24周,与安慰剂组的4.8%相比,古塞库单抗100mg q4w组中实现基于DAPSA指数的缓解的受试者的比例为14.1% (标称 $p = 0.017$),古塞库单抗100mg q8w组中为6.3% (标称 $p = 0.785$)。

[1127] 与躯体功能相关的其他功效终点

[1128] 到第24周HAQ-DI评分相对于基线的变化

[1129] 到第24周,随时间推移,与安慰剂相比,在2个古塞库单抗组中始终观察到HAQ-DI相对于基线在数值上具有更大的降低。从第4周到第24周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离,并且从第12周到第24周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离,其中在第24周观察到古塞库单抗100mg q4w组最大效果,并且在第20周观察到古塞库单抗100mg q8w组的最大效果。从第4周到第24周,古塞库单抗100mg q4w组中的效果大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的效果大小。

[1130] 针对第16周的HAQ-DI评分相对于基线变化执行基于使用MI和ANCOVA的治疗策略

估计的临界点分析。基于治疗策略估计的结果与主要分析的结果一致。古塞库单抗100mg q4w、古塞库单抗100mg q8w和安慰剂组中分别有1、3和4名遗失数据的受试者；临界点分析表明，结果仅在对古塞库单抗进行罚分和/或偏爱安慰剂的不实际假设下倾覆，这证明了结果的稳定性。

[1131] 到第24周的HAQ-DI响应

[1132] 在基线处，古塞库单抗100mg q4w组中的110名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的112名受试者和安慰剂组中的110名受试者具有 ≥ 0.35 的HAQ-DI评分。到第24周，随时间推移，与安慰剂相比，在2个古塞库单抗组中始终观察到更高的HAQ-DI响应率（定义为相对于基线改善 ≥ 0.35 ）。从第8周到第24周观察到两个古塞库单抗治疗组与安慰剂的分离。在第16周观察到古塞库单抗100mg q4w组的峰值效果，并且在第20周观察到古塞库单抗100mg q8w组的峰值效果。从第12周到第24周，古塞库单抗q4w组中的效果大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的效果大小。在第24周，在基线处HAQ ≥ 0.35 的受试者中，与安慰剂组的29.1%相比，古塞库单抗100mg q4w组中实现HAQ-DI响应的受试者的比例为57.3%（标称 $p < 0.001$ ），古塞库单抗100mg q8w组中为50.9%（标称 $p = 0.001$ ）。

[1133] 与皮肤疾病相关的其他功效终点

[1134] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病皮肤累及和 ≥ 2 （中度）的IGA评分的受试者中评估与皮肤疾病相关的终点：：在古塞库单抗100mg q4w组中为89名受试者，在古塞库单抗100mg q8w组中为82名受试者，在安慰剂组中为78名受试者。在第0、16和24周收集对IGA和PASI的评估。

[1135] IGA

[1136] 到第24周的银屑病IGA响应

[1137] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病皮肤累及和 ≥ 2 的IGA评分的249名（65.4%）受试者中，与安慰剂组（16.7%）相比，古塞库单抗100mg q4w组（64.0%）和100mg q8w组（62.2%）中更大比例的受试者，在第16周实现银屑病响应（0[清除]或1[最小]的IGA和相对于基线 ≥ 2 级的降低）（标称 $p < 0.001$ ）。在第24周，与安慰剂组相比，古塞库单抗100mg q4w组中实现IGA响应的受试者的比例进一步增加，古塞库单抗100mg q8w组中保持更高（两者都为标称 $p < 0.001$ ；表29）。在第16周，2个古塞库单抗治疗组之间的效果大小相当，并且在第24周，与q8w组相比，古塞库单抗100mg q4w组中的效果大小在数值上更高。

[1138] 针对在第16周实现0（清除）或1（最小）的IGA评分和相对于基线 ≥ 2 级的降低的受试者的数量执行基于使用MI的治疗策略估计的临界点分析。

[1139] 到第24周IGA评分为0（清除）

[1140] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病皮肤累及和 ≥ 2 的IGA评分的249名（65.4%）受试者中，与安慰剂组相比，古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中更大比例的受试者，在第16周实现0（清除）的IGA评分（两者都为标称 $p < 0.001$ ；表37）。第24周，与安慰剂组的7.7%相比，古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现0（清除）的IGA评分的受试者的比例分别进一步增加到53.9%和38.3%（两者都为标称 $p < 0.001$ ）。在第16周，与古塞库单抗100mg q8w组相比，古塞库单抗100mg q4w组的效果大小在数值上更大，并且在第24周，2个古塞库单抗治疗组之间的差异进一步增加。

[1141] 在具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及的受试者中，基于治疗策略估计，到第24周，实现0

(清除)的IGA评分的受试者的数量是可评价的受试者。

表 37: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的 IGA 评分为 0 的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1	78	82	89
第 16 周			
[1142] 可评价 IGA 评分为 0 的受试者 ^a	76	81	86
IGA 评分为 0 的受试者 ^{b, h}	7 (9.2%)	27 (33.3%)	36 (41.9%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	78	82	89
IGA 评分为 0 的受试者 ^{b, c, h}	7 (9.0%)	27 (32.9%)	36 (40.4%)
%差异 (95% CI) ^d		24.3 (12.4, 36.1)	31.6 (19.8, 43.3)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001
第 24 周			
可评价 IGA 评分为 0 的受试者 ^a	78	81	89

表 37: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的 IGA 评分为 0 的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
IGA 评分为 0 的受试者 ^{b, h}	6 (7.7%)	31 (38.3%)	48 (53.9%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	78	82	89
IGA 评分为 0 的受试者 ^{b, c, h}	6 (7.7%)	31 (37.8%)	48 (53.9%)
%差异 (95% CI) ^d		30.5 (18.8, 42.2)	46.4 (34.6, 58.1)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

[1143]

^a 受试者具有观察到的 IGA 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。
^b 被定义为在评估终点的特定访视之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。
^c 遗失访视时的数据的受试者被假定为该访视的非响应者。
^d 置信区间基于 Wald 统计量。
^e 如果不满足 Mantel Fleiss 标准, 则使用 Fisher 精确检验。否则, 使用通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层的 CMH 测试来计算 p 值。符号 “†” 将作为上标附于使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值。
^h IGA 记录了研究者对患者银屑病的评估, 并各自使用 5 分制对皮损的硬结、红斑和鳞屑进行分级: 0 (无迹象)、1 (极少)、2 (轻度)、3 (中度) 和 4 (重度)。银屑病的 IGA 评分基于硬结、红斑和鳞屑评分的平均值。

[1144] PASI

[1145] 到第24周的PASI响应

[1146] 表38和表39中提供了在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的249名 (65.4%) 受试者中到第24周实现PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100响应的受试者的数量。

[1147] 在这些受试者中, 与安慰剂组相比, 在两个古塞库单抗治疗组中均观察到更大比例的在第16周具有PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100响应的受试者 (所有都为标称 $p \leq 0.006$)。两个古塞库单抗治疗组的响应率在第24周增加。

[1148] 在第24周, 与安慰剂组的6.4%相比, 古塞库单抗100mg q4w组中实现PASI 100响应的受试者的比例为44.9%, 古塞库单抗100mg q8w组中为25.6% (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1149] 在第16周, 与古塞库单抗100mg q8w组相比, 古塞库单抗100mg q4w组的效果大小在数值上更大, 并且在第24周, 2个古塞库单抗治疗组之间的差异进一步增加。

表 38: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现 PASI 75 响应的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1	78	82	89
第 16 周			
可评价 PASI 75 响应的受试者 ^a	76	81	87
具有 PASI 75 响应的受试者 ^{b, h}	16 (21.1%)	52 (64.2%)	65 (74.7%)
[1150]			
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	78	82	89
具有 PASI 75 响应的受试者 ^{b, c, h}	16 (20.5%)	52 (63.4%)	65 (73.0%)
%差异 (95% CI) ^d		43.0 (29.4, 56.6)	52.5 (39.9, 65.1)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001
第 24 周			
可评价 PASI 75 响应的受试者 ^a	78	81	89
具有 PASI 75 响应的受试者 ^{b, h}	11 (14.1%)	62 (76.5%)	77 (86.5%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	78	82	89

表 38: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现 PASI 75 响应的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
具有 PASI 75 响应的受试者 ^{b, c, h}	11 (14.1%)	62 (75.6%)	77 (86.5%)
%差异 (95% CI) ^d		61.7 (49.8, 73.7)	72.6 (62.3, 82.8)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

[1151]

- ^a 受试者具有观察到的 PASI 75 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。
^b 被定义为在评估终点的特定访视之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。
^c 遗失访视时的数据的受试者被假定为该访视的非响应者。
^d 置信区间基于 Wald 统计量。
^e 如果不满足 Mantel Fleiss 标准, 则使用 Fisher 精确检验。否则, 使用通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层的 CMH 测试来计算 p 值。符号 “†” 将作为上标附于使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值。
^h PASI 评分是身体上的红斑、硬结和鳞屑状态以及银屑病皮损的累及区域的综合评分。PASI 评分的范围为 0 至 72, 评分越高表示疾病更严重。PASI 75 响应被定义为 PASI 评分相对于基线的改善 $\geq 75\%$ 。

表 39: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现 PASI 90 响应的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

[1152]

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1	78	82	89
第 16 周			
可评价 PASI 90 响应的受试者 ^a	76	81	87
具有 PASI 90 响应的受试者 ^{b, h}	8 (10.5%)	37 (45.7%)	47 (54.0%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	78	82	89

表 39: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现 PASI 90 响应的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
具有 PASI 90 响应的受试者 ^{b, c, h}	8 (10.3%)	37 (45.1%)	47 (52.8%)
%差异 (95% CI) ^d		34.9 (22.2, 47.6)	42.6 (30.5, 54.8)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001
第 24 周			
可评价 PASI 90 响应的受试者 ^a	78	81	89
具有 PASI 90 响应的受试者 ^{b, h}	9 (11.5%)	41 (50.6%)	56 (62.9%)
[1153] 所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	78	82	89
具有 PASI 90 响应的受试者 ^{b, c, h}	9 (11.5%)	41 (50.0%)	56 (62.9%)
%差异 (95% CI) ^d		38.6 (25.8, 51.4)	51.7 (39.7, 63.7)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 PASI 90 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

^b 被定义为在评估终点的特定访视之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

^c 遗失访视时的数据的受试者被假定为该访视的非响应者。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e 如果不满足 Mantel Fleiss 标准, 则使用 Fisher 精确检验。否则, 使用通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层的 CMH 测试来计算 p 值。符号 “†” 将作为上标附于使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值。

^h PASI 评分是身体上的红斑、硬结和鳞屑状态以及银屑病皮损的累及区域的综合评分。PASI 评分的范围为 0 至 72, 评分越高表示疾病更严重。PASI 90 响应被定义为 PASI 评分相对于基线的改善 $\geq 90\%$ 。

[1154] 到第24周PASI相对于基线的变化

[1155] 与关于随时间实现PASI响应的受试者的比例的数据一致, 在第16周和第24周, 与安慰剂组相比, 在两个古塞库单抗治疗组中均观察到PASI评分相对于基线具有更大的降低 (所有都为标称 $p < 0.001$)。

[1156] 在第24周, 与安慰剂组 (相对于基线的LS平均变化: -2.317) 相比, 古塞库单抗 100mg q4w组 (相对于基线的LS平均变化: -10.915) 和古塞库单抗100mg q8w组 (相对于基线的LS平均变化: -9.974) 中PASI评分相对于基线的降低更大 (两者都为标称 $p < 0.001$)。值得注意的是, 在第16周, 2个古塞库单抗剂量之间的效果大小在数值上相当, 并且在第24周, 与古塞库单抗100mg q8w组相比, 古塞库单抗100mg q4w组中的效果大小略大。

[1157] 到第24周的PASI 75和ACR 20响应

[1158] 在第16周,在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的249名(65.4%)受试者中,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗治疗组中更大比例的受试者实现PASI 75和ACR 20响应两者(两者都为标称 $p < 0.001$;表40)。与安慰剂相比,两个古塞库单抗组中实现PASI 75和ACR 20响应两者的受试者的比例在第24周增加(两者都为标称 $p < 0.001$)。在第16周和第24周,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效果大小在数值上更大。

表 40: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现 PASI 75 和 ACR 20 响应两者的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
[1159] 分析集: 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1	78	82	89
第 16 周			
可评价 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^a	76	81	87
具有 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^{b, h}	5 (6.6%)	29 (35.8%)	43 (49.4%)

表 40: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现 PASI 75 和 ACR 20 响应两者的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	78	82	89
具有 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^{b, c, h}	5 (6.4%)	29 (35.4%)	43 (48.3%)
%差异 (95% CI) ^d		29.1 (17.5, 40.7)	41.8 (30.2, 53.4)
[1160] p 值 ^e		< 0.001	< 0.001
第 24 周			
可评价 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^a	78	81	89
具有 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^{b, h}	5 (6.4%)	33 (40.7%)	47 (52.8%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	78	82	89
具有 PASI 75 和 ACR 20 响应的受试者 ^{b, c, h}	5 (6.4%)	33 (40.2%)	47 (52.8%)
%差异 (95% CI) ^d		33.7 (21.9, 45.5)	46.7 (35.1, 58.3)
p 值 ^e		< 0.001	< 0.001

[1161] ^a受试者具有观察到的 PASI 75 和 ACR 20 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

[1162] ^b被定义为在评估终点的特定访视之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

[1163] ^c遗失访视时的数据的受试者被假定为该访视的非响应者。

[1164] ^d置信区间基于 Wald 统计量。

[1165] ^e如果不满足 Mantel Fleiss 标准, 则使用 Fisher 精确检验。否则, 使用通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层的 CMH 测试来计算 p 值。符号 “†” 将作为上标附于使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值。

[1166] ^h PASI 评分是身体上的红斑、硬结和鳞屑状态以及银屑病皮损的累及区域的综合评分。PASI 评分的范围为 0 至 72, 评分越高表示疾病更严重。PASI 75 响应被定义为 PASI 评分相对于基线的改善 $\geq 75\%$ 。

[1167] ACR 20 响应被定义为在压痛关节计数 (68 个关节) 和肿胀关节计数 (66 个关节) 两者中相对于基线改善 $\geq 20\%$, 以及以下 5 个评估中的至少 3 个中相对于基线改善 $\geq 20\%$: 患者对疼痛的评估、患者对疾病活动的整体评估、医师的疾病活动的整体评估、HAQ-DI 和 CRP。

[1168]

表 40:	基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现 PASI 75 和 ACR 20 响应两者的受试者的数量; 基线处具有 $\geq 3\%$ 的体表面积 (BSA) 银屑病累及和 ≥ 2 (中度) 的 IGA 评分的受试者中的全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3001)
-------	--

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w

[1169] 到第24周的PASI 75和改良的PsARC响应

[1170] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的249名(65.4%)受试者中,与安慰剂组(9.0%)相比,古塞库单抗100mg q4w组(55.1%)和100mg q8w(48.8%)组中更大比例的受试者在第16周实现PASI 75响应和改良的PsARC响应两者(两者都为标称 $p<0.001$)。与安慰剂组(5.1%)相比,古塞库单抗100mg q4w组中实现PASI 75和PsARC响应两者的受试者的比例在第24周增加(62.9%),古塞库单抗100mg q8w组中保持更高(50.0%);(两者都为标称 $p<0.001$)。在第16周和第24周,与古塞库单抗100mg q8w组相比,古塞库单抗100mg q4w组的效果大小在数值上更大。

[1171] 与起止点炎相关的其他功效终点

[1172] Leeds起止点炎指数

[1173] LEI (0-6) 评估以下著骨点的压痛:左侧和右侧外侧肱骨上髁、左侧和右侧内侧股骨髁以及左侧和右侧跟腱止点。在第0、4、8、16和24周收集LEI。在基线处,古塞库单抗100mg q4w组中的73名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的72名受试者和安慰剂组中的77名受试者具有 >0 的LEI(表41)。

[1174] 在基线处患有起止点炎的222名(58.3%)受试者中:

[1175] • 从第4周到第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组中实现起止点炎消退的受试者数量在数值上更大,但仅在第24周观察到与安慰剂的分离。

[1176] • 在第8周和第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q8w组中实现起止点炎消退的受试者数量在数值上更大。

表 41: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现起止点炎 (LEI) 消退的受试者的数量; 在基线处患有起止点炎 (LEI) 的受试者中的完全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处患有起止点炎 (LEI) 的受试者中的全分析集 1	77	72	73
第 4 周			
可评价起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^a	76	71	73
起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^{b, h}	17 (22.4%)	13 (18.3%)	20 (27.4%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	77	72	73
起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^{b, c, h}	17 (22.1%)	13 (18.1%)	20 (27.4%)
%差异 (95% CI) ^d		-4.2 (-16.9, 8.4)	4.7 (-8.9, 18.2)
[1177] p 值 ^e		0.525	0.511
第 8 周			
可评价起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^a	76	72	73
起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^{b, h}	18 (23.7%)	22 (30.6%)	22 (30.1%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	77	72	73
起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^{b, c, h}	18 (23.4%)	22 (30.6%)	22 (30.1%)
%差异 (95% CI) ^d		6.9 (-7.1, 20.9)	5.3 (-8.4, 19.1)
p 值 ^e		0.346	0.457
第 16 周			
可评价起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^a	75	72	72
起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^{b, h}	29 (38.7%)	25 (34.7%)	33 (45.8%)

表 41: 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现起止点炎 (LEI) 消退的受试者的数量; 在基线处患有起止点炎 (LEI) 的受试者中的完全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	77	72	73
起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^{b, c, h}	29 (37.7%)	25 (34.7%)	33 (45.2%)
%差异 (95% CI) ^d		-2.8 (-17.8, 12.1)	7.0 (-8.4, 22.4)
p 值 ^e		0.721	0.389
第 24 周			
可评价起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^a	77	72	73
起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^{b, h}	21 (27.3%)	29 (40.3%)	35 (47.9%)
[1178] 所有受试者 (包括具有填补数据的那些)			
起止点炎 (LEI) 消退的受试者 ^{b, c, h}	21 (27.3%)	29 (40.3%)	35 (47.9%)
%差异 (95% CI) ^d		13.0 (-1.6, 27.5)	19.8 (4.9, 34.6)
p 值 ^e		0.094	0.013

^a 受试者具有观察到的起止点炎消退状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

^b 被定义为基于观察到的数据实现消退并且在评估终点的特定访视之前未满足任何 TF 标准的受试者。

^c 遗失访视时的数据的受试者被假定为在该访视时未实现消退。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e 如果不满足 Mantel Fleiss 标准, 则使用 Fisher 精确检验。否则, 使用通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层的 CMH 测试来计算 p 值。符号 “+” 将作为上标附于使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值。

^h 起止点炎评分是 6 个评价部位 (左侧和右侧: 外侧肱骨上髁、内侧股骨髁、跟腱止点) 的总评分, 范围为 0 至 6。相对于基线的负变化指示改善。当在基线处具有至少一个压痛著骨点的受试者在 LEI 中包括的 6 个部位中没有压痛著骨点时, 确定起止点炎消退。

[1179] 起止点炎 LEI 评分随时间相对于基线的变化

[1180] 在基线处患有起止点炎 (LEI>0) 的 222 名 (58.3%) 受试者中, 除了第 16 周的古塞库单抗 100mg q8w 外, 从第 4 周到第 24 周, 在两个古塞库单抗治疗组中均观察到 LEI 评分相对于基线在数值上具有更大的降低, 其中在第 24 周观察到最大的效果。在第 4 周和第 24 周观察到古塞库单抗 100mg q4w 组与安慰剂的分离, 但未观察到古塞库单抗 100mg q8w 组与安慰剂的分离。

[1181] SPARCC起止点炎指数

[1182] 在第0、4、8、16和24周收集SPARCC起止点炎指数。在基线处，古塞库单抗100mg q4w组中的84名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的86名受试者和安慰剂组中的84名受试者具有>0的SPARCC起止点炎指数评分。在该亚群中评估基于SPARCC起止点炎指数的起止点炎的消退和相对于基线的变化。

[1183] 到第24周基于SPARCC起止点炎指数的起止点炎的消退。在基线处具有>0的SPARCC起止点炎指数评分的254名(66.7%)受试者中，从第8周到第24周，与安慰剂组相比，两个古塞库单抗治疗组中实现起止点炎消退的受试者的数量在数值上更大。在第24周，与安慰剂组的25.0%相比，古塞库单抗100mg q4w组中实现起止点炎消退的受试者的比例为42.9%，古塞库单抗100mg q8w组中为37.2% (分别为标称 $p=0.019$ 和 $p=0.106$)。

[1184] 到第24周基于SPARCC起止点炎指数的起止点炎相对于基线的变化。在基线处具有>0的SPARCC起止点炎指数评分的254名(66.7%)受试者中，从第4周到第24周，在两个古塞库单抗治疗组中均观察到SPARCC起止点炎指数相对于基线在数值上具有更大的降低，其中在第24周观察到最大的降低。在第8周和第24周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离，并且在第24周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离。在第24周，与安慰剂组的-1.66相比，古塞库单抗100mg q4w组中SPARCC起止点炎指数相对于基线的变化的估计LS平均值为-2.94，并且古塞库单抗100mg q8w组中为-2.61 (分别为标称 $p=0.008$ 和 $p=0.048$)。

[1185] 与指趾炎相关的其他功效终点

[1186] 在第0、4、8、16和24周评估指趾炎。在基线处，古塞库单抗100mg q4w组中的38名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的49名受试者和安慰剂组中的55名受试者患有指趾炎。

[1187] 如果存在指趾炎，则还评估压痛。在基线处，古塞库单抗100mg q4w组中的36名受试者、古塞库单抗100mg q8w组中的49名受试者和安慰剂组中的49名受试者患有压痛指趾炎。

[1188] 到第24周的指趾炎消退

[1189] 在基线处患有指趾炎的142名(37.3%)受试者中，在第16周和第24周，与安慰剂相比，两个古塞库单抗治疗组中实现指趾炎消退的受试者的比例在数值上更大，并且2个古塞库单抗剂量组之间的效果大小相当。

[1190] 基于治疗策略估计的结果与基于综合估计的结果大体一致，除了在第24周观察到高安慰剂反应外。

[1191] 到第24周指趾炎评分相对于基线的变化

[1192] 在基线处患有指趾炎的142名(37.3%)受试者中，从第8周到第24周，与安慰剂组相比，在两个古塞库单抗治疗组中均观察到指趾炎评分相对于基线在数值上具有更大的降低，并且2个古塞库单抗剂量组之间的效果大小相当。

[1193] 基于治疗策略估计的结果与基于综合估计的结果一致。

[1194] 压痛性指趾炎

[1195] 在基线处患有压痛性指趾炎的134名(35.2%)受试者中，与安慰剂相比，古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w治疗组中在第16周(与52.2%相比，分别为65.7%和70.8%)和在第24周(与69.8%相比，分别为74.3%和75.5%)未患压痛性指趾炎的受试者的比例在数值

上更大。

[1196] 到第24周压痛性指趾炎相对于基线的变化

[1197] 在基线处患有压痛性指趾炎的134名(35.2%)受试者中,与安慰剂组相比,到第24周,从第16周观察到古塞库单抗100mg q4w组中压痛性指趾炎相对于基线在数值上具有更大的降低,并且在第8周观察到古塞库单抗100mg q8w组中压痛性指趾炎相对于基线在数值上具有更大的降低。

[1198] 在第24周,与安慰剂组的-2.1相比,古塞库单抗100mg q4w组中压痛性指趾炎相对于基线的变化的估计LS平均值为-3.2,并且古塞库单抗100mg q8w组中为-3.1(分别为标称 $p=0.078$ 和 $p=0.080$)。

[1199] 与BASDAI相关的其他功效终点

[1200] 在第0、8、16和24周在患有脊柱炎伴外周关节炎作为PsA的原发性关节炎表现的受试者中收集BASDAI评分。在基线处,古塞库单抗100mg q4w组中有20名在基线处具有BASDAI评分的患有脊柱炎伴外周关节炎的受试者,古塞库单抗100mg q8w中有24名受试者,并且安慰剂组中有23名受试者(表42)。这些受试者中的所有基线BASDAI评分均为 >0 。

[1201] 在这些受试者中,古塞库单抗100mg q4w中的16名受试者、古塞库单抗100mg q8w中的22名受试者和安慰剂组中的21名受试者在过去也对脊柱炎进行了成像确认。

[1202] 到第24周BASDAI相对于基线的变化

[1203] 在患有脊柱炎和外周关节炎并且在基线处BASDAI评分 >0 的67名(17.6%)受试者中,与安慰剂组的-0.919相比,古塞库单抗100mg q4w组中第24周BASDAI相对于基线的LS平均变化为-2.074,古塞库单抗100mg q8w组中为-2.665(100mg q4w和100mg q8w中分别为标称 $p=0.067$ 和 $p=0.004$;表42)。

表 42: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周通过访视得到的巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数 (BASDAI) 相对于基线的变化汇总; 基线处患有脊柱炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1 (研究 CTO1959PSA3001)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集: 基线处患有脊柱炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1		24	26	25
[1204]	基线 BASDAI = 0 的受试者 ^{a, h}	0	0	0
	基线 BASDAI > 0 的受试者 ^{a, h}	23	24	20
	第 8 周			
	可评价的受试者 ^b			
	N	23	24	20
	平均值 (SD)	-0.557 (1.2190)	-1.542 (1.4921)	-1.740 (2.3517)
	中值	-0.540	-1.855	-1.140
	范围	(-3.59; 1.75)	(-4.48; 1.54)	(-7.55; 2.47)

表 42: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周通过访视得到的巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数 (BASDAI) 相对于基线的变化汇总; 基线处患有脊柱炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
IQ 范围		(-1.070; 0.180)	(-2.245; -0.330)	(-3.120; -0.300)
基于模型的平均变化估计				
a, c				
LS 平均值 (95% CI) ^d		-0.595 (-1.351, 0.162)	-1.577 (-2.296, -0.859)	-1.976 (-2.779, -1.174)
LS 平均差异 (95% CI)			-0.982 (-1.988, 0.023)	-1.382 (-2.435, -0.329)
p 值 ^d			0.055	0.011
第 16 周				
可评价的受试者 ^b				
N		23	24	20
平均值 (SD)		-1.566 (1.9359)	-2.384 (2.3112)	-2.232 (2.2327)
中值		-1.310	-2.290	-2.260
范围		(-5.11; 1.97)	(-8.94; 1.65)	(-6.80; 0.83)
IQ 范围		(-3.150; -0.140)	(-3.670; -1.050)	(-3.960; -0.120)
基于模型的平均变化估计				
a, c				
LS 平均值 (95% CI) ^d		-1.604 (-2.483, -0.725)	-2.419 (-3.261, -1.577)	-2.469 (-3.405, -1.533)
LS 平均差异 (95% CI)			-0.815 (-2.000, 0.370)	-0.865 (-2.107, 0.377)
p 值 ^d			0.174	0.169
第 24 周				
可评价的受试者 ^b				
N		23	24	20
平均值 (SD)		-0.881 (1.5480)	-2.630 (2.4939)	-1.837 (2.0792)
中值		-0.450	-2.225	-1.900
范围		(-5.09; 1.60)	(-9.23; 1.94)	(-7.65; 1.67)
IQ 范围		(-1.080; 0.000)	(-4.285; -1.170)	(-2.990; -0.360)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c}				

表 42: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周通过访视得到的巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数 (BASDAI) 相对于基线的变化汇总; 基线处患有脊柱炎和外周关节炎的受试者中的全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	古塞库单抗		
	安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
LS 平均值 (95% CI) ^d	-0.919 (-1.795, -0.043)	-2.665 (-3.503, -1.826)	-2.074 (-3.006, -1.142)
LS 平均差异 (95% CI)		-1.746 (-2.926, -0.565)	-1.155 (-2.391, -0.082)
p 值 ^d		0.004	0.067

^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。

^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在该访视之前满足 TF 标准。

^c 遗失数据被假定为 MAR。

^d LS 平均值和 p 值基于 MMRM 分析。

^h BASDAI 基于通过患者自我评估与强直性脊柱炎的 5 个主要症状相关的 6 个问题。评分越高表示疾病更严重。

[1207] 在过去对脊柱炎进行成像确认的受试者中

[1208] 到第24周,实现BASDAI相对于基线改善 $\geq 20\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 70\%$ 和 $\geq 90\%$ 的受试者

[1209] 在患有脊柱炎伴外周关节炎并且在基线处BASDAI评分 >0 的67名(17.6%)受试者中,从第8周到第24周,与安慰剂组相比,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗治疗组中实现 $\geq 20\%$ 或 $\geq 50\%$ BASDAI改善的受试者的比例在数值上更大。在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中实现BASDAI $\geq 20\%$ 或 $\geq 50\%$ 的受试者的比例如下:

[1210] • $\geq 20\%$ 改善:与26.1%相比,为65.0%和70.8% (分别为标称 $p=0.044$ 和 $p=0.007$)

[1211] • $\geq 50\%$ 改善:与13.0%相比,为35.0%和41.7% (分别为标称 $p=0.148$ 和 $p=0.082$)

[1212] 到第24周,很少受试者实现 $\geq 70\%$ 的BASDAI改善,其中,与古塞库单抗100mg q4w组中的1名[5.0%]受试者和安慰剂组中的2名(8.7%)受试者相比,大多数在古塞库单抗100mg q8w组中(7名[29.2%]受试者)。到第24周实现 $\geq 90\%$ 的BASDAI改善的所有4名受试者都在古塞库单抗100mg q8w组中(16.7%)。

[1213] 到第24周BASDAI分量相对于基线的变化

[1214] 到第24周,在两个古塞库单抗治疗组中,仅始终观察到疲劳和脊柱疼痛相对于安慰剂组随时间在数值上具有更大的改善。

[1215] 在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中BASDAI分量相对于基线的变化中值如下:

[1216] • 起止点炎:与-1.350相比,分别为-1.700和-2.250

[1217] • 疲劳:与-0.650相比,分别为-1.250和-3.250

[1218] • 关节疼痛:与-1.300相比,分别为-1.250和-2.000

[1219] • 定性晨僵:与-1.200相比,分别为-1.450和-1.700

[1220] • 定量晨僵:与-0.100相比,分别为-0.700和-1.800

[1221] • 脊柱疼痛:与-0.750相比,分别为-1.750和-2.550

[1222] 与健康相关生活质量和其他患者报告的结果相关的其他功效终点

[1223] SF-36评分

[1224] SF-36版本2用于评估健康相关生活质量。在第0、8、16和24周收集SF-36。SF-36 PCS、MCS和8个基于规范的子量表评分的结果在下文中描述。

[1225] SF-36 PCS评分

[1226] 到第24周SF-36 PCS评分相对于基线的变化

[1227] 从第8周到第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中均观察到SF-36 PCS评分相对于基线在数值上具有更大的改善,其中从第8周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离(标称 $p \leq 0.05$),并且从第16周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离。在第24周观察到古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组的最大效果,并且古塞库单抗100mg q4w组中的效果大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的效果大小。基于治疗策略估计和MI,针对第16周的SF-36 PCS评分相对于基线的变化执行临界点分析。

[1228] 到第24周SF-36 PCS相对于基线改善5分

[1229] 与安慰剂组相比,从第8周(标称 $p = 0.013$)到第24周古塞库单抗100mg q4w组中在数值上更大比例的受试者实现SF-36 PCS评分相对于基线改善 ≥ 5 分,并且从第16周(标称 $p = 0.002$)古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者实现该改善。与安慰剂组(28.6%)相比,在第24周观察到古塞库单抗100mg q4w组(53.9%)和q8w组(51.2%)的最大效果(两者都为标称 $p < 0.001$),并且在第16周和第24周,2个古塞库单抗剂量之间的效果大小相当。

[1230] SF-36 MCS评分

[1231] 到第24周SF-36 MCS评分相对于基线的变化

[1232] 与安慰剂组相比,从第8周到第24周,在两个古塞库单抗治疗组中均观察到SF-36 MCS评分相对于基线在数值上具有更大的改善。在第24周观察到古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组的最大效果,并且古塞库单抗剂量之间的效果大小相当。

[1233] 到第24周SF-36 MCS相对于基线改善5分

[1234] 与安慰剂组相比,从第8周到第24周古塞库单抗100mg q4w组中在数值上更大比例的受试者实现SF-36 MCS评分相对于基线改善 ≥ 5 分,并且在第8周和第24周古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者实现该改善。与安慰剂(25.4%)相比,在第24周观察到古塞库单抗100mg q4w组(43.0%)和100mg q8w(37.8%)的最大效果(分别为标称 $p = 0.003$ 和 $p = 0.036$),并且在第16周和第24周,古塞库单抗100mg q4w组中的效果大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的效果大小。

[1235] 基于规范的SF-36量表的评分相对于基线的变化

[1236] 除了少数例外,从第8周到第24周,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗治疗组中基于规范的SF-36子量表评分的改善通常在数值上更大,其中每个子量表在第24周的影响最大。

[1237] 在古塞库单抗100mg q4w组中,从第8周观察到躯体功能、躯体角色、身体疼痛和活

力与安慰剂的分离;从第16周开始观察到总体健康状况和社会功能与安慰剂的分离;并且在第24周观察到心理健康与安慰剂的分离;与安慰剂相比,在第16周和第24周观察到情绪角色在数值上具有更大的改善(分别为标称 $p=0.147$ 和 $p=0.187$)。

[1238] 在古塞库单抗100mg q8w组中,从第16周观察到躯体功能、躯体角色、身体疼痛和总体健康状况与安慰剂的分离;并且在第24周观察到活力和社会功能与安慰剂的分离;与安慰剂相比,在第16周观察到情绪角色和心理健康在数值上具有更大的改善(分别为标称 $p=0.487$ 和 $p=0.212$),并且在第24周观察到心理健康在数值上具有更大的改善(标称 $p=0.074$)。

[1239] 在第24周,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w组和100mg q8w组中基于规范的SF-36子量表相对于基线的变化的估计LS平均值如下:

[1240] • 躯体功能:与1.636相比,分别为6.952和5.776,两者都为标称 $p<0.001$

[1241] • 躯体角色:与2.319相比,分别为5.442和4.878,分别为标称 $p<0.001$ 和 $p=0.004$

[1242] • 身体疼痛:与2.854相比,分别为7.490和6.840,两者都为标称 $p<0.001$

[1243] • 总体健康状况:与1.690相比,分别为5.174和4.349,分别为标称 $p<0.001$ 和 $p=0.001$

[1244] • 活力:与2.311相比,分别为6.426和5.596,分别为标称 $p<0.001$ 和 $p=0.001$

[1245] • 社会功能:与2.582相比,分别为5.227和5.426,分别为标称 $p=0.005$ 和 $p=0.002$

[1246] • 情绪角色:与2.201相比,分别为3.531和2.415,分别为标称 $p=0.187$ 和 $p=0.832$

[1247] • 心理健康:与2.062相比,分别为4.356和3.818,分别为标称 $p=0.020$ 和 $p=0.074$

[1248] FACIT疲劳评分

[1249] 使用第0、8、16和24周的FACIT疲劳量表评估疲劳。

[1250] 到第24周FACIT疲劳评分相对于基线的变化

[1251] 从第8周到第24周,与安慰剂相比,在两个古塞库单抗组中均观察到FACIT疲劳评分相对于基线在数值上具有更大的改善(表43)。对于两个古塞库单抗治疗组,从第16周观察到与安慰剂的分离,并且在第24周观察到最大效果(两者都为标称 $p<0.001$),其中2个古塞库单抗剂量之间的效果大小相当。

[1252]	表 43: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周通过访视得到的 FACIT 疲劳评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3001)
--------	--

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
分析集：全分析集 1		126	127	128
FACIT 疲劳评分相对于基线的变化 ^{a, h}				
第 8 周				
可评价的受试者 ^b				
N		126	126	128
平均值 (SD)		2.302 (7.5834)	3.730 (7.9442)	3.180 (6.5706)
中值		2.000	2.000	3.000
范围		(-27.00; 37.00)	(-12.00; 40.00)	(-14.00; 20.00)
IQ 范围		(-1.000; 5.000)	(-1.000; 8.000)	(-1.000; 7.000)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c}				
LS 平均值 (95% CI) ^d		2.356 (1.081, 3.632)	3.643 (2.369, 4.917)	3.576 (2.306, 4.845)
LS 平均差异 (95% CI)			1.287 (-0.447, 3.020)	1.219 (-0.510, 2.948)
p 值 ^d			0.145	0.166
第 16 周				
可评价的受试者 ^b				
N		125	127	128
平均值 (SD)		2.080 (8.1375)	5.000 (8.4815)	4.148 (8.0247)
中值		1.000	4.000	4.000
范围		(-20.00; 29.00)	(-14.00; 33.00)	(-24.00; 23.00)
IQ 范围		(-2.000; 6.000)	(0.000; 9.000)	(0.000; 9.000)
基于模型的平均变化估计 ^{a, c}				
LS 平均值 (95% CI) ^d		2.164 (0.782, 3.547)	4.853 (3.478, 6.228)	4.544 (3.171, 5.918)
LS 平均差异 (95% CI)			2.688 (0.802, 4.574)	2.380 (0.497, 4.263)
p 值 ^d			0.005	0.013
第 24 周				
可评价的受试者 ^b				

表 43: 使用 MMRM 模型基于综合估计到第 24 周通过访视得到的 FACIT 疲劳评分相对于基线的变化汇总; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
N		126	127	128
平均值 (SD)		2.151 (7.8374)	5.756 (10.1776)	5.445 (7.7213)
中值		0.000	5.000	5.000
范围		(-22.00; 28.00)	(-20.00; 40.00)	(-20.00; 24.00)
IQ 范围		(-1.000; 5.000)	(-1.000; 12.000)	(0.000; 11.000)
基于模型的平均变化估计 ^a				
^c				
[1254]	LS 平均值 (95% CI) ^d	2.206 (0.773, 3.638)	5.609 (4.181, 7.036)	5.841 (4.416, 7.267)
	LS 平均差异 (95% CI)		3.403 (1.442, 5.364)	3.636 (1.677, 5.594)
	p 值 ^d		< 0.001	< 0.001
^a 定义为使用观察到的数据得到的相对于基线的变化, 或者如果受试者满足治疗失败 (TF) 标准, 则定义为 0 (无改善)。				
^b 受试者在该访视时具有观察到的相对于基线的变化或在该访视之前满足 TF 标准。				
^c 遗失数据被假定为 MAR。				
^d LS 平均值和 p 值基于 MMRM 分析。				
^h FACIT 疲劳评分基于由 13 个问题组成的 FACIT 疲劳问卷计算, 每个问题以 5 分制 (0-4) 进行分级。FACIT 疲劳评分的范围可以为 0 至 52, 评分越高表示疲劳越少。				

[1255] 在 ACR 20 响应者中, 在古塞库单抗 100mg q4w、q8w 和安慰剂组中, 相对于基线的中值改善分别为 7.0、8.0 和 5.5。在 ACR 20 非响应者中, 在古塞库单抗 100mg q4w、q8w 和安慰剂组中, 相对于基线的中值改善分别为 2.0、1.0 和 0。

[1256] 到第 24 周相对于基线的 FACIT 疲劳改善 ≥ 4

[1257] 从第 8 周到第 24 周, 与安慰剂组相比, 古塞库单抗 100mg q4w 和 100mg q8w 组中实现 FACIT 疲劳评分相对于基线改善 ≥ 4 分的受试者的比例在数值上更大, 其中从第 16 周观察到与安慰剂的分离, 并且在第 24 周观察到最大效果 (与 34.9% 相比, 分别为 63.3% 和 53.5%, 分别为标称 $p < 0.001$ 和 $p = 0.003$)。在第 8 周和第 16 周, 2 个古塞库单抗剂量之间的效果大小相当, 但在第 24 周, 古塞库单抗 100mg q4w 组中实现 FACIT 疲劳评分相对于基线改善 ≥ 4 分的受试者的比例在数值上大于古塞库单抗 100mg q8w 组。

[1258] 通过第 24 周的累积分布函数曲线进行的额外分析表明, 从改善 ≥ 2 分到 10 分的截止范围观察到古塞库单抗 100mg q4w 和 100mg q8w 组两者与安慰剂的分离。第 24 周的 FACIT 疲劳相对于概率密度图的变化分布证实了古塞库单抗 100mg q4w 和 100mg q8w 组两者与安慰剂的分离。第 24 周的项目水平分析表明, 在 FACIT 疲劳仪器的 13 个单独项目中改善是一致和类似的。

[1259] 在所有治疗组中, ACR 20 响应者中在第 24 周实现 FACIT 疲劳评分 ≥ 4 分改善的受试者的比例比非响应者中高得多。

[1260] 在ACR 20响应者中,在第24周实现FACIT疲劳评分 ≥ 4 分改善的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组中分别为73.7%、68.2%和67.9%。

[1261] 在ACR 20非响应者中,在第24周实现FACIT疲劳评分 ≥ 4 分改善的受试者的比例在古塞库单抗100mg q4w组、古塞库单抗100mg q8w组和安慰剂组中分别为48.1%、37.7%和25.5%。

[1262] FACIT疲劳的介导和倾向评分分析

[1263] 进行介导分析以研究ACR20响应对古塞库单抗对第24周的疲劳评分相对于基线的变化的影响的介导作用。结果表明,古塞库单抗100mg q4w和q8w组中28.9%和83.4%的对FACIT疲劳的治疗效果是通过ACR 20响应(自然间接效果)介导的(分别为标称 $p=0.032$ 和 $p<0.001$)。在古塞库单抗100mg q4w和q8w组中,自然直接效果的比例分别为71.1% (2.70/3.80, 标称 $p=0.005$)和16.8% (0.52/3.10, 标称 $p=0.619$)。

[1264] 在使用倾向评分加权分析并按ACR 20响应者和非响应者进行的亚组分析中,人口统计学和基线临床特征(包括年龄、性别、BMI、基线疲劳评分、CRP (mg/dL)、PsA持续时间(年)、医师整体评估、患者整体评估、HAQ-DI评分、疼痛评估以及肿胀和压痛关节的数量)在倾向评分的统计模型中被调整为协变量。这些基线参数的治疗组之间的加权标准化差值指示与这些基线参数的失衡在很大程度上被调整(大多数 ≤ 0.02 或接近0.02)。结果表明,在ACR 20非响应者(标称 $p=0.002$)中古塞库单抗100mg q4w对FACIT疲劳具有独立的治疗效果,但在ACR20响应者中不具有独立的治疗效果。无论第24周的ACR 20响应如何,都未观察到古塞库单抗100mg q8w对FACIT疲劳具有独立的治疗效果。

[1265] PROMIS-29评分

[1266] 到第24周PROMIS-29评分相对于基线的变化

[1267] 到第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中均随时间推移观察到每个PROMIS-29领域相对于基线在数值上具有更大的改善。从第8周在两个古塞库单抗治疗组中观察到参与社会角色和活动的满意度以及疼痛强度与安慰剂的分离,从第16周开始观察到抑郁、疲劳和躯体功能与安慰剂的分离。对于焦虑,在第24周在古塞库单抗100mg q8w组中观察到与安慰剂的分离,但未在古塞库单抗100mg q4w组中观察到与安慰剂的分离。对于疼痛干扰,从第16周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离,并且在第24周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离。对于睡眠困扰,在第16周但未在第24周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离,并且在第16周和第24周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离。

[1268] 到第24周的PROMIS-29领域评分改善 ≥ 3 和 ≥ 5

[1269] 到第24周,随时间推移,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗治疗组中在数值上更大比例的受试者实现通过PROMIS-29评估的8个领域(焦虑、抑郁、疲劳、疼痛干扰、躯体功能、睡眠困扰、参与社会角色和活动的满意度以及疼痛强度)中的每一个相对于基线改善 ≥ 3 分。在第24周,与安慰剂相比,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中更大比例的受试者实现与PsA的症状和影响相关的领域评分(包括疼痛干扰、疼痛强度、疲劳、躯体功能以及参与社会角色和活动的的能力)改善 ≥ 3 和 ≥ 5 分。另外,与安慰剂组相比,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w组中更大比例的受试者在第24周实现焦虑、抑郁或睡眠困扰的PROMIS-29领域改

善 ≥ 3 分或 ≥ 5 分。

[1270] 综合疾病活动评分的改善

[1271] 评估古塞库单抗对多个PsA综合疾病活动评分(包括PASDAS、GRACE指数和MDA/VLDA)的影响。

[1272] PASDAS

[1273] 在第0、8、16和24周评估的PASDAS包括评估关节炎/银屑病、起止点炎、指趾炎和生活质量的躯体分量。疾病活动的截止值为:极低(≤ 1.9)、低(≤ 3.2)、中(> 3.2 且 < 5.4)和高(≥ 5.4)。

[1274] 到第24周PASDAS相对于基线的变化

[1275] 从第8周到第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中均观察到PASDAS评分相对于基线具有更大的降低(所有都为标称 $p < 0.001$),其中在第24周观察到最大效果,并且古塞库单抗100mg q4w组中的效果大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的效果大小。

[1276] 在第24周,与安慰剂组的-0.959相比,古塞库单抗100mg q4w组中PASDAS评分相对于基线的变化的估计LS平均值为-2.407,并且古塞库单抗100mg q8w组中为-2.124(两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1277] 到第24周基于PASDAS的低或极低疾病活动

[1278] 低疾病活动:从第8周到第24周,两个古塞库单抗治疗组中实现基于PASDAS的低疾病活动的受试者的比例在数值上均较高。从第8周观察到古塞库单抗100mg q4w组与安慰剂的分离,并且从第16周观察到古塞库单抗100mg q8w组与安慰剂的分离。在第24周,与安慰剂组的11.1%相比,古塞库单抗100mg q4w组中实现基于PASDAS的低疾病活动的受试者的比例为36.7%,古塞库单抗100mg q8w组中为30.7%(两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1279] 极低疾病活动:到第24周,随时间推移,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗治疗组中更多的受试者实现基于PASDAS的VLDA。在第24周,与安慰剂组的1.6%相比,古塞库单抗100mg q4w组中实现基于PASDAS的VLDA的受试者的比例为10.2%(标称 $p = 0.006$),古塞库单抗100mg q8w组中为5.5%(标称 $p = 0.172$)。

[1280] GRACE指数

[1281] 在第0、16和24周评估的GRACE指数包括评估关节炎、银屑病、躯体功能和PsA生活质量。疾病活动的截止值为:低(≤ 2.3)、中(> 2.3 且 < 4.7)和高(≥ 4.7)。

[1282] 到第24周GRACE指数相对于基线的变化

[1283] 在第16周和第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗组中均观察到GRACE指数相对于基线具有更大的降低(所有都为标称 $p < 0.001$),其中在第24周观察到最大效果,并且古塞库单抗100mg q4w组中的效果大小在数值上大于古塞库单抗100mg q8w组中的效果大小。在第24周,与安慰剂组的-0.854相比,古塞库单抗100mg q4w组中GRACE指数相对于基线的变化的估计LS平均值为-2.735,并且古塞库单抗100mg q8w组中为-2.368(两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1284] 基于GRACE指数的低疾病活动

[1285] 在第16周和第24周,与安慰剂组(分别为10.3%和11.9%)相比,古塞库单抗100mg q4w组(分别为28.9%和42.2%;两者都为标称 $p < 0.001$)和古塞库单抗100mg q8w组(分别为

22.0%和30.7%，分别为标称 $p=0.016$ 和 $p<0.001$)中实现基于GRACE指数的低疾病活动的受试者的比例更高。

[1286] MDA和VLDA

[1287] 如果满足以下7个标准中的5个，则认为实现最小疾病活动 (MDA)：压痛关节计数 ≤ 1 ；肿胀关节计数 ≤ 1 ；PASI ≤ 1 ；患者疼痛VAS评分 ≤ 15 ；患者整体疾病活动VAS (关节炎和银屑病) 评分 ≤ 20 ；HAQ ≤ 0.5 ；以及LEI ≤ 1 。

[1288] 如果满足所有7个标准，则认为实现了极低疾病活动 (VLDA)。

[1289] 在第0、16和24周评估MDA和VLDA两者。

[1290] 到第24周的MDA标准

[1291] 在第16周和第24周，与安慰剂组 (分别为7.1%和11.1%) 相比，古塞库单抗100mg q4w组 (18.0%和30.5%；分别为标称 $p=0.010$ 和 $p<0.001$) 和古塞库单抗100mg q8w组 (15.7%和22.8%，分别为标称 $p=0.034$ 和 $p=0.012$) 中实现MDA的受试者的比例更高 (表44)。

表 3: 44 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现最小疾病活动 (MDA) 标准的受试者的数量；全分析集 1 (研究 CNTO1959PSA3001)

		古塞库单抗		
		安慰剂	100mg q8w	100mg q4w
[1292]	分析集：全分析集 1	126	127	128
基线				
	可评价 MDA 响应的受试者 ^a	126	127	128
	具有 MDA 响应的受试者 ^{b, h}	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0

表 3: 44 基于综合估计到第 24 周通过访视得到的实现最小疾病活动 (MDA) 标准的受试者的数量; 全分析集 1 (研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	古塞库单抗	
		100mg q8w	100mg q4w
第 16 周			
可评价 MDA 响应的受试者 ^a	125	126	127
具有 MDA 响应的受试者 ^{b, h}	9 (7.2%)	20 (15.9%)	23 (18.1%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	126	127	128
具有 MDA 响应的受试者 ^{b, c, h}	9 (7.1%)	20 (15.7%)	23 (18.0%)
%差异 (95% CI) ^d		8.6 (0.9, 16.2)	10.8 (2.8, 18.7)
p 值 ^e		0.034	0.010
第 24 周			
可评价 MDA 响应的受试者 ^a	126	127	128
具有 MDA 响应的受试者 ^{b, h}	14 (11.1%)	29 (22.8%)	39 (30.5%)
所有受试者 (包括具有填补数据的那些)	126	127	128
具有 MDA 响应的受试者 ^{b, c, h}	14 (11.1%)	29 (22.8%)	39 (30.5%)
%差异 (95% CI) ^d		11.9 (2.9, 20.9)	19.3 (9.7, 28.9)
p 值 ^e		0.012	< 0.001

^a 受试者具有观察到的 MDA 响应状态或满足治疗失败 (TF) 标准。

^b 被定义为在评估终点的特定访视之前未满足任何 TF 标准的观察到的响应者。

^c 遗失访视时的数据的受试者被假定为该访视的非响应者。

^d 置信区间基于 Wald 统计量。

^e 如果不满足 Mantel Fleiss 标准, 则使用 Fisher 精确检验。否则, 使用通过基线使用非生物 DMARD (是、否) 和先前暴露于抗 TNF α 药剂 (是/否) 进行分层的 CMH 测试来计算 p 值。符号 “†” 将作为上标附于使用 Fisher 精确检验计算的那些 p 值。

^h 如果满足 7 个标准 (压痛关节计数 $\leq$ 1、肿胀关节计数 $\leq$ 1、银屑病活动和严重性指数 $\leq$ 1、患者对疼痛的评估 $\leq$ 15、患者对疾病活动总体评估 $\leq$ 20、HAQ-DI 评分 $\leq$ 0.5、压痛著骨点分 $\leq$ 1) 中的至少 5 个, 则实现 MDA。

[1294] 到第24周的VLDA标准

[1295] 在第16周满足VLDA标准的受试者的比例较低并且在所有处理组之相当。在第24周, 与安慰剂组中的2名 (1.6%) 受试者相比, 古塞库单抗100mg q4w组中的12名 (9.4%) 受试者和古塞库单抗100mg q8w组中的5名 (3.9%) 受试者实现VLDA (分别为标称 $p=0.007$ 和 $p=0.447$)。

[1296] 功效和药代动力学

[1297] 基于PK分析集评估所选功效终点和血清古塞库单抗谷浓度之间的关系。在以下分析中使用无缺失数据填补和相应的血清古塞库单抗谷浓度的临床功效数据(综合估计):

[1298] • 通过第12周的血清古塞库单抗谷浓度得到的第12周的ACR 20/50响应或者DAS28 (CRP) 相对于基线的变化

[1299] • 通过第20周的稳态血清古塞库单抗谷浓度得到的第20/24周的ACR 20/50响应或者DAS28 (CRP) 相对于基线的变化

[1300] • 通过第20周的稳态血清古塞库单抗谷浓度得到的第24周的IGA响应(在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的受试者中)

[1301] ACR 20/50响应和血清古塞库单抗谷浓度

[1302] 分别通过第12或20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第12或20周的ACR 20响应率似乎存在较弱的暴露-响应关系。未观察到通过第20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第24周的ACR 20响应率存在暴露-响应关系(图16)。另外,通过第20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第24周的ACR 50响应率似乎存在较弱的暴露-响应关系(图17)。然而,未观察到通过第12或20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第12或20周的ACR 50响应率有暴露-响应关系的一致趋势。

[1303] 通过血清古塞库单抗谷浓度得到的DAS28 (CRP) 相对于基线的变化通过第12周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第12周的DAS28 (CRP) 相对于基线的平均变化没有明显的暴露-响应关系。通过第20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第20或24周的DAS28 (CRP) 相对于基线的平均变化也没有明显的暴露-响应关系。

[1304] IGA响应和血清古塞库单抗谷浓度

[1305] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的受试者中,通过第20周的古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第24周的IGA响应率存在明显的暴露-响应关系(图18)。

[1306] 功效汇总

[1307] 在该3期研究中,基于全球(除美国外)和美国特定多重性调整程序,与安慰剂相比,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w剂量方案对以下终点均表现出统计意义上显著的优势:在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度)的IGA评分的受试者中在第24周实现ACR 20响应的受试者的比例、在第24周实现银屑病IGA响应的受试者的比例、在第24周HAQ-DI评分相对于基线的变化;以及第24周SF-36 PCS评分相对于基线的变化。

[1308] 另外,基于全球(除美国外)多重性调整程序,与安慰剂相比,古塞库单抗100mg q4w和100mg q8w剂量方案还对以下终点均表现出统计意义上显著的改善:在第24周DAS 28 (CRP) 评分相对于基线的变化、在第16周具有ACR 20响应的受试者的比例以及第24周具有ACR 50响应的受试者的比例。

[1309] 基于全球(除美国外)测试程序,与安慰剂相比,古塞库单抗100mg q4w还对第16周的ACR 50和第24周的ACR 70表现出统计意义上显著的改善。与安慰剂相比,古塞库单抗100mg q8w组中对这些终点的改善在数值上更高,但差异没有统计意义上的显著性。

[1310] 主要终点

[1311] 基于全球(除美国外)和美国特定多重性测试程序,与安慰剂组中的受试者(22.2%)相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者(分别为59.4%和52.0%)在第24周实现ACR20响应(两者调整后的 $p < 0.001$)。

[1312] 重要次要终点

[1313] 在全球(除美国外)和美国特定测试程序中针对多重性控制的主要次要终点

[1314] • 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度)的IGA评分的249名(65.4%)受试者中,与安慰剂组(15.4%)相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组两者中显著更大比例(分别为75.3%和57.3%)的受试者在第24周实现0(清除)或1(最小)的银屑病IGA响应和IGA银屑病评分相对于基线 ≥ 2 级的降低(两者全球和美国特定调整后的 $p < 0.001$)。

[1315] • 与安慰剂组(相对于基线的LS平均变化:-0.0743)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的LS平均变化:-0.3968)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的LS平均变化:-0.3225)中均观察到第24周HAQ-DI评分相对于基线具有显著更大的降低(两者全球和美国特定调整后的 $p < 0.001$)。

[1316] • 与安慰剂组(LS平均值:1.96)相比,在第24周,在古塞库单抗100mg q4w组(LS平均值:6.87)和古塞库单抗100mg q8w组(LS平均值:6.10)中均观察到SF-36 PCS评分相对于基线具有显著更大的改善。(两者全球和美国特定调整后的 $p < 0.001$)。

[1317] 在全球(除美国外)测试程序中针对多重性控制的主要次要终点

[1318] • 与安慰剂组(相对于基线的LS平均变化:-0.70)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的LS平均变化:-1.61)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的LS平均变化:-1.43)中均观察到第24周DAS28(CRP)评分相对于基线具有显著更大的降低(两者全球调整后的 $p < 0.001$)。

[1319] • 与安慰剂组(25.4%)相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者(分别为60.2%和52.0%)在第16周实现ACR 20响应(两者全球调整后的 $p < 0.001$)。

[1320] • 与安慰剂组(8.7%)相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中显著更大比例的受试者(分别为35.9%和29.9%)在第24周实现ACR 50响应(两者全球调整后的 $p < 0.001$)。

[1321] • 与安慰剂组(12.7%)相比,古塞库单抗100mg q4w组中显著更大比例的受试者(26.6%)在第16周实现ACR50响应(全球调整后的 $p = 0.006$);与安慰剂组(12.7%)相比,古塞库单抗100mg q8w组(22.8%)中在第16周实现ACR50响应的受试者的比例在数值上更大,但在多重性调整后未达到统计显著性(全球调整后的 $p = 0.086$)。

[1322] • 与安慰剂组(5.6%)相比,古塞库单抗100mg q4w组中显著更大比例的受试者(20.3%)在第24周实现ACR70响应(全球调整后的 $p < 0.001$);与安慰剂组(5.6%)相比,古塞库单抗100mg q8w组(11.8%)中在第24周实现ACR70响应的受试者的比例在数值上更大,但未达到统计显著性(全球调整后的 $p = 0.069$)。

[1323] 未针对多重性控制的主要次要终点

[1324] • 在基线处患有起止点炎的222名(58.3%)受试者中:

[1325] □ 在第24周,与安慰剂组中27.3%的受试者相比,古塞库单抗100mg q4w组中47.9%的受试者和古塞库单抗100mg q8w组中40.3%的受试者实现起止点炎消退(分别为标称 $p = 0.013$ 和 $p = 0.094$)。

[1326] □ 在第24周,与安慰剂组的-1.01相比,古塞库单抗100mg q4w组中LEI评分相对于

基线的LS平均变化为-1.75,并且古塞库单抗100mg q8w组中为-1.35(分别为标称 $p=0.004$ 和 $p=0.185$)。

[1327] • 在基线处患有指趾炎的142名(37.3%)受试者中:

[1328] □与安慰剂组(49.1%)相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中在数值上更大比例的受试者(分别为63.2%和65.3%)在第24周实现指趾炎消退(分别为标称 $p=0.212$ 和 $p=0.088$)。

[1329] □与安慰剂组(相对于基线的LS平均变化:-4.30)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(相对于基线的LS平均变化:-5.82)和古塞库单抗100mg q8w组(相对于基线的LS平均变化:-6.11)中均观察到第24周指趾炎评分相对于基线在数值上具有更大的降低(分别为标称 $p=0.225$ 和 $p=0.121$)。

[1330] • 与安慰剂组(LS平均值:2.37)相比,在古塞库单抗100mg q4w组(LS平均值:3.60)和古塞库单抗100mg q8w组(LS平均值:3.20)中均观察到第24周SF-36 MCS评分相对于基线在数值上具有更大的改善(分别为标称 $p=0.214$ 和 $p=0.398$)。

[1331] 其他次要功效分析

[1332] 与减轻关节体征和症状相关的其他功效终点

[1333] • 到第24周,随时间推移,2个古塞库单抗组中的ACR 20、ACR 50和ACR 70响应率始终高于安慰剂组中的响应率。

[1334] • 在第24周,对于每种ACR分量,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中均始终观察到在数值上具有更大的改善。

[1335] • 随时间推移,与安慰剂组相比,2个古塞库单抗组中DAS28(CRP)相对于基线的改善、DAS28(CRP)响应率和DAS28(CRP)缓解率始终较高。在第24周,与安慰剂组(12.7%)相比,古塞库单抗100mg q4w组中35.9%的受试者和古塞库单抗100mg q8w组中23.6%的受试者实现DAS28(CRP)缓解(分别为标称 $p<0.001$ 和标称 $p=0.025$)。

[1336] • 到第24周,与安慰剂相比,两个古塞库单抗治疗组中实现改良的PsARC响应的受试者的比例始终更高。在第24周,与安慰剂组的31.0%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现PsARC响应的受试者的比例分别为72.7%和59.8%(两者都为标称 $p<0.001$)。

[1337] • 随时间推移,与安慰剂组相比,2个古塞库单抗组中实现DAPSA变化相对于基线的改善以及基于DAPSA指数的低疾病活动或缓解的受试者比例始终更高。在第24周,与安慰剂组的16.7%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现基于DAPSA指数的低疾病活动的受试者的比例分别为49.2%和40.9%(两者分别为标称 $p<0.001$)。

[1338] 与躯体功能相关的其他功效终点

[1339] • 到第24周,随时间推移,与安慰剂相比,在2个古塞库单抗组中始终观察到HAQ-DI相对于基线具有更大的降低和更高的HAQ-DI响应(定义为相对于基线改善 ≥ 0.35)。在第24周,与安慰剂组的29.1%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中在基线处HAQ-DI评分 ≥ 0.35 的受试者中的HAQ-DI响应率分别为57.3%和50.9%(分别为标称 $p<0.001$ 和 $p=0.001$)。

[1340] 与皮肤疾病相关的其他功效终点

[1341] 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 (中度)的IGA评分的249名(65.4%)受

试者中：

[1342] • 到第24周，与安慰剂相比，2个古塞库单抗治疗组中始终更多的受试者实现0 (清除) 或1 (最小) 的IGA评分和相对于基线 ≥ 2 级的降低或0 (清除) 的IGA评分。在第24周，与安慰剂组的7.7%相比，古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现0 (清除) 的IGA评分的受试者的比例分别为53.9%和38.3% (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1343] • 到第24周，与安慰剂组相比，两个古塞库单抗治疗组中的PASI 50、PASI 75、PASI 90和PASI 100响应率始终更高。在第24周，与安慰剂组中的20.0%、12.9%和7.1%相比，古塞库单抗100mg q4w组中的PASI 75、PASI 90和PASI 100响应率为87.6%、64.0%和44.9%，并且古塞库单抗100mg q8w组中为76.5%、50.6%和25.9% (所有都为标称 $p < 0.001$)。

[1344] 与起止点炎和指趾炎相关的其他功效终点

[1345] • 在基线处患有起止点炎的222名 (58.3%) 受试者中，到第24周，与安慰剂组相比，两个古塞库单抗治疗组中实现起止点炎消退的受试者的比例更高，并且到第24周，在两个古塞库单抗治疗组中也始终观察到LEI评分相对于基线在数值上具有更大的降低。使用SPARCC起止点炎指数观察到类似的结果。

[1346] • 在基线处患有指趾炎的142名 (37.3%) 受试者中，到第24周，随时间推移，与安慰剂组相比，两个古塞库单抗治疗组中实现指趾炎消退的受试者的比例更高，并且到第24周，在两个古塞库单抗治疗组中也始终观察到指趾炎评分相对于基线在数值上具有更大的降低。对于压痛性指趾炎，观察到一致的结果。

[1347] 与BASDAI相关的其他功效终点

[1348] 在患有脊柱炎和外周关节炎并且在基线处BASDAI评分 > 0 的67名 (17.6%) 受试者中：

[1349] • 在第24周，与安慰剂组的-0.919相比，古塞库单抗100mg q4w组中BASDAI相对于基线的LS平均变化为2.074，并且古塞库单抗100mg q8w组中为-2.665 (分别为标称 $p = 0.067$ 和 $p = 0.004$)。

[1350] • 在第24周，与安慰剂组的13.0%相比，古塞库单抗100mg q4w组中35.0%的受试者和古塞库单抗100mg q8w组中41.7%的受试者实现 $\geq 50\%$ 的BASDAI改善 (分别为标称 $p = 0.148$ 和 $p = 0.082$)。

[1351] • 到第24周，在两个古塞库单抗治疗组中，在BASDAI分量中仅始终观察到疲劳和脊柱疼痛相对于安慰剂组随时间在数值上具有更大的改善。

[1352] 与健康相关生活质量和其他患者报告的结果相关的其他功效终点

[1353] • 到第24周，与安慰剂组相比，在两个古塞库单抗治疗组中均观察到SF-36 PCS评分在数值上具有更大的改善以及更大比例的受试者实现SF-36 PCS改善 ≥ 5 分。在第24周，与安慰剂组的28.6%相比，古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-36 PCS评分相对于基线改善 ≥ 5 分的受试者的比例分别为53.9%和51.2% (两者都为标称 $p < 0.001$)。

[1354] • 到第24周，与安慰剂组相比，在两个古塞库单抗治疗组中均观察到SF-36 MCS评分在数值上具有更大的改善以及更大比例的受试者实现SF-36 MCS改善 ≥ 5 分。在第24周，与安慰剂组的25.4%相比，古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中实现SF-

36 MCS评分相对于基线改善 ≥ 5 分的受试者的比例分别为43.0%和37.8% (分别为标称 $p=0.003$ 和 $p=0.036$)。

[1355] • 到第24周,与安慰剂相比,在两个古塞库单抗组中均观察到FACIT疲劳评分相对于基线在数值上具有更大的改善。在第24周,与安慰剂组的2.206相比,古塞库单抗100mg q4w中FACIT疲劳评分相对于基线的变化的估计LS平均值为5.841,并且古塞库单抗100mg q8w组为5.609 (两者都为标称 $p<0.001$)。与安慰剂组中的34.9%相比,古塞库单抗100mg q4w组和古塞库单抗100mg q8w组中分别63.3%和53.5%实现FACIT疲劳评分相对于基线改善 ≥ 4 分 (分别为标称 $p<0.001$ 和 $p=0.003$)。

[1356] • 到第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中均观察到了7个PROMIS 29领域T评分中的每一个相对于基线在数值上具有更大的改善。在第24周,与安慰剂组相比,两个古塞库单抗治疗组中实现与PsA的症状和影响直接相关的PROMIS-29领域 (包括疼痛干扰、疼痛强度、疲劳、躯体功能以及参与社会角色和活动的的能力) 的评分相对于基线改善 ≥ 3 分或 ≥ 5 分的受试者的比例在数值上更大。

[1357] 综合疾病活动评分的改善

[1358] • 到第24周,与安慰剂相比,2个古塞库单抗治疗组中更多的受试者实现MDA。在第24周,与安慰剂组的11.1%相比,古塞库单抗100mg q4w和古塞库单抗100mg q8w组中实现MDA的受试者的比例分别为30.5%和22.8% (分别为标称 $p<0.001$ 和 $p=0.012$)。在第24周,与安慰剂组相比,在两个古塞库单抗治疗组中也观察到PASDAS和GRACE指数具有更大的改善 (所有都为标称 $p<0.001$)。

[1359] 功效和药代动力学

[1360] • 通过第20周的稳态古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第24周的ACR 50响应率似乎存在较弱的暴露-响应关系,而未观察到第24周的ACR 20响应率存在明显的暴露-响应关系。

[1361] • 通过第20周的稳态古塞库单抗谷浓度四分位数得到的第20或24周的DAS28 (CRP) 相对于基线的平均变化没有明显的暴露-响应关系。

[1362] • 在基线处具有 $\geq 3\%$ 的BSA银屑病累及和 ≥ 2 的IGA评分的受试者中,通过第20周的稳态古塞库单抗稳态谷浓度四分位数得到的第24周的IGA响应率存在明显的暴露-响应关系。

[1363] 功效和抗古塞库单抗的抗体

[1364] • 抗古塞库单抗的抗体的存在似乎不排除到第24周抗古塞库单抗的抗体呈阳性的受试者的ACR 20响应 (在第24周,5名受试者中的3名是ACR 20响应者)。然而,抗古塞库单抗的抗体呈阳性的少量受试者 ($n=5$) 限制了抗古塞库单抗的抗体对临床功效的影响的明确结论。

[1365] 安全性结果

[1366] 表45中提供了到第24周报告的AE的关键安全性结果的全面汇总。随访的平均持续时间和研究药剂施用的次数在各治疗组之间相当。

表 45: 到第 24 周治疗期间出现的不良事件的全面汇总; 安全性分析集 (研究 CNTO1959PSA3001)

	安慰剂	100mg q8w	古塞库单抗	
			100mg q4w	组合
分析集: 安全性分析集	126	127	128	255
随访的平均持续时间 (周)	23.7	23.9	23.9	23.9
研究药剂施用的平均次数	5.8	5.9	5.9	5.9
安慰剂施用的平均次数	5.8	2.0	0.0	1.0
古塞库单抗施用的平均次数	0.0	4.0	5.9	4.9
出现 1 次或多次不良事件的受试者	75 (59.5%)	68 (53.5%)	71 (55.5%)	139 (54.5%)
出现 1 次或多次严重不良事件的受试者	5 (4.0%)	4 (3.1%)	0	4 (1.6%)
出现导致中断研究药剂的 1 个或多个不良事件的受试者	3 (2.4%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
出现 1 次或多次重度不良事件的受试者	3 (2.4%)	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
出现 1 次或多次感染的受试者	32 (25.4%)	33 (26.0%)	31 (24.2%)	64 (25.1%)
出现 1 次或多次严重感染的受试者	2 (1.6%)	0	0	0
出现 1 个或多个注射部位反应的受试者	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
出现 1 个或多个恶性肿瘤事件的受试者	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
出现 1 次或多次机会性感染的受试者	0	0	0	0
出现导致死亡的 1 个或多个事件的受试者	1 (0.8%)	0	0	0

[1368] 注: 对于任何给定事件, 受试者仅被计数一次, 而不管他们实际经历该事件的次数有多少。使用 MedDRA 版本 21.1 对不良事件进行编码。

[1369] 到第 24 周经历 AE 的受试者的比例在各治疗组中大致相当: 在古塞库单抗 100mg q4w 组中为 55.5%, 在古塞库单抗 100mg q8w 组中为 53.5%, 并且在安慰剂组中为 59.5%。

[1370] 报告的 AE 的最常见 SOC 是感染和侵染 (古塞库单抗 100mg q4w 组中为 22.7%, 古塞库单抗 100mg q8w 组中为 26.8%, 并且安慰剂组中为 25.4%), 然后是肌肉骨骼和结缔组织

障碍(古塞库单抗100mg q4w组中为17.2%,古塞库单抗100mg q8w组中为14.2%,并且安慰剂组中为19.0%)。

[1371] 表46中示出了到第24周任何治疗组中频率 $\geq 5\%$ 的最常见的PT。报告的最常见AE是鼻咽炎(古塞库单抗100mg q4w组中为5.5%,古塞库单抗100mg q8w组中为12.6%,并且安慰剂组中为6.3%),然后是上呼吸道感染(古塞库单抗100mg q4w组中为8.6%,古塞库单抗100mg q8w组中为5.5%,并且安慰剂组中为6.3%)。总体而言,转氨酶增加被报告为AE的频率在经古塞库单抗治疗的受试者中比在经安慰剂治疗的受试者中更高,但在这些AE中未观察到剂量相关趋势。

表 46: 由 MedDRA 系统-器官类别和首选术语得到的到第 24 周任何治疗组中出现频率为至少 5%的治疗期间出现的不良事件(排除严重不良事件)的受试者的数量; 安全性分析集(研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	100mg q8w	古塞库单抗	
			100mg q4w	组合
分析集: 安全性分析集	126	127	128	255
随访的平均持续时间(周)	23.7	23.9	23.9	23.9
[1372] 研究药剂施用的平均次数	5.8	5.9	5.9	5.9
出现 1 次或多次不良事件(排除严重事件)的受试者	75(59.5%)	67(52.8%)	71(55.5%)	138(54.1%)
MedDRA 系统-器官类别/首选术语				
感染和侵染	32(25.4%)	34(26.8%)	29(22.7%)	63(24.7%)
鼻咽炎	8(6.3%)	16(12.6%)	7(5.5%)	23(9.0%)
上呼吸道感染	8(6.3%)	7(5.5%)	11(8.6%)	18(7.1%)
调查研究	7(5.6%)	15(11.8%)	9(7.0%)	24(9.4%)
丙氨酸转氨酶增加	3(2.4%)	8(6.3%)	5(3.9%)	13(5.1%)

表 46: 由 MedDRA 系统-器官类别和首选术语得到的到第 24 周任何治疗组中出现频率为至少 5%的治疗期间出现的不良事件(排除严重不良事件)的受试者的数量; 安全性分析集(研究 CNT01959PSA3001)

	安慰剂	100mg q8w	古塞库单抗	
			100mg q4w	组合
[1373] 天冬氨酸转氨酶增加	3(2.4%)	9(7.1%)	3(2.3%)	12(4.7%)

注: 对于任何给定事件, 受试者仅被计数一次, 而不管他们实际经历该事件的次数有多少。使用 MedDRA 版本 21.1 对不良事件进行编码。

[1374] 实施例3. 古塞库单抗在生物初治型的银屑病关节炎患者和以前用生物抗TNF α 药剂治疗过的患者中在调整临床响应(ACR20)后表现出对PROMIS-29的改善和对疲劳具有独立的治疗效果

[1375] 患者报告的结果测量信息系统-29-PROMIS-29 (PROMIS-29)

[1376] 第24周的PROMIS-29: 患有银屑病关节炎(PsA)的患者经历广泛的全身症状, 包括

疼痛、疲劳、抑郁、睡眠困扰、躯体机能不佳和社会参与减少。PROMIS-29 (患者报告的结果测量信息系统-29) 是一种验证的通用健康仪器,用于评估GUS对PsA患者的症状的治疗效果。PROMIS-29由7个领域(抑郁、焦虑、躯体功能、疼痛干扰、疲劳、睡眠困扰和社会参与)和疼痛强度0-10数字评级量表(NRS)组成。将每个领域的原始评分转化为标准化T评分,其中平均值为50(一般群体平均值)并且标准偏差(SD)为10。PROMIS评分越高表示被测量的概念越多。 ≥ 5 分改善(T评分的1/2SD)被定义为在临床上有意义。在基线处,躯体功能、社会参与、睡眠困扰、疼痛和疲劳的平均PROMIS-29T评分比一般美国群体差。在第24周,相对于PBO,经GUS q8W治疗的患者在所有PROMIS-29领域中都实现相对于基线的更大改善($p < 0.05$) (表47和图19)。除了焦虑和睡眠困扰之外,结果在GUS q4W组中是一致的。在GUS q4W组中,除了抑郁和焦虑之外,相对于PBO,更多接受GUS的患者实现在临床上有意義的改善,这在数值上得到改善(图6)。p值基于Cochran-Mantel-Hanszel测试,该测试通过基线使用csDMARD (是、否)和先前暴露于抗TNF α 药剂(是/否)进行分层。在第24周,相对于PBO,用GUS治疗的活性PsA患者实现症状在临床上有意義的减轻以及躯体功能和社会参与的改善(图20)。

[1377]

表 47.相对于基线的 PROMIS-29 领域 T 评分最小二乘 (LS) 平均变化			
	LS 相对于基线的 LS 平均变化		
	PBO	GUS q8W	GUS q4W
焦虑症	-1.37	-3.23*	-2.92
抑郁症	-0.85	-3.4**	-2.67*
疲劳	-1.86	-4.79**	-5.08**
疼痛干扰	-2.30	-5.49**	-5.69**
躯体功能	1.34	3.89**	5.05**
睡眠困扰	-1.17	-3.48**	-2.46
社会参与	1.45	4.90**	4.52**
疼痛强度	-0.56	-1.98**	-2.32**
相对于安慰剂的标称 p 值: * <0.05 、** <0.01			

[1378] FACIT疲劳

[1379] 患者报告的结果(PRO) FACIT疲劳(已在临床试验中证明内容有效性和强大的心理测量特性)用于评估GUS对上述研究中使用的患者疲劳的影响。

[1380] 方法.DISC 1和DISC 2招募了患有活性PsA的患者(不管非生物DMARDS和/或NSAIDS),这些患者大部分是生物初治型的,除了DISC1中约30%的患者接受过1-2次TNFi。将患者以盲法随机(1:1:1)分成以下组:在第0周和第4周然后每8周皮下施用GUS 100mg、GUS 100mg q4W或匹配PBO。允许同时用所选的非生物DMARDS、口服皮质类固醇和NSAID进行治疗。FACIT疲劳是评估过去七天内的疲劳及其对日常活动和功能的影响的13项PRO仪器,总评分范围为0至52,评分越高表示疲劳越少。变化 ≥ 4 分被定义为在临床上具有意义(Cella等人,Journal of Patient-Reported Outcomes.2019;3:30)。使用MMRM分析FACIT疲劳相对于基线的变化(图19)。使用介导分析(Valeri等人,Psychologic Meth.2013;18:137)评估治疗对FACIT疲劳的影响与对ACR20的影响的独立性(表48),以估计由ACR20响应介导的自然直接效果(NDE)和自然间接效果(NIE)。

[1381] 结果.在DISC 1和2中的基线处,平均FACIT疲劳评分(SD)分别为30.4(10.4)和29.7(9.7),指示中度至严重疲劳。在DISCOVER 1和2试验两者中,早在第8周,与PBO相比,用

GUS进行治疗使得FACIT疲劳评分具有显著改善(图21A-B)。与35%-46%的PBO患者相比,54%-63%的GUS患者实现FACIT疲劳在临床上有意义的改善(≥ 4 分) ($P \leq 0.003$)。介导分析显示,调整ACR20响应后对疲劳的独立治疗效果(自然直接效果[NDE],表26)在q8W GUS给药组中为12-36%,在q4W GUS组中为69%-70% (图21A-B)。

[1382] 表48.ACR 20响应对第24周FACIT疲劳评分相对于基线的变化的影响的介导分析

	效果	GUS 100mg q8W 相对于 PBO 估计值 (95% CI)	GUS 100mg q4W 相对于 PBO 估计值 (95% CI)
[1383]	DISCOVER 1		
	NDE	0.36 (-1.7, 2.4)	2.60 (0.6, 4.5) *
	NIE	2.75 (1.4, 4.3) *	1.20 (0.3, 2.3) *
	总效果	3.12 (1.0, 5.2) *	3.79 (1.9, 5.4) *
	独立的比例	11.7%	68.5%
	介导的比例	88.3%	31.5%
[1383]	DISCOVER 2		
	NDE	1.44 (-0.1, 3.0)	2.49 (1.0, 4.1) *
	NIE	2.53 (1.6, 3.6) *	1.09 (0.4, 1.9) *
	总效果	3.97 (2.4, 5.5) *	3.58 (2.1, 5.0) *
	独立的比例	36.3%	69.7%
	介导的比例	63.7%	30.3%
*相对于安慰剂的 $P < 0.02$ NDE=自然直接效果(对 FACIT-F 的影响超过对 ACR20 的影响), NIE=自然间接效果(对由 ACR20 介导的 FACIT-F 的影响) 介导分析采用自助法(Bootstrapping)使用线性回归和逻辑回归模型			

[1384] 结论:在2期3个试验中,与PBO相比,用GUS治疗患有活性PsA的患者使得疲劳具有显著改善,包括对FACIT疲劳具有明显影响,这与对ACR 20的影响无关,特别是对于q4W给药组。

[1385] 实施例4.针对活性银屑病关节炎用古塞库单抗特异性抑制IL-23:对生物初治型或经历TNF α 抑制剂的患者进行的3期随机双盲安慰剂对照研究的一年结果。

[1386] 虽然第24周分析的目的是在各治疗组(即,古塞库单抗与安慰剂)之间进行比较,但第52周研究的重点是呈现关于从第24周到第52周在改善关节和皮肤体征和症状、躯体功能和健康相关生活质量方面的功效维持的数据(最后计划的功效数据评估)。该研究还汇总了第一次施用研究药剂的第0周到第60周(研究结束)的累积安全性结果。第52周分析群体包括在第24周仍进行研究治疗的所有随机化患者。

[1387] 第52周分析无安慰剂或活性对照,因为第24周的所有经安慰剂治疗的患者均与Q4w治疗交叉。因此,无法对无对照时段(第24-52周)执行正式统计测试,并且仅提供描述性统计。数据基于“如所观察到的”群体,因此在未执行正式统计测试的情况下仅是描述性的。

[1388] 方法

[1389] 该研究涉及381名患者,包括在48周治疗内经历TNF的患者(31%)。患有活性PsA(≥ 3 个肿胀关节+ ≥ 3 个压痛关节;CRP ≥ 0.3 mg/dL)的成年人(不管标准疗法如何)是合格的。大约30%的患者以前可能已接受 ≤ 2 次TNFi。将患者按1:1:1随机分成(通过WODMARD[Y/N]和以前使用TNFi(Y/N)分层)GUS 100mg Q4W;第0周、第4周和第8周,GUS 100mg;或PBO。在第24周,PBO患者与GUS 100mg Q4W交叉(PBO $\rightarrow$ Q4W)。第48周标记了研究药剂的最后剂量。示出了第52周的ACR响应率,其基于缺失数据的非响应者填补(NRI)并且如在第24周仍施用研

究药剂的患者中观察到的。示出了观察到的附加终点数据。报告了到第60周的AE。

[1390] 结果

[1391] 362/381 (95%) 的随机化患者在第24周 (125名Q4W、123名Q8W、114名PBO→Q4W) 继续研究药剂, 347/381 (91%) 的患者完成治疗, 并且343/381 (90%) 患者完成研究。NRI ACR20响应率维持在第52周 (Q4W为73%, Q8W为60%; 图22A-B)。对于更严格的ACR50/70标准, 观察到类似的响应模式 (图23A-B、图24A-B)。总体而言 (图25A-B、图26A-B、图27A-B) 并且在以前使用 (图25A、图26A、图27A) 和不使用 (图25B、图26B、图27B) TNFi 的患者中, 观察到的ACR响应也维持在第52周。其他临床结果的改善也维持在第52周 (图28至图34), 并且在第24周来自PBO→Q4W的交叉患者的响应与到第52周其他经GUS治疗的患者大体一致 (表49)。到第24周, 4名 (2%) 经GUS和5名 (4%) 经PBO治疗的患者具有严重的AE; 没有经GUS治疗的患者和2名 (2%) 经PBO治疗的患者具有严重感染。到第60周, 在所有369名经GUS治疗的患者中, 发生严重AE和严重感染的患者分别为4%和1%; 没有经GUS治疗的患者死亡或患有IBD、机会性感染/活性TB或过敏/血清疾病样反应。

[1392] 表49.

观察到的功效 ¹	GUS Q4W		GUS Q8W		PBO (WO-24) ®Q4W (W24-52)	
	W24	W52	W24	W52	W24	W52
除非另外指明, 否则数据为%						
第0周的指趾炎, n	37	37	49	44	47	43
消退	64.9	78.4	67.3	79.5	61.7	81.4
第0周的起止点炎, n	71	70	71	64	71	63
消退	49.3	62.9	40.8	56.3	31.0	69.8
在第0周BSA银屑病 ≥3%、IGA≥2, n	88	88	81	75	68	66
IGA 0/1 + ≥2 级的降低	76.1	83.0	58.0	69.3	17.6	81.5 ²
PASI75	87.5	94.3	76.5	80.0	20.6	84.8
PASI90	63.6	76.1	50.6	66.7	13.2	72.7
PASI100	45.5	64.8	25.9	48.0	7.4	62.1
HAQ-DI, n	125	124	123	114	114	104
平均变化	-0.4	-0.5	-0.3	-0.4	-0.1	-0.4
SF-36 评分, n (平均变化)	124	124	123	114	114	104
躯体分量-PCS	6.6	8.5	6.5	7.3	2.7	6.9
心智分量-MCS	3.8	4.9	3.0	5.1	1.8	4.2
MDA, n	125	124	123	112	114	103
MDA 响应	31.2	40.3	23.6	33.9	12.3	31.1
VLDA, n	125	124	123	114	113	104
VLDA 响应	9.6	16.9	4.1	12.3	1.8	14.4

[1394] ¹在第24周仍施用研究

[1395] 药剂的随机化患者;

[1396] ²n=65

[1397] 如上文所示, 两种剂量的古塞库单抗 (Q4w和Q8w) 要么维持, 要么在超过第24周到

第52周在所有临床终点方面均显示出数值改善。数据还显示,两种剂量的古塞库单抗到第52周均是安全的并且耐受良好。到第52周,古塞库单抗在该银屑病关节炎患者群体中的安全特性与银屑病适应症中所证实的大体一致。类似于第24周的初步分析,52周的分析表明,Q8w和Q4w给药方案之间在功效领域(关节、起止点炎、指趾炎、躯体功能或QOL)中没有总体剂量响应。在q4w和q8w剂量方案之间具有皮肤响应的受试者的比例存在数值差异(即,q4w中的IGA响应为83%,并且q8w中为69%)。该差异小于在第24周分析中观察到的差异(即,q4w中的IGA响应为75.3%,并且q8w中为57.3%)。

[1398] 结论

[1399] 数据显示,到第52周,对在生物初治型和经历抗TNF的患者中保持并进一步改善的体征和症状具有显著影响,这证实了在第24周观察到强大和持续的疗效和安全性。

[1400] 第52周结果表明,与以前报告的第24周结果相比具有持续改善,这提供了响应的持久性是IL-23抑制疗法的重要特征的附加证据。通过1年的暴露,两种剂量方案在对关节和皮肤银屑病、躯体功能、起止点炎、指趾炎和健康相关生活质量的体征和症状(包括对经历TNF的患者)的疗效方面均显示出具有高度临床意义的改善。古塞库单抗100mg Q4W和Q8W剂量方案到第52周均是安全的并且耐受良好。

[1401] 第24周到第52周的安全性

[1402] 到研究结束,GUS 100mg q4w和q8w剂量方案均是安全的并且耐受良好(表50、表51)。到研究结束,GUS在该银屑病关节炎患者群体中的安全特性与银屑病适应症中所证实的大体一致。

[1403] 表50.PBO对照时段期间发生治疗期间出现的不良事件的全面汇总

	PBO 对照时段			
	PBO	GUS 100mg q8w	GUS 100mg q4w	组合的 GUS
[1404] 分析集: 安全性分析集	126	127	128	255

[1405]

随访的平均持续时间 (周)	24.0	24.2	24.0	24.1
研究药剂施用的平均 次数	5.8	5.9	5.9	5.9
AE	76 (60.3%)	68 (53.5%)	70 (54.7%)	138 (54.1%)
SAE	5 (4.0%)	4 (3.1%)	0	4 (1.6%)
导致 D/C 治疗的 AE	3 (2.4%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
重度 AE	4 (3.2%)	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
感染	32 (25.4%)	33 (26.0%)	31 (24.2%)	64 (25.1%)
严重感染	2 (1.6%)	0	0	0
注射部位反应	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
自杀意念-1 级	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
MACE	1 (0.8%)	0	0	0
死亡	2 (1.6%)	0	0	0
恶性肿瘤事件	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

[1406]

表51. 到研究结束的报告时段发生治疗期间出现的不良事件的全面汇总

[1407]

	到研究结束的报告时段				
	GUS 100mg q8w	GUS 100mg q4w	PBO→GUS 100mg q4w	组合的 GUS 100mg q4w	所有组合 的 GUS
分析集: 安 全性分析集	127	128	114	242	369
随访的平均 持续时间 (周)	58.3	59.5	35.3	48.1	51.6
研究药剂施 用的平均次 数	12.4	12.7	6.8	9.9	10.8

[1408]	AE	87 (68.5%)	89 (69.5%)	55 (48.2%)	144 (59.5%)	231 (62.6%)
	SAE	8 (6.3%)	4 (3.1%)	4 (3.5%)	8 (3.3%)	16 (4.3%)
	导致 D/C 治疗的 AE	5 (3.9%)	1 (0.8%)	3 (2.6%)	4 (1.7%)	9 (2.4%)
	重度 AE	5 (3.9%)	4 (3.1%)	1 (0.9%)	5 (2.1%)	10 (2.7%)
	感染	54 (42.5%)	49 (38.3%)	30 (26.3%)	79 (32.6%)	133 (36.0%)
	严重感染	2 (1.6%)	0	2 (1.8%)	2 (0.8%)	4 (1.1%)
	注射部位反应	2 (1.6%)	4 (3.1%)	2 (1.8%)	6 (2.5%)	8 (2.2%)
	自杀意念-1级	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)	2 (0.8%)	4 (1.1%)
	MACE	0	0	0	0	0
	死亡	0	0	0	0	0
	恶性肿瘤事件	1 (0.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)

[1409] 实施例5.放射学读取

[1410] 在DISCOVER-2中,在三个读取会话中对手(后前)和脚(前后)的放射学图像进行评分:1)在第24周数据库锁之前完成,包括每名患者两个放射学图像(第0周和第24周[或第24周之前中止]);2)在第52周数据库锁之前完成,包括每名患者三个放射学图像(第0周、第24周和第52周[或第24-52周之间中止]);以及3)在最终数据库锁之前完成,包括每名患者四个放射学图像(第0周、第24周、第52周和第100周[或第52周后中止])。

[1411] 在每个读取会话,指定的放射学图像由两个主要读取器独立地评价。读取器1参与作为主要读取器的第一读取会话和第二读取会话两者,第一会话中的读取器2是第二会话的评判器,并且第一会话中的评判器是第二会话中的主要读取器(被指定为读取器2)。如果在任何基线后访视时总银屑病关节炎(PsA)改良的van der Heijde-Sharp(vdH-S)评分相对于基线的变化的读取器间差异超过10(预先指定),则通过第三读取器(评判器)读取给定读取会话中该患者的同一组放射学图像。

[1412] 对于在第0周、第24周和第52周获得的放射照片,组内相关系数指示良好(绝对评分为0.92-0.93)和中等(变化评分为0.58-0.76)的读取器可靠性。在第0-24周期间,PsA改良的vdH-S总评分、侵蚀评分和JSN评分的最小可检测变化分别为1.85、1.72和0.85;在第24-52周期间为1.91、1.69和0.82;并且第0-52周期间为2.39、2.22和1.02(表52)。

[1413] 在古塞库单抗Q4W组中,在第0-24周和第24-52周期间观察到的总PsA改良的vdH-S评分的平均变化分别为0.46和0.62。古塞库单抗Q8W组的相应变化为0.73和0.23。在第24周从安慰剂交叉到古塞库单抗Q4W的患者中,总vdH-S评分的平均变化在第0-24周为1.00,在

第24-52周为0.25 (表52)。

[1414]

表 52.从 DISCOVER-2 的第二读取会话（在第 0 周、第 24 周和第 52 周获得的图像）观察到的 PsA 改良的 vdH-S 评分									
	古塞库单抗 Q4W			古塞库单抗 Q8W			安慰剂（第 0-24 周）→ 古塞库单抗 Q4W（第 24-52 周）		
基线总 PsA 改良的 vdH-S 评分， N	232			238			231		
平均值 （SD ）	25.37（40.24）			22.39（37.87）			22.96（39.45）		
中值	8.00			10.50			9.00		
范围	（0.0–283.0）			（0.0–254.5）			（0.0–204.4）		
IQR	（3.00–28.75）			（2.50–26.50）			（3.00–22.00）		
PsA 改良的 vdH-S 评分的 平均 （SD ）变化	研究期			研究期			研究期		
	第 0-24 周	第 24-52 周	第 0-52 周	第 0-24 周	第 24-52 周	第 0-52 周	第 0-24 周	第 24-52 周	第 0-52 周
N	232	229	229	238	235	235	231	230	230
总计 ^a	0.46(2.4 6)	0.62(2.5 3)	1.07(3.8 4)	0.73(2.5 0)	0.23(1.8 1)	0.97(3.6 2)	1.00(3.1 9)	0.25(1.6 4)	1.25(3. 51)
侵蚀	0.31(1.8	0.39(1.7	0.70(2.6	0.57(2.0	0.10(1.4	0.67(2.7	0.75(2.3	0.17(1.2	0.92(2.
	8)	2)	3)	4)	2)	1)	1)	8)	50)
JSN	0.15(0.9 7)	0.23(1.0 9)	0.38(1.6 3)	0.16(0.7 8)	0.13(0.7 0)	0.29(1.2 7)	0.25(1.1 4)	0.07(0.6 4)	0.33(1. 36)
^a 基线处、第 24 周和第 52 周的总 PsA 改良的 vdH-S 评分的 ICC 估计值分别为 0.92、0.93 和 0.93；第 0-24 周、第 24-52 周、第 0-52 周期间的总 PsA 改良的 vdH-S 评分的变化的 ICC 估计值分别为 0.69、0.58 和 0.76。 ^b 总 PsA 改良的 vdH-S 评分 SDC=1.85（第 0-24 周）、191（第 24-52 周）和 2.39（第 0-52 周）。 ICC—组内相关，IQR—四分位距，JSN—关节间隙狭窄，PsA—银屑病关节炎，Q4/8W—每 4/8 周，SD—标准偏差，SDC—最小可检测变化，vdH-S—van der Heijde-Sharp									

[1415]

[1416] 序列表：

[1417]

SEQ ID NO:	说明	序列
1	HCDR1	NYWIG
2	HCDR2	IIDPSNSYTR YSPSFQG
3	HCDR3	WYYKPFDV
4	LCDR1	TGSSSNIGSG YDVH
5	LCDR2	GNSKRPS
6	LCDR3	ASWTDGLSLV V
7	VH	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY YKPFVDVWGQG TLVTVSS
8	VL	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV L
9	重链	EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY $\delta\delta$ YKPFVDVWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF $\delta\delta$ PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLD DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK
10	轻链	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ

[1418]

		LPGTAPKLLI YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT VAWKADSSPV KAGVETTPS KQSNNKYAAS SYSLTPEQW KSHRSYSCQV THEGSTVEKT VAPTECS
--	--	---

序列表

<110> Janssen BIOTECH, INC.
Hsia, Elizabeth
Kollmeier, Alexa
Xu, Xie
<120> 用抗 IL23 特异性抗体治疗银屑病关节炎的安全且有效的方法
<130> JBI6102WOPCT1
<140> PCT/IB2020/055278
<141> 2020-06-04
<150> 62/856997
<151> 2019-06-04
<150> 62/993259
<151> 2020-03-23
<160> 10
<170> PatentIn 版本 3.5
<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 1
Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5
[0001]
<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 2
Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3
Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val
1 5
<210> 4
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 4
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)
 <400> 5
 Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)
 <400> 6
 Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val
 1 5 10
 <210> 7
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)
 <400> 7
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 [0002] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 8
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)
 <400> 8
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
 20 25 30

[0003]

```

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
  35                      40                      45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
  50                      55                      60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
  65                      70                      75                      80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
                      85                      90                      95
Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
                      100                      105                      110
<210> 9
<211> 447
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 9
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
  1                      5                      10                      15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
                      20                      25                      30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
                      35                      40                      45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
  50                      55                      60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
  65                      70                      75                      80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                      85                      90                      95
Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
                      100                      105                      110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
                      115                      120                      125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
                      130                      135                      140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
  145                      150                      155                      160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                      165                      170                      175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
                      180                      185                      190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
                      195                      200                      205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
                      210                      215                      220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

```

225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
	260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
	275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
	290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
	325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
	340	345	350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
	355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
	370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
385	390	395	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
	405	410	415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
	420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210> 10			
<211> 217			
<212> PRT			
<213> 智人(Homo sapiens)			
<400> 10			
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln			
1	5	10	15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly			
	20	25	30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu			
	35	40	45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe			
	50	55	60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu			
65	70	75	80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly			
	85	90	95

[0004]

[0005]

Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly			
100	105	110	
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu			
115	120	125	
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe			
130	135	140	
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val			
145	150	155	160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys			
165	170	175	
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser			
180	185	190	
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu			
195	200	205	
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
210	215		

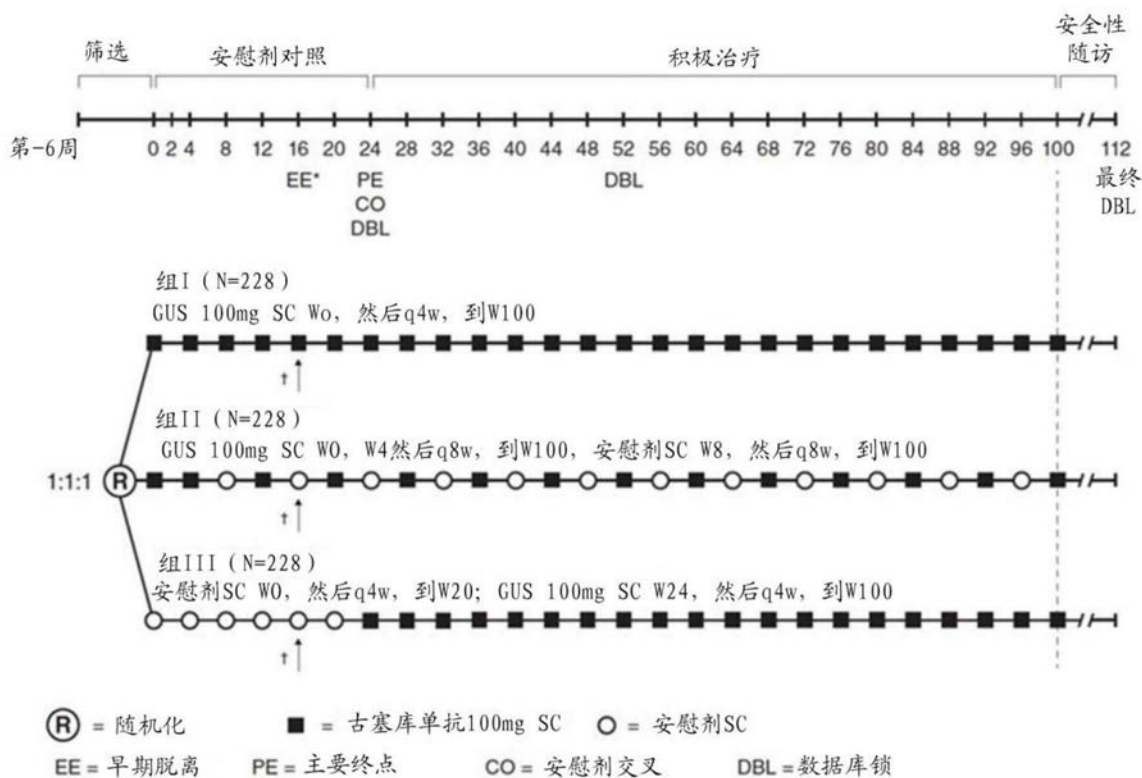


图1

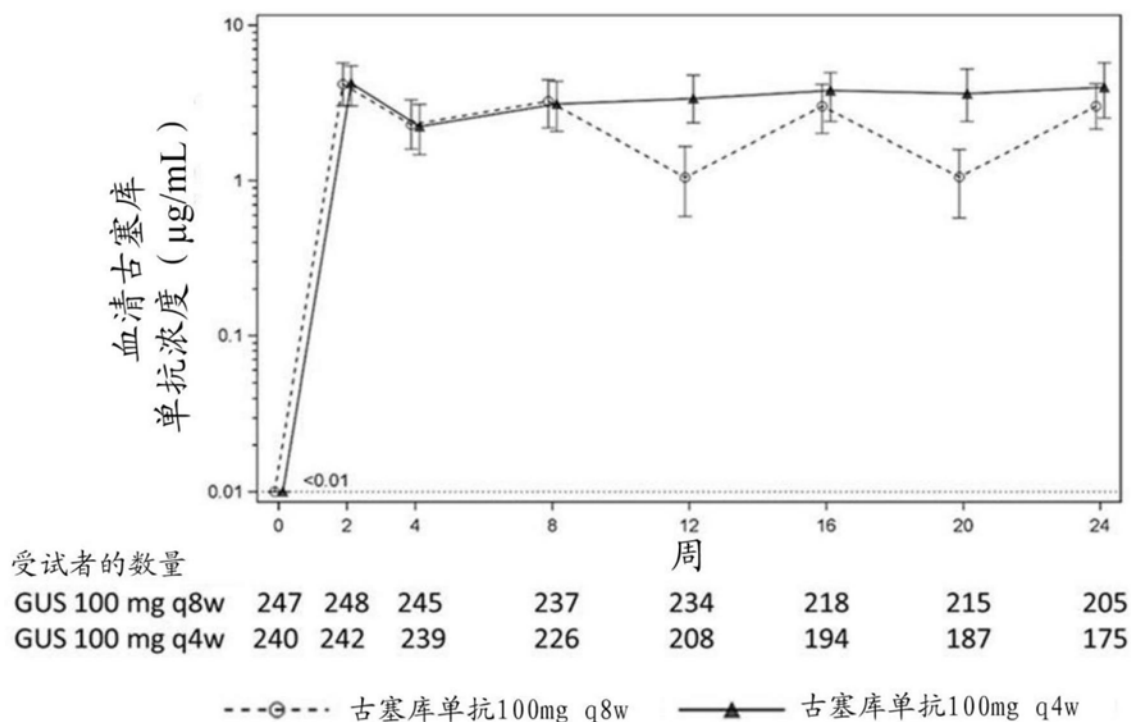


图2

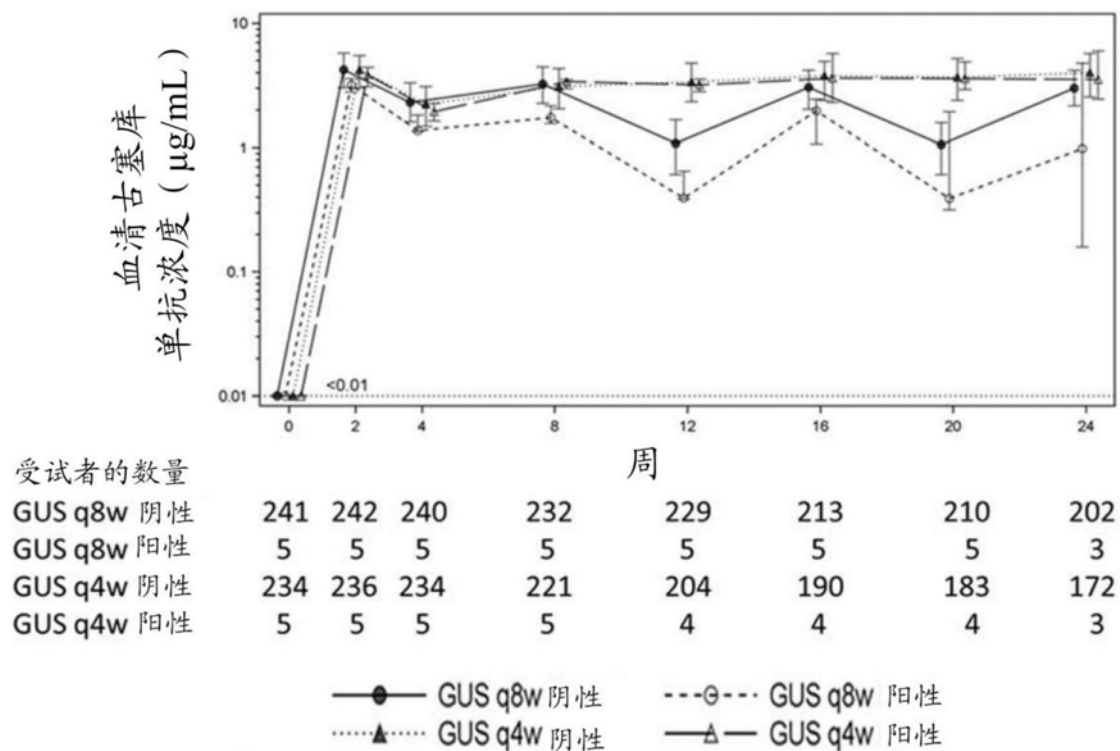


图3

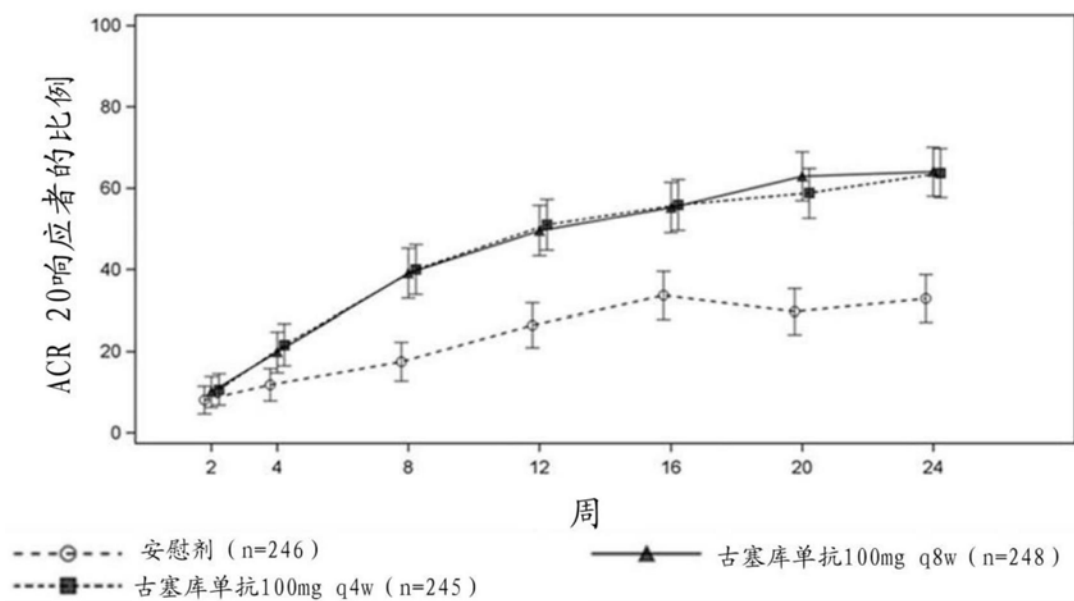


图4

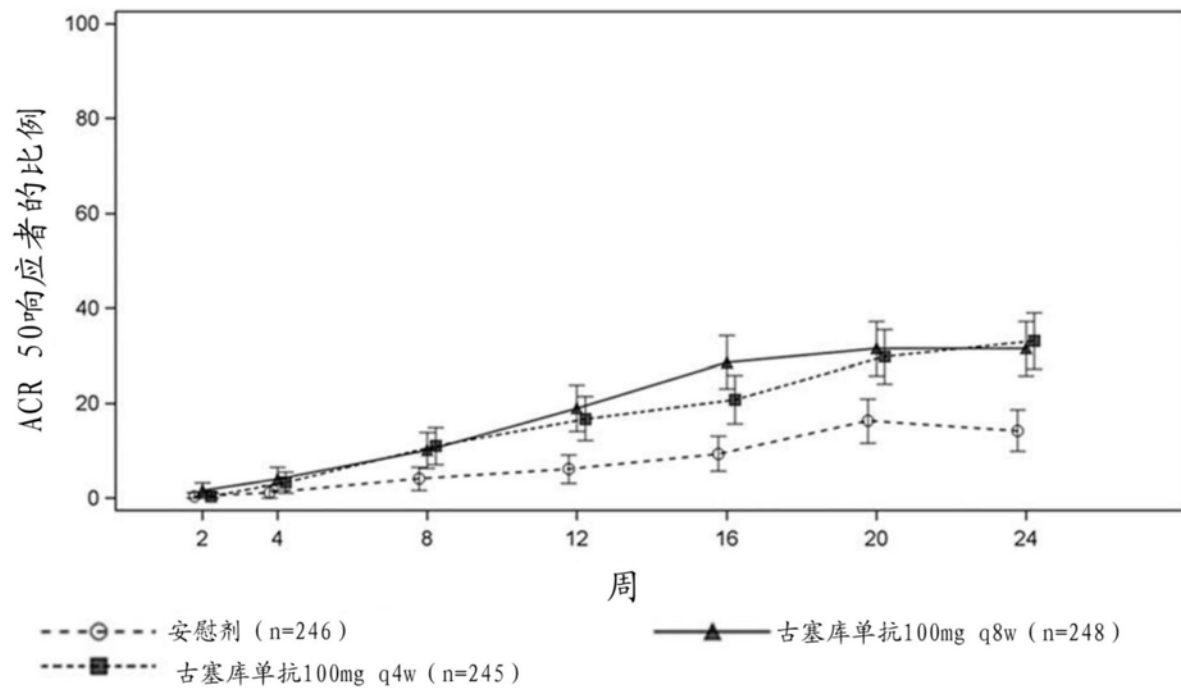


图5

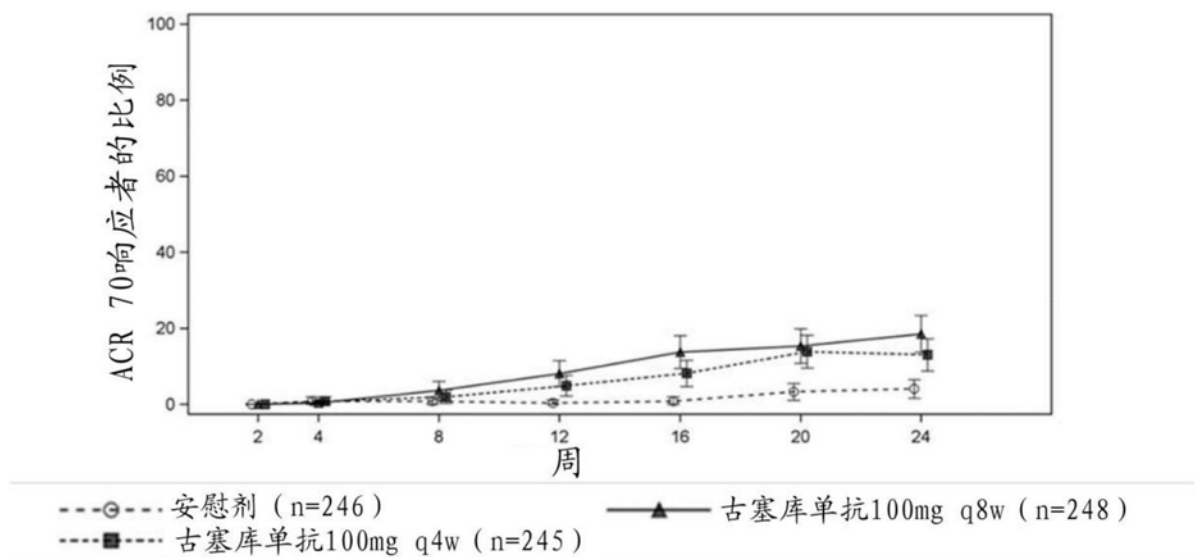


图6

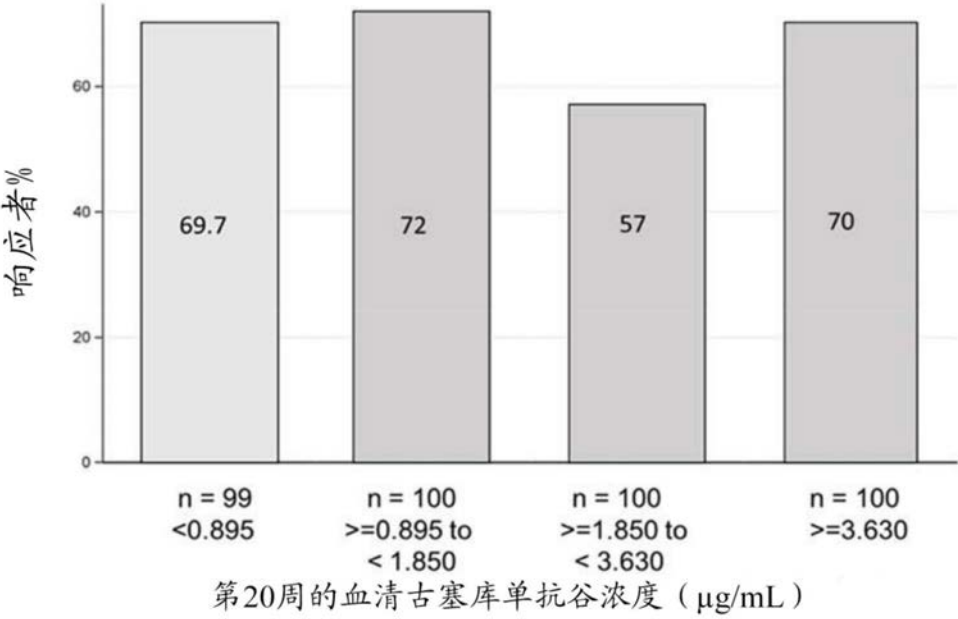


图7

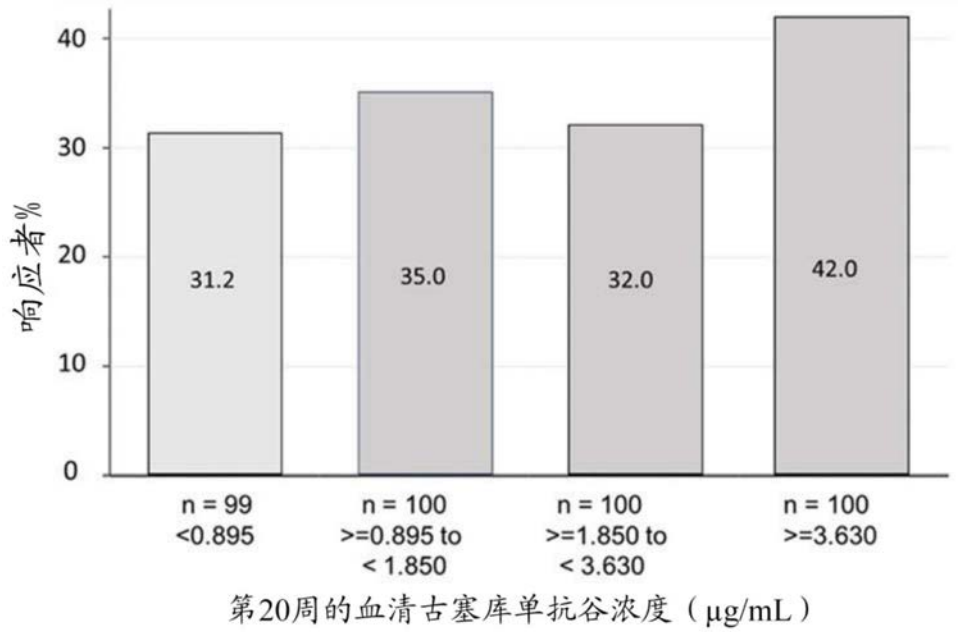


图8

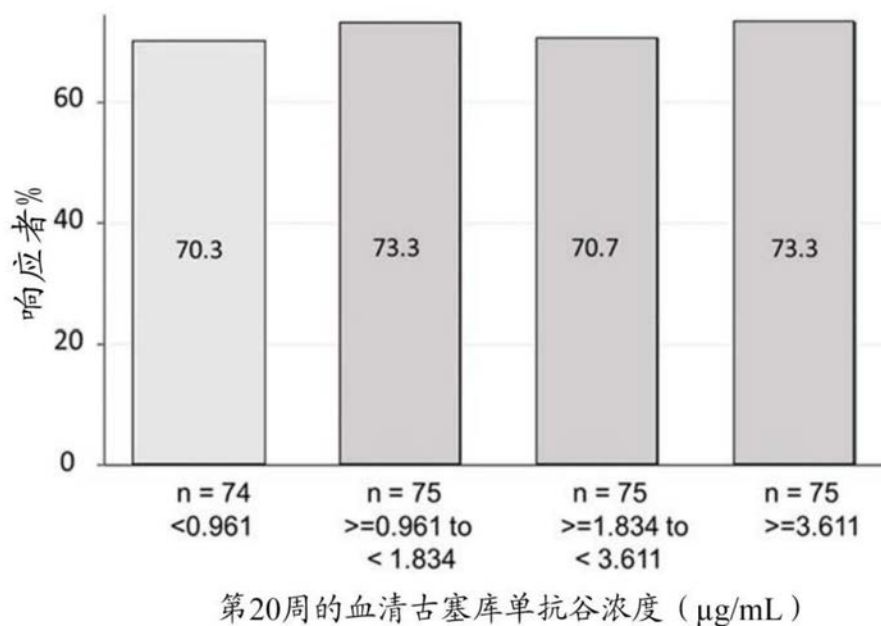
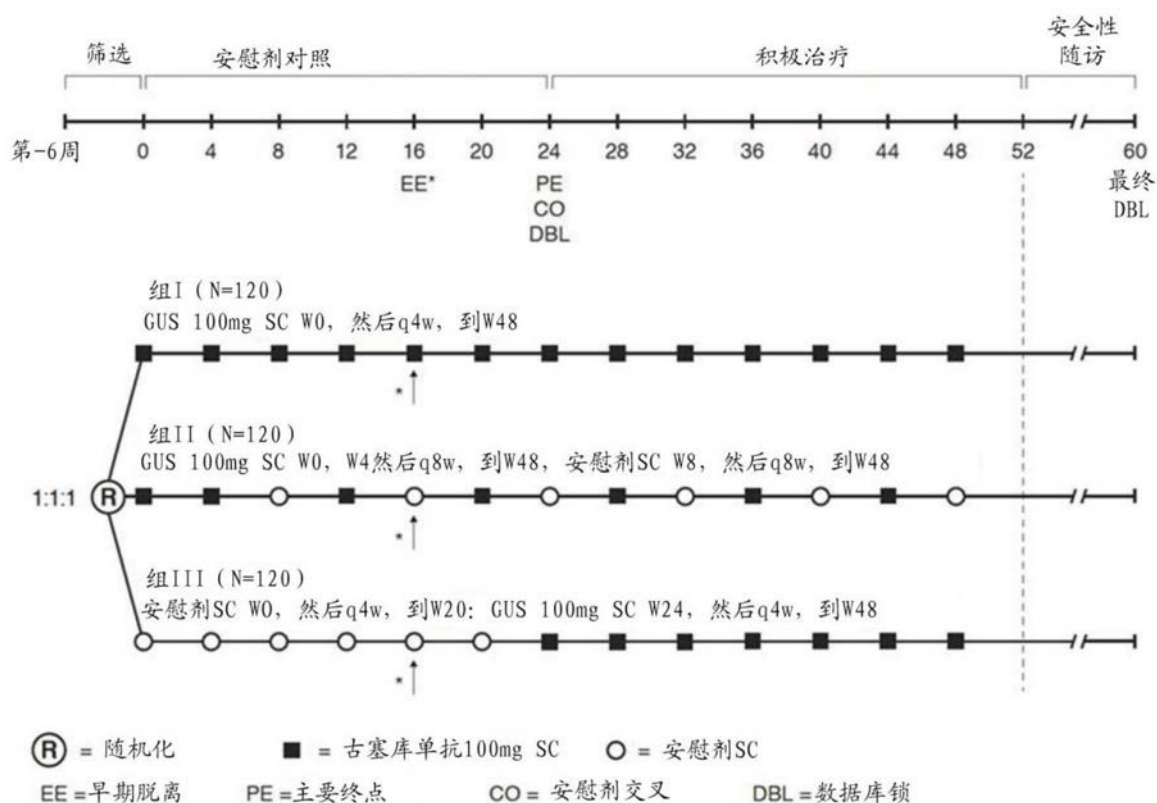


图9



*如果第16周的压痛/肿胀关节计数相对于基线均改善<5%, 则早期脱离 (EE)。由研究者自行决定, 将允许满足EE的受试者开始或增加所允许的伴随药物中的一种的剂量直至最大允许剂量。

图10

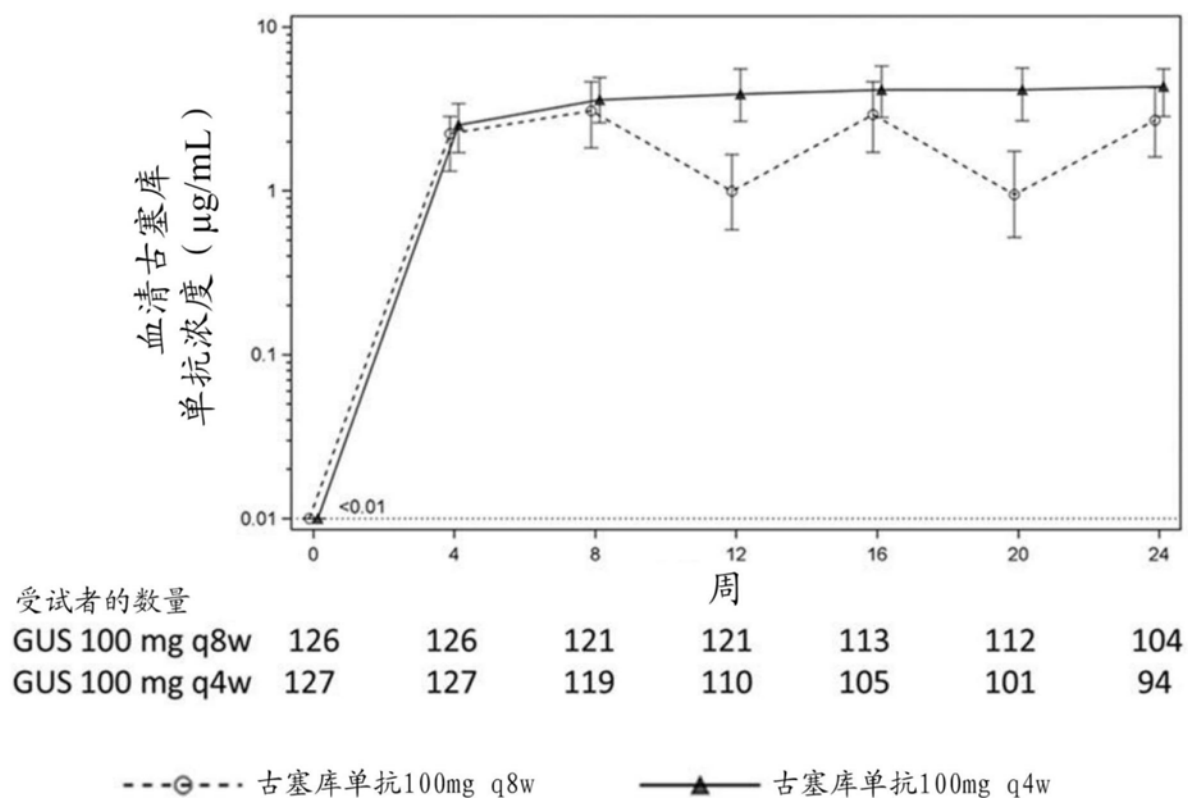


图11

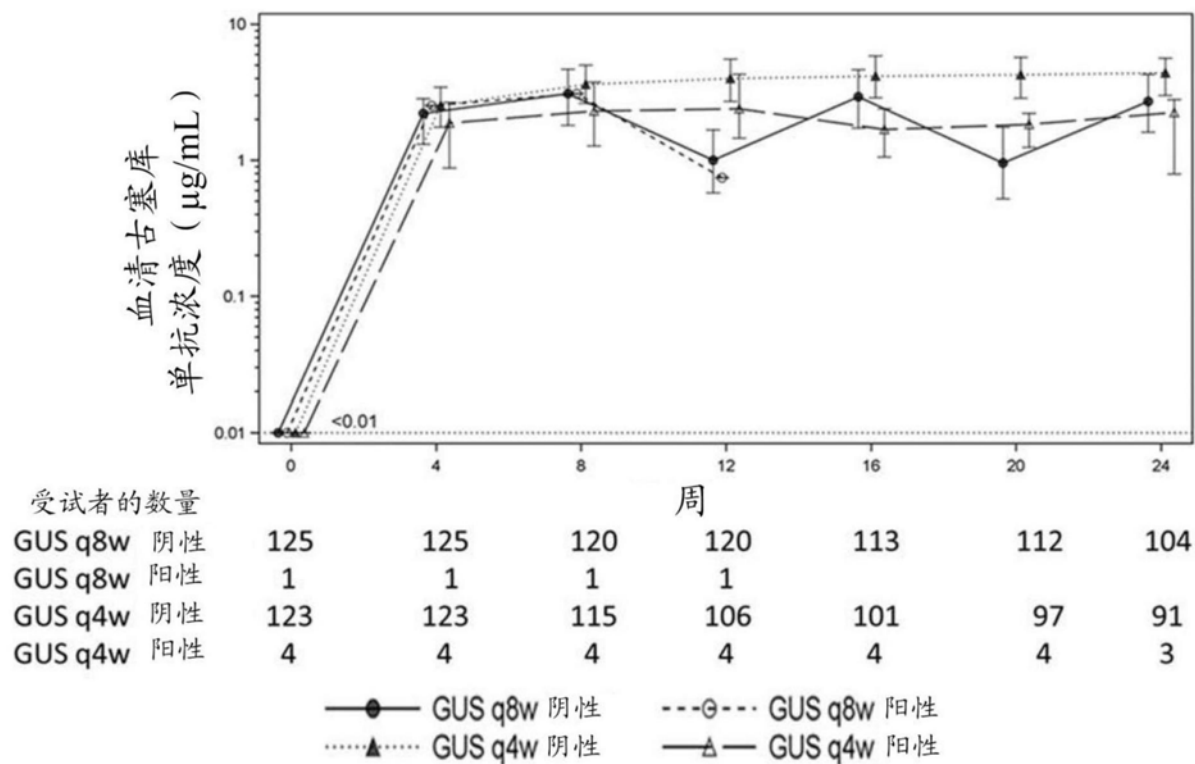


图12

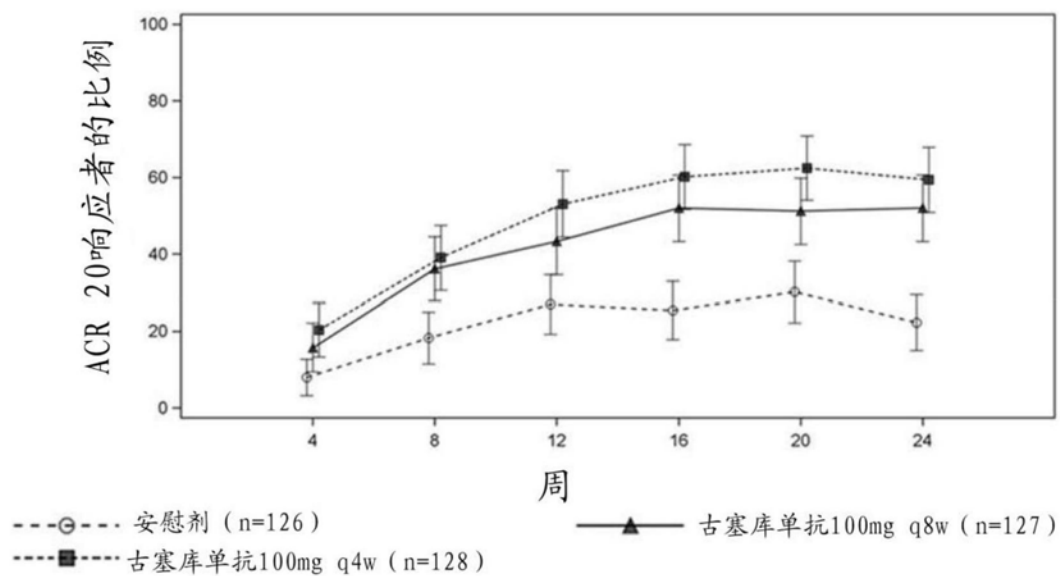


图13

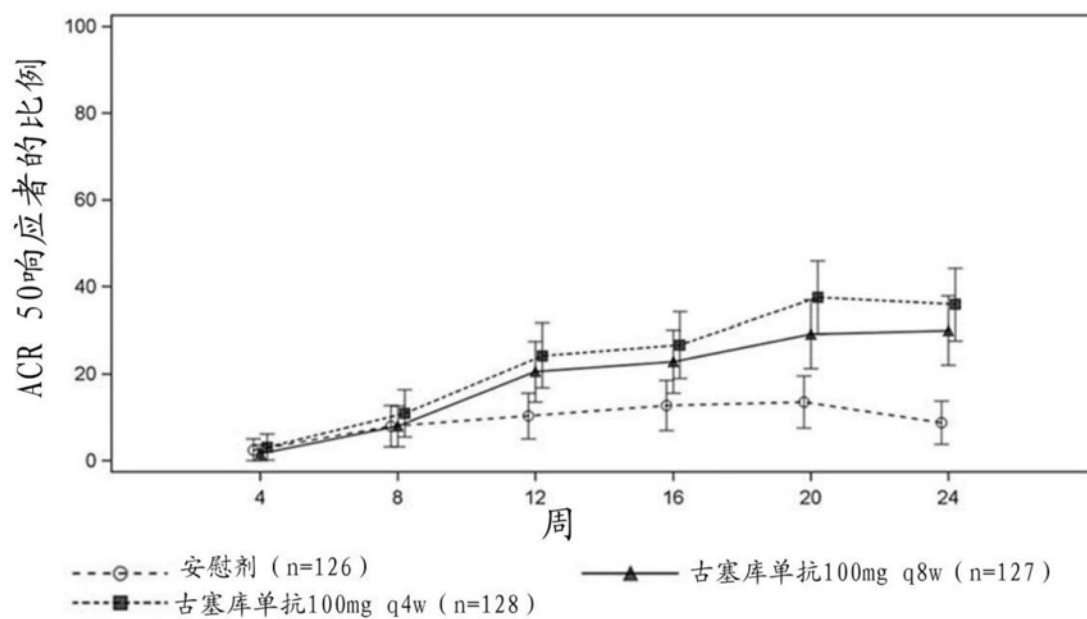


图14

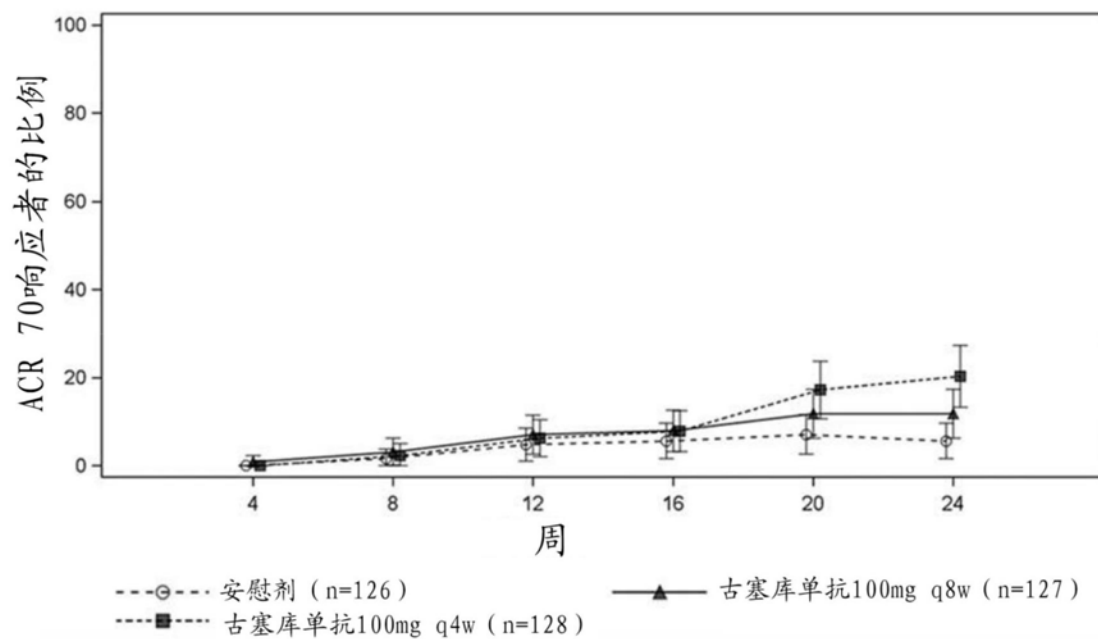


图15

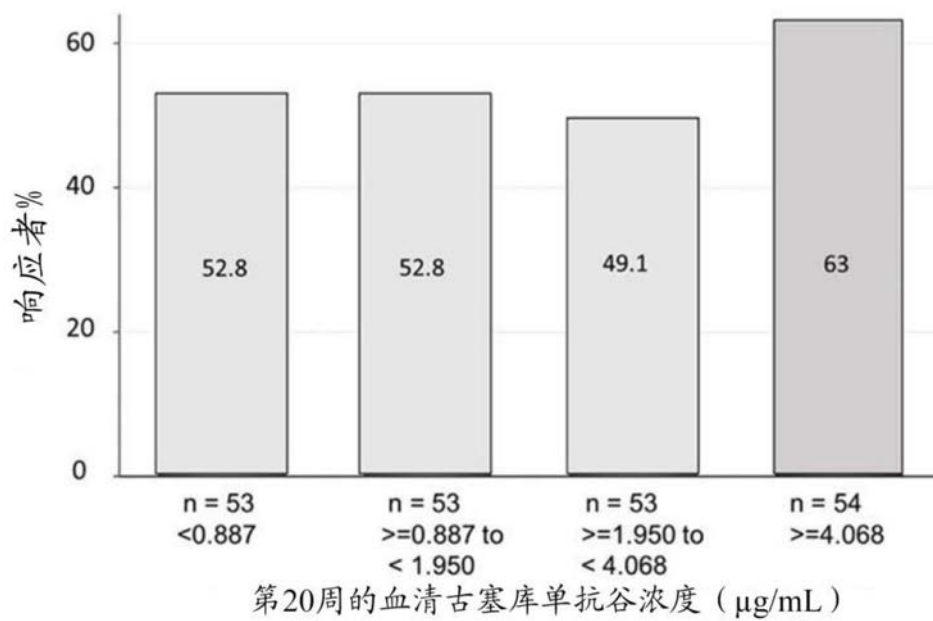


图16

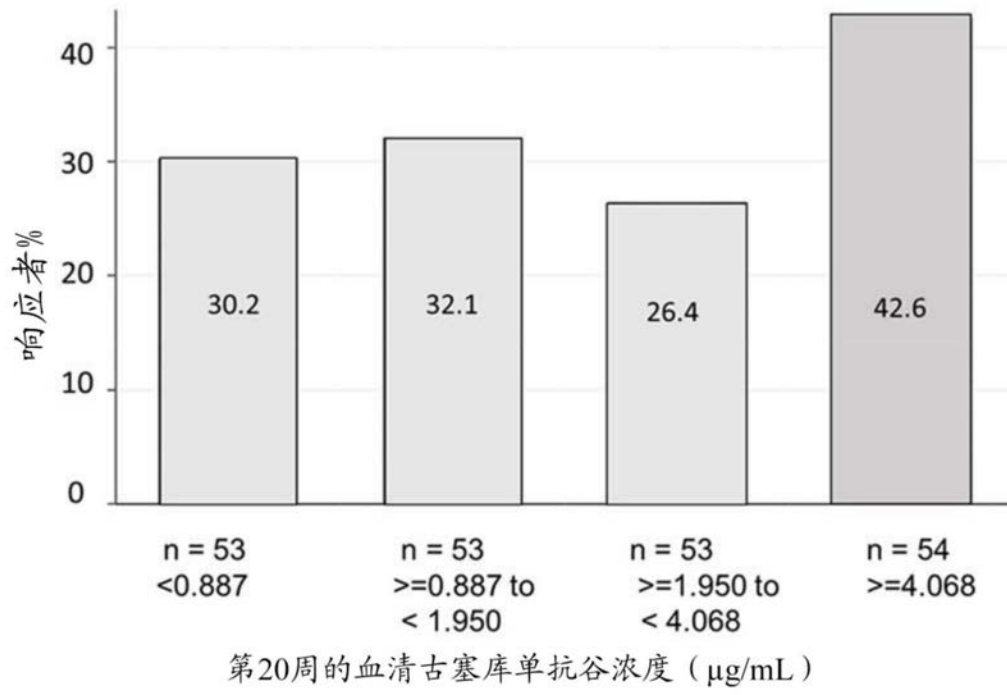


图17

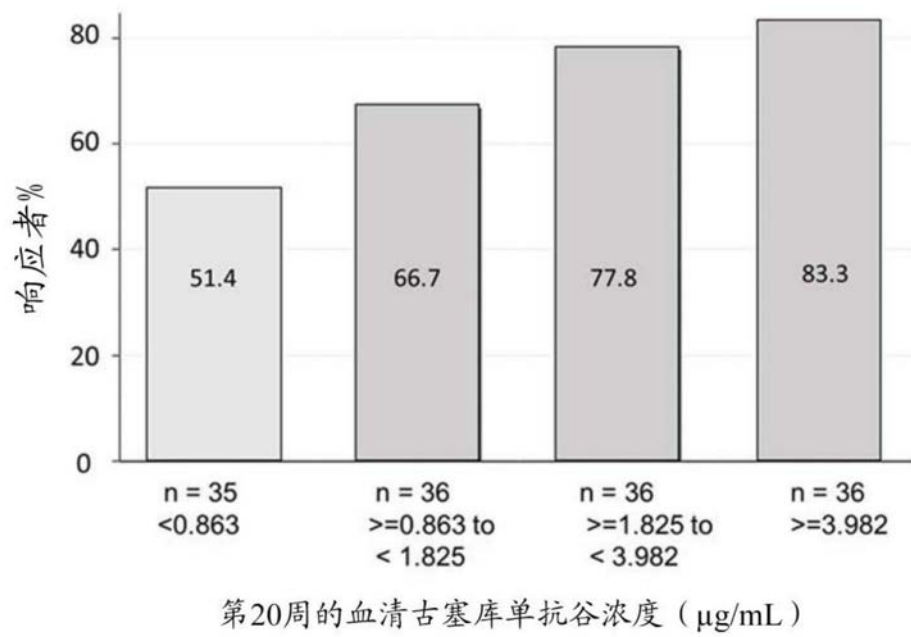


图18

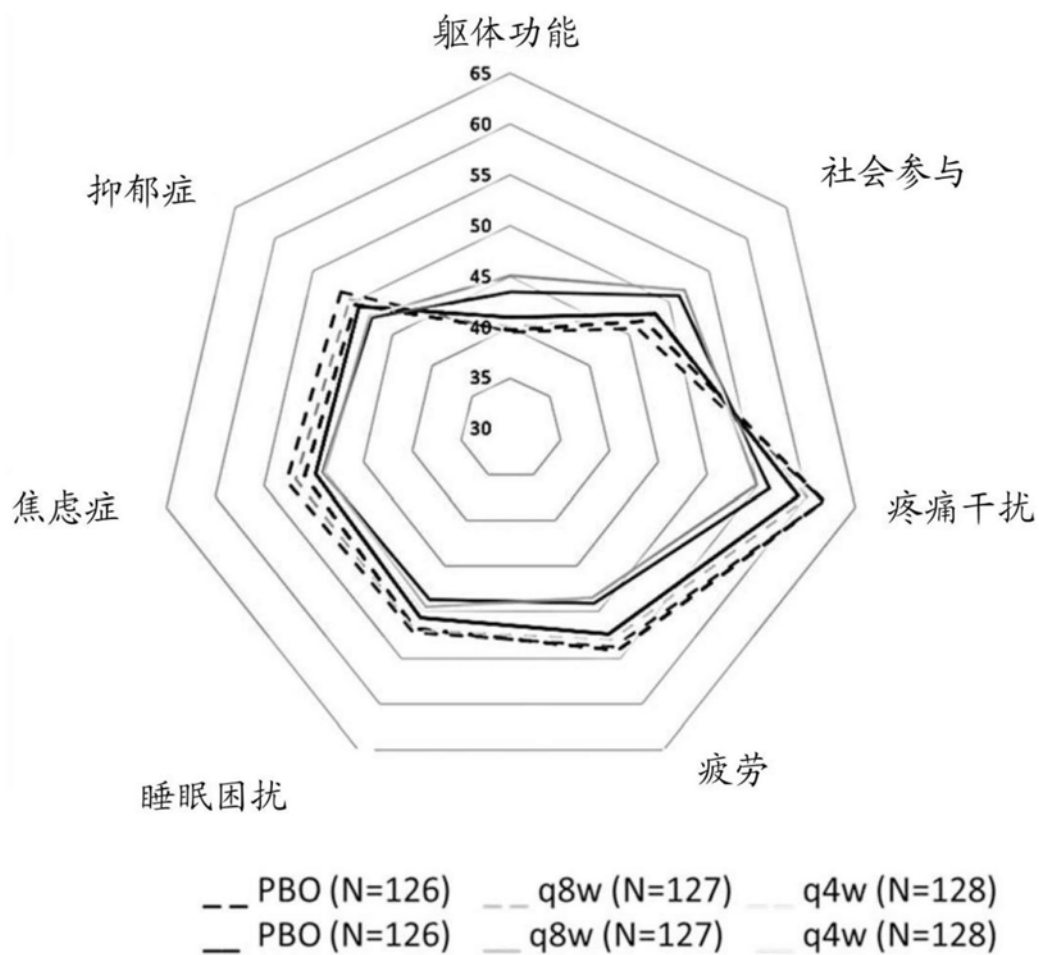


图19

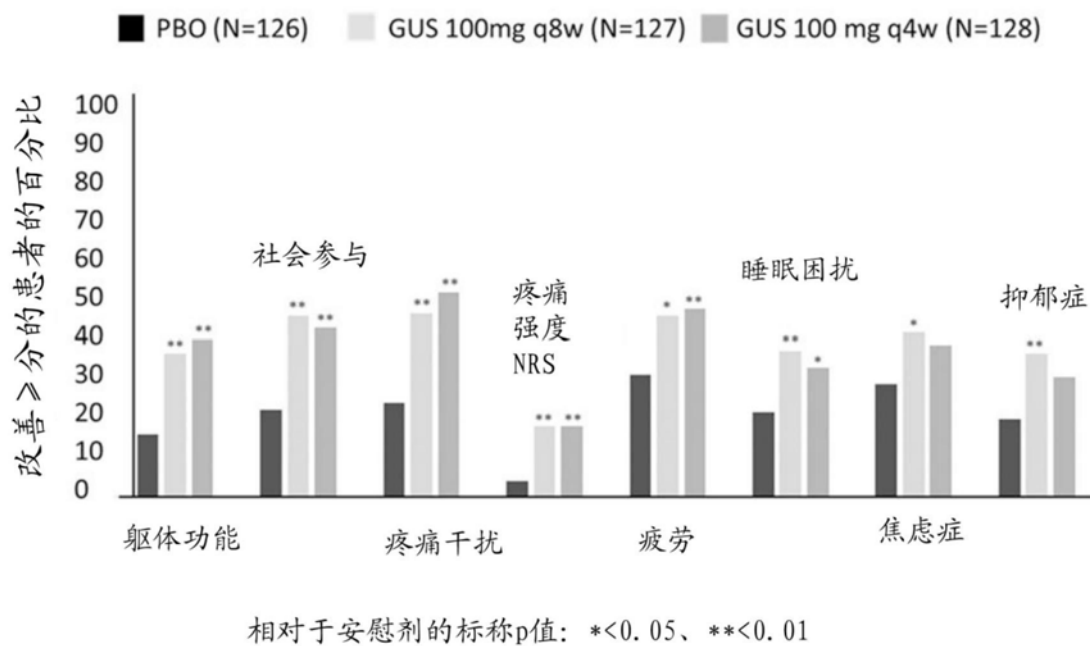


图20

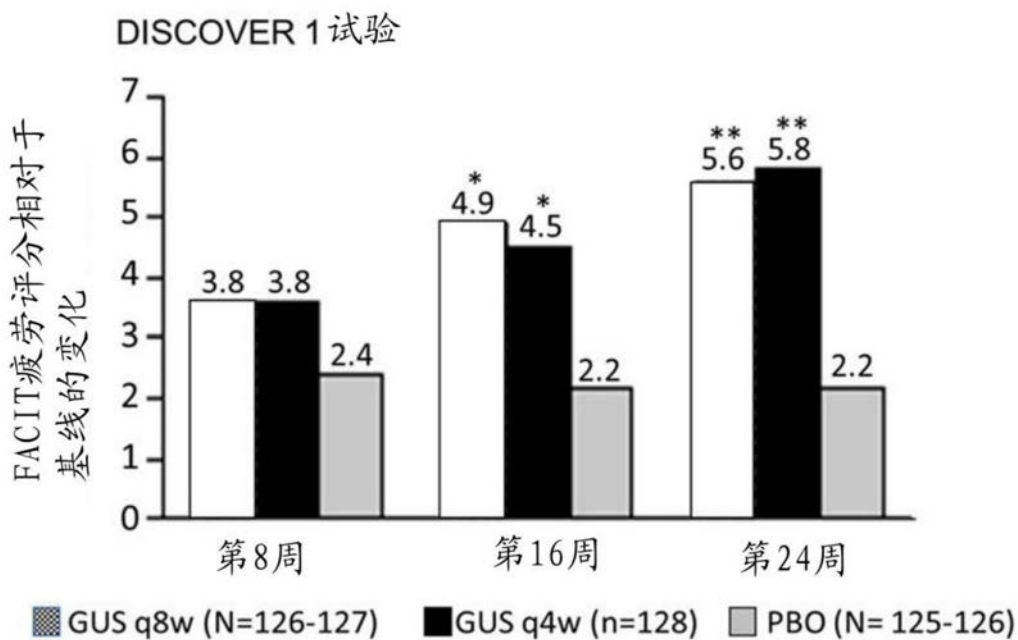


图21A

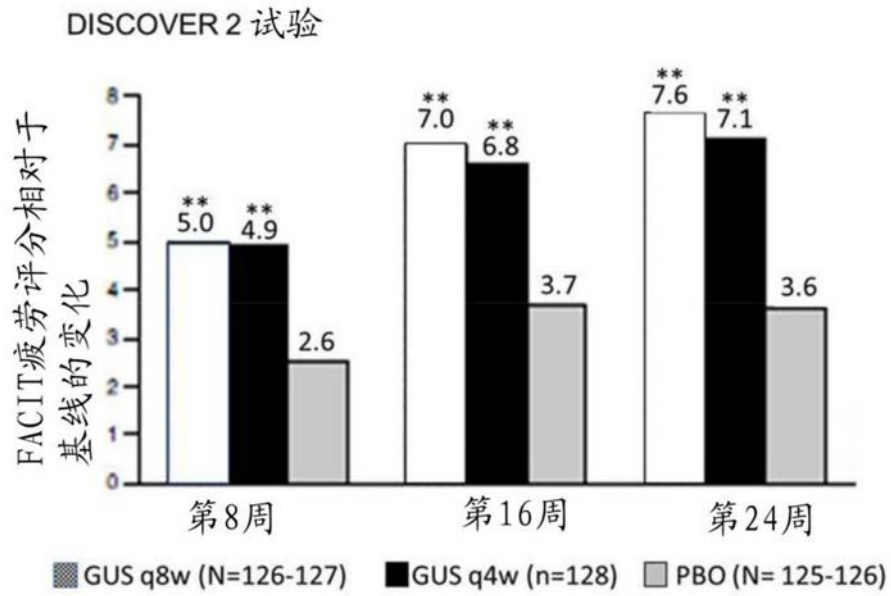


图21B

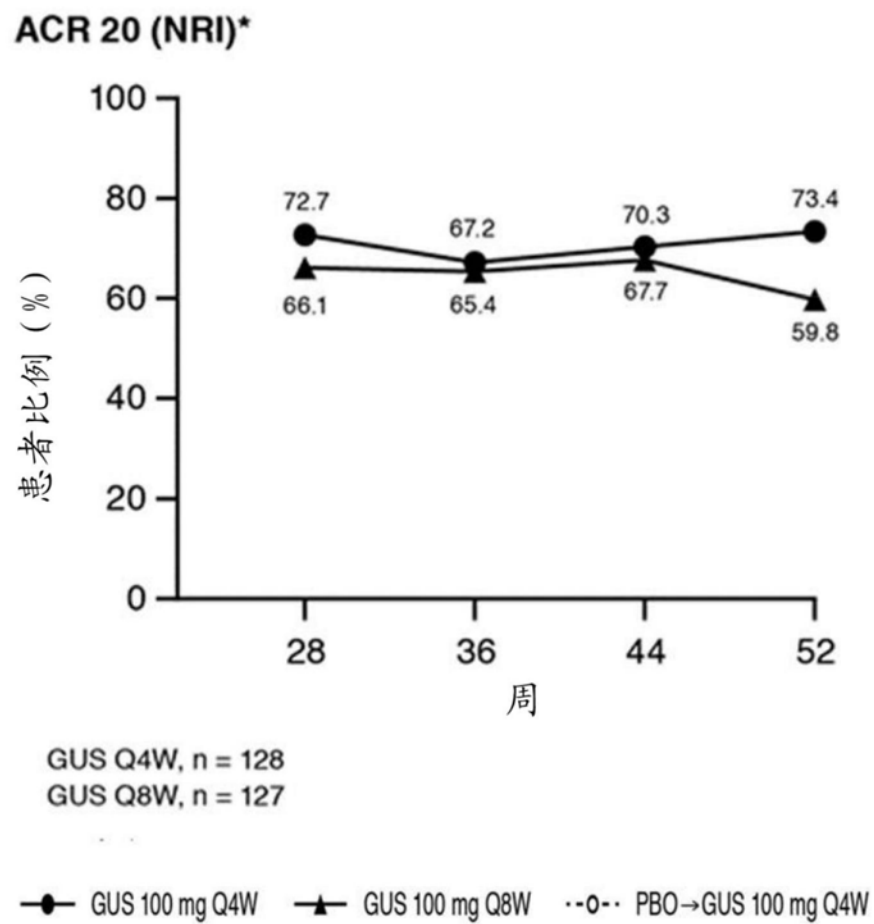


图22A

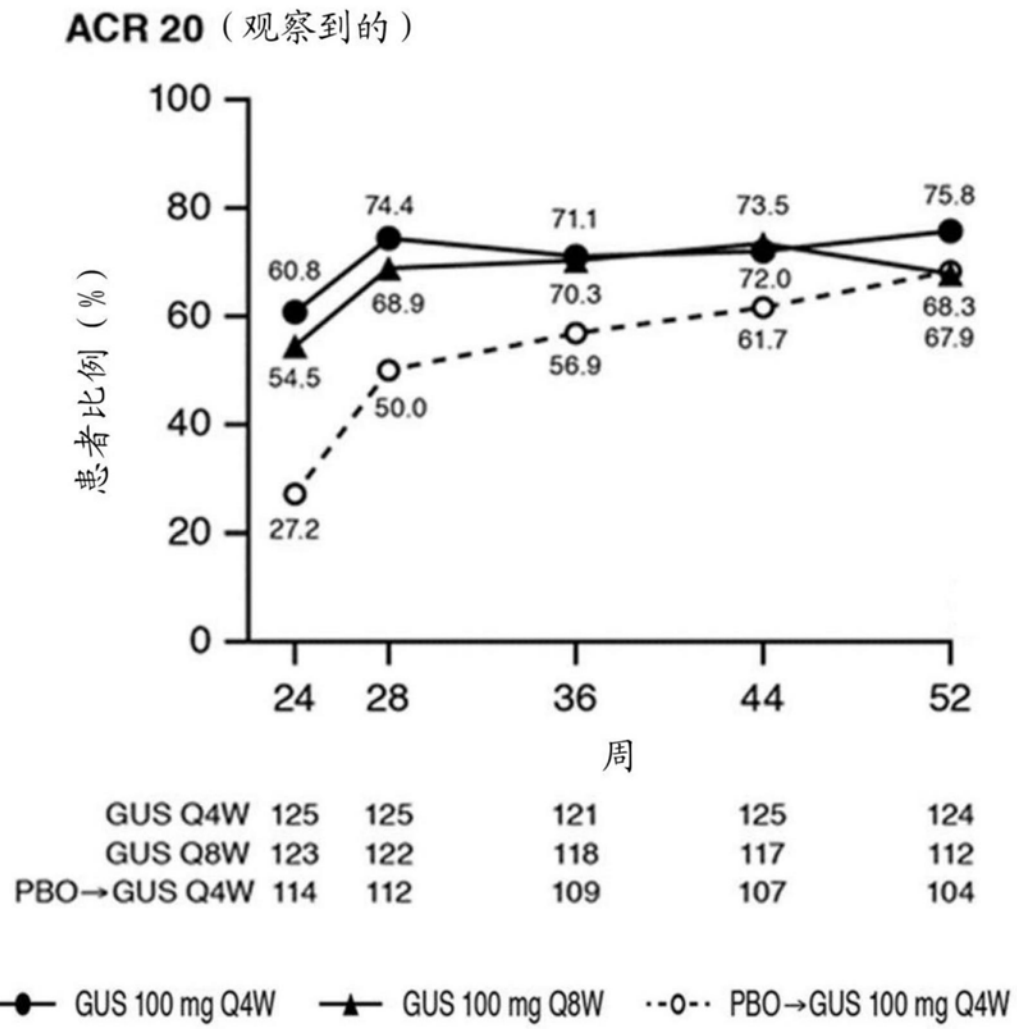


图22B

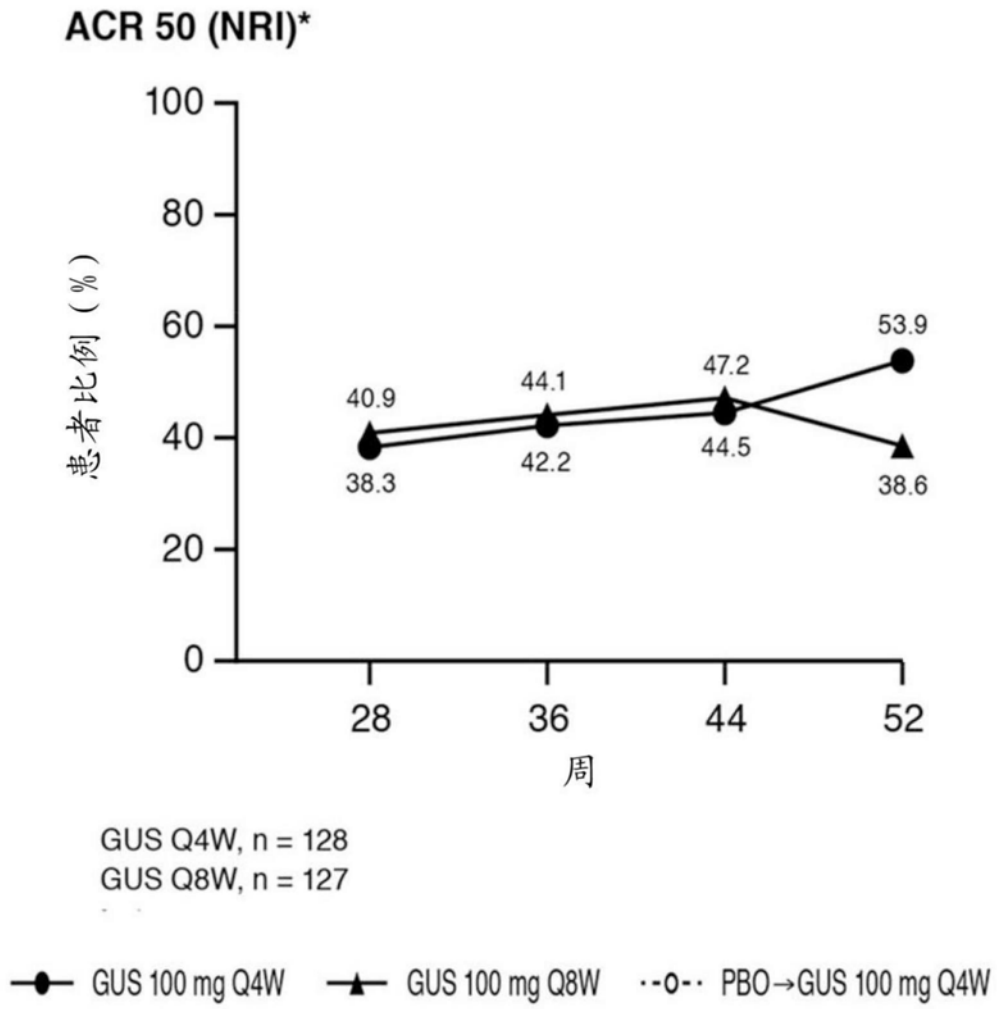
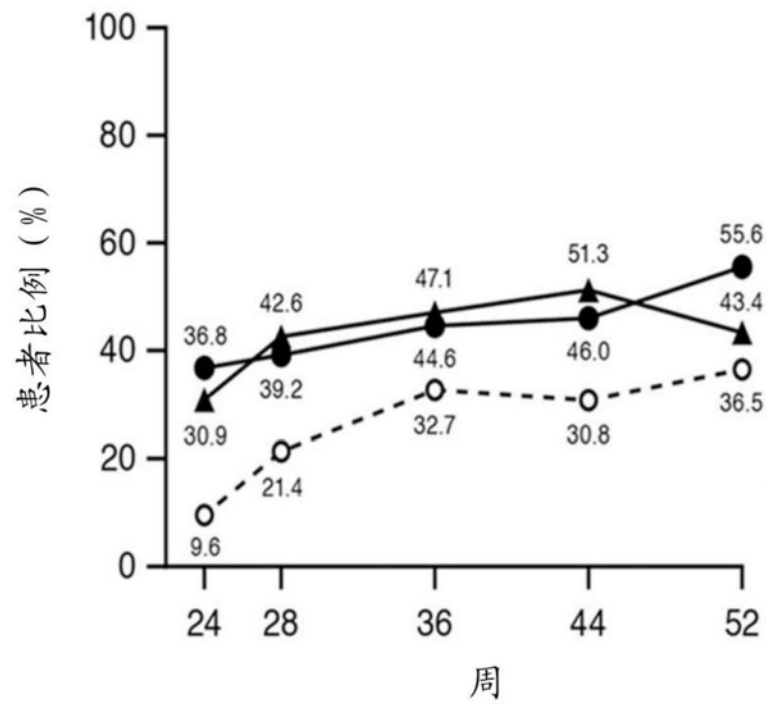


图23A

ACR 50 (观察到的)



GUS Q4W	125	125	121	124	124
GUS Q8W	123	122	119	117	113
PBO→GUS Q4W	114	112	110	107	104

● GUS 100 mg Q4W ▲ GUS 100 mg Q8W -o- PBO→GUS 100 mg Q4W

图23B

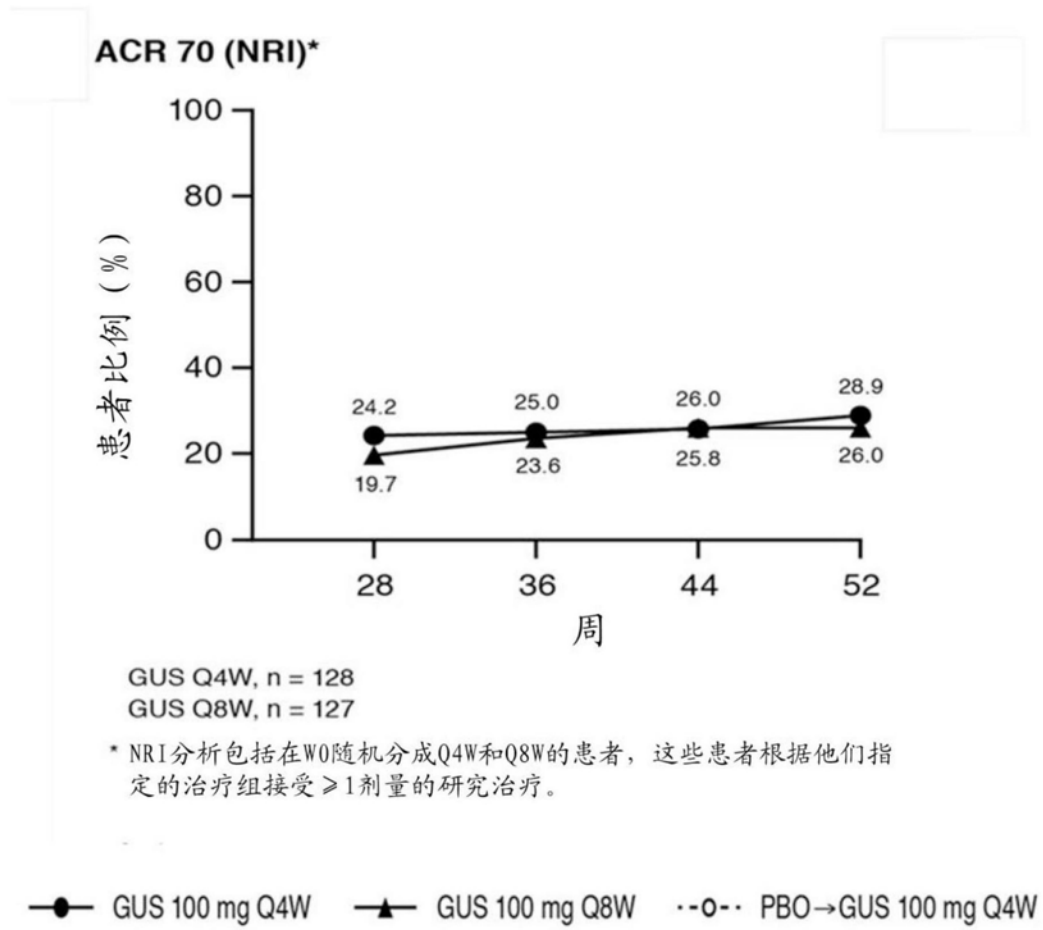


图24A

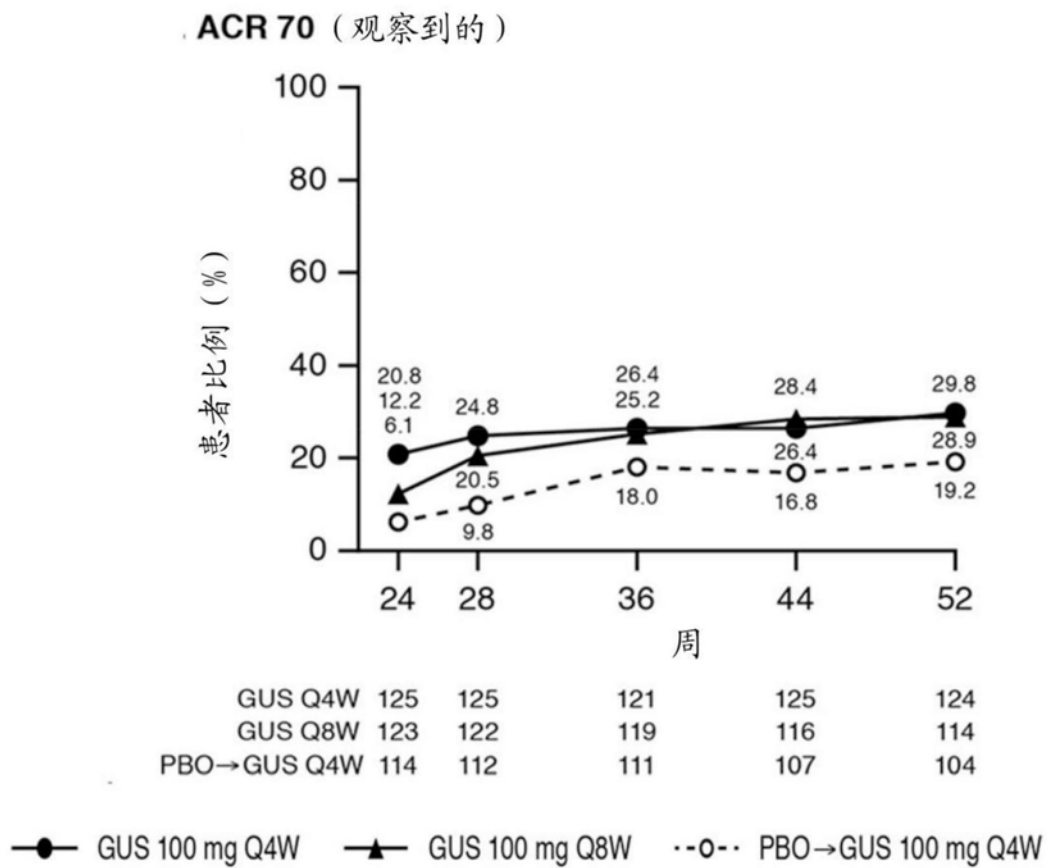


图24B

ACR 20 (以前使用TNFi)

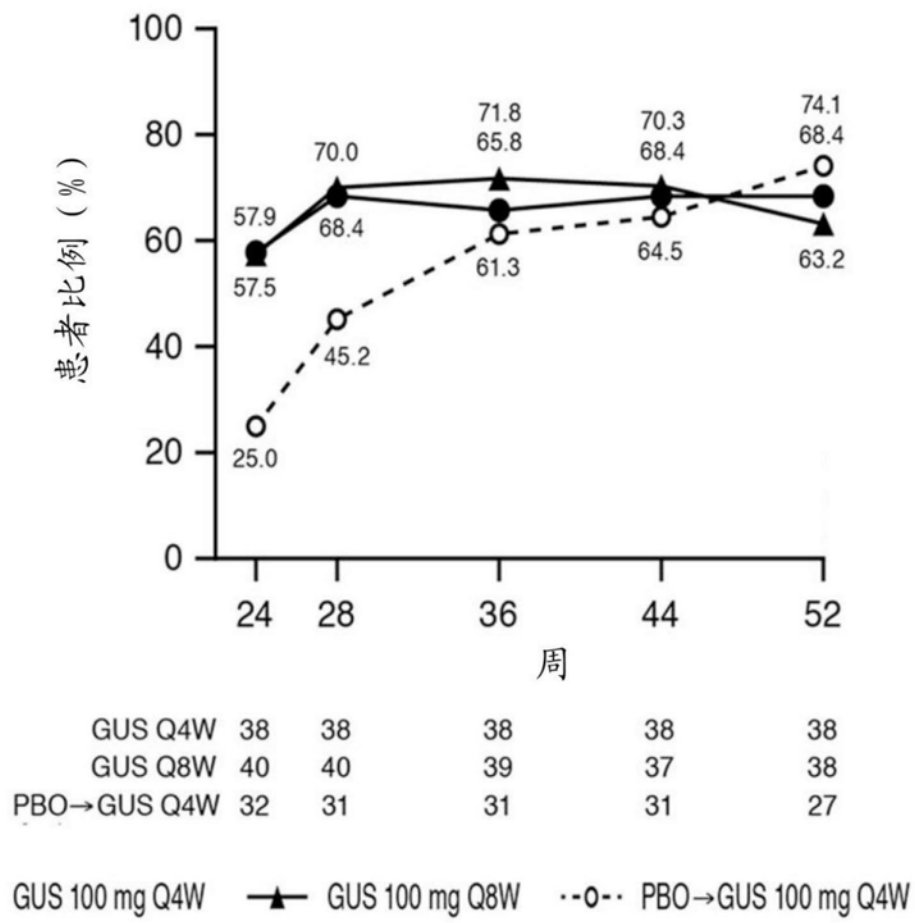
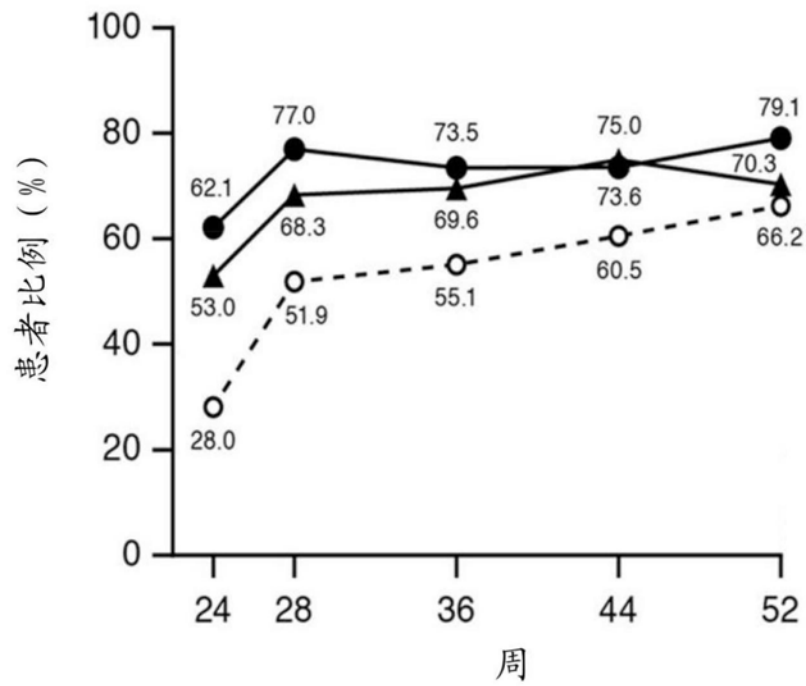


图25A

ACR 20 (TNFi初治型)

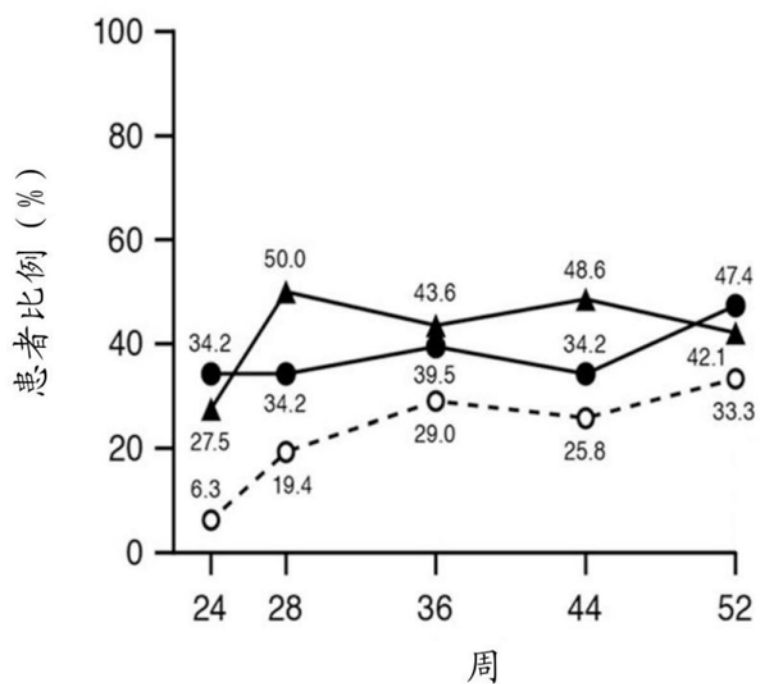


GUS Q4W	87	87	83	87	86
GUS Q8W	83	82	79	80	74
PBO→GUS Q4W	82	81	78	76	77

● GUS 100 mg Q4W ▲ GUS 100 mg Q8W -o- PBO→GUS 100 mg Q4W

图25B

ACR 50 (以前使用TNFi)



GUS Q4W	38	38	38	38	38
GUS Q8W	40	40	39	37	38
PBO→GUS Q4W	32	31	31	31	27

—●— GUS 100 mg Q4W —▲— GUS 100 mg Q8W - -○- - PBO→GUS 100 mg Q4W

图26A

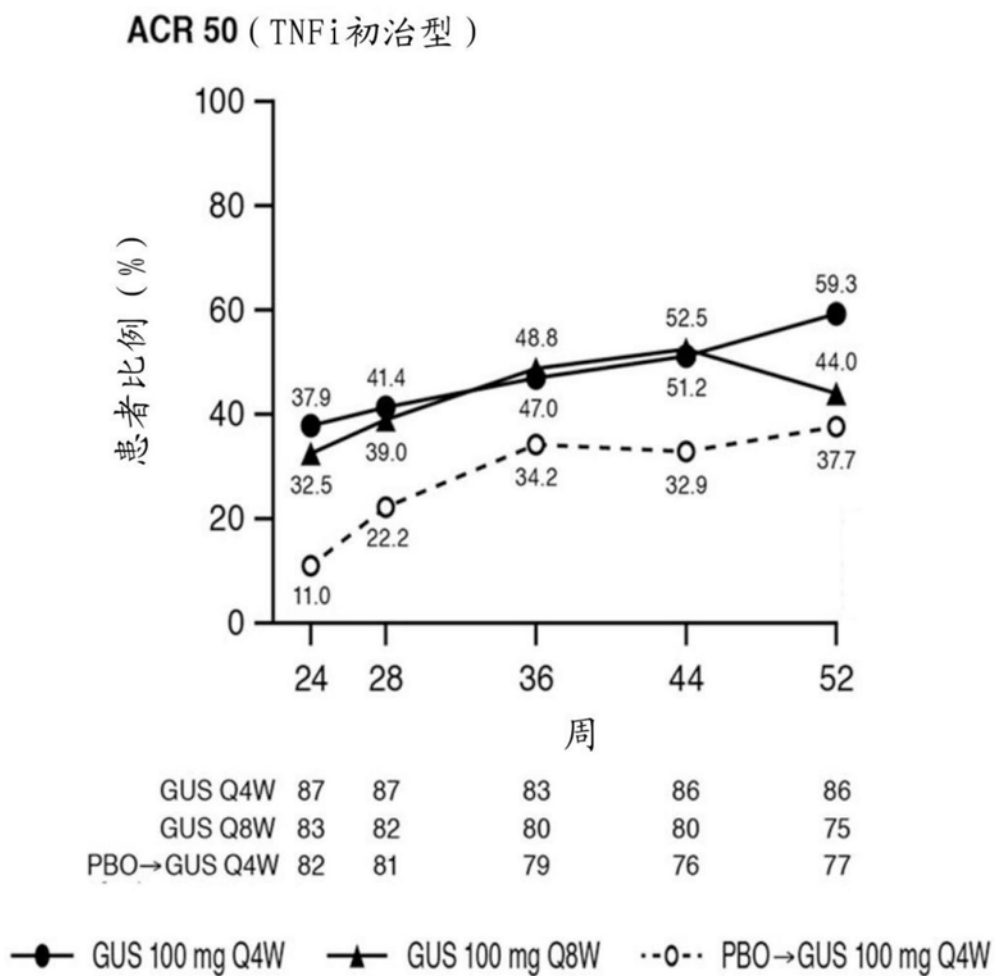


图26B

ACR 70 (以前使用TNFi)

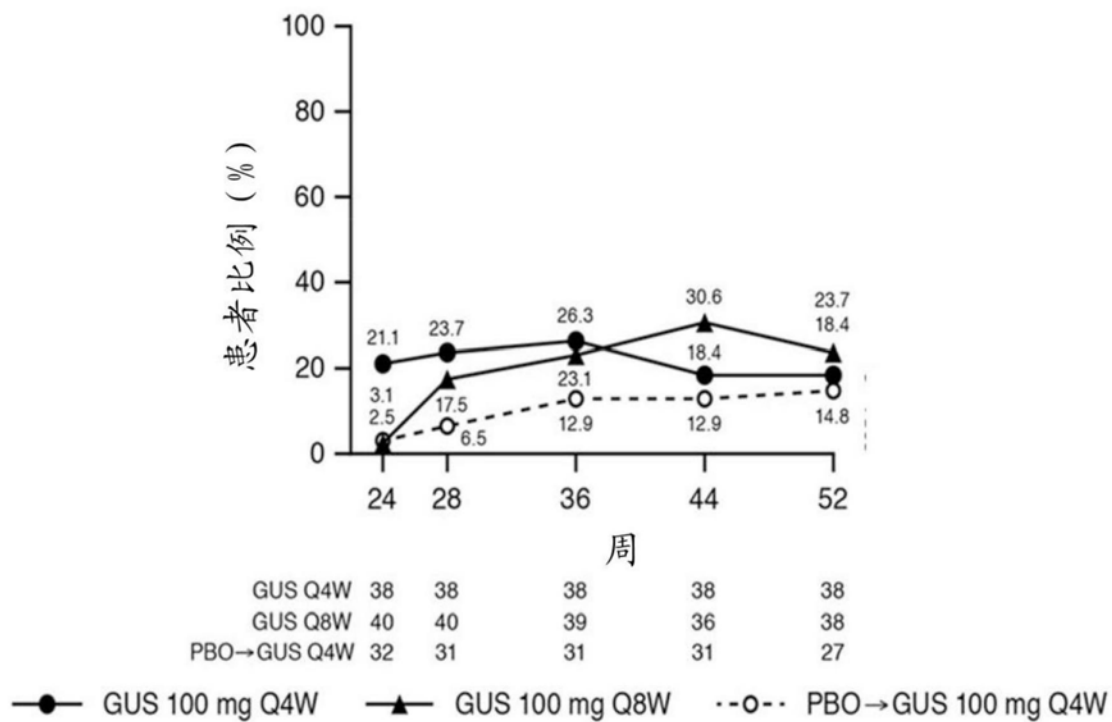


图27A

ACR 70 (TNFi初治型)

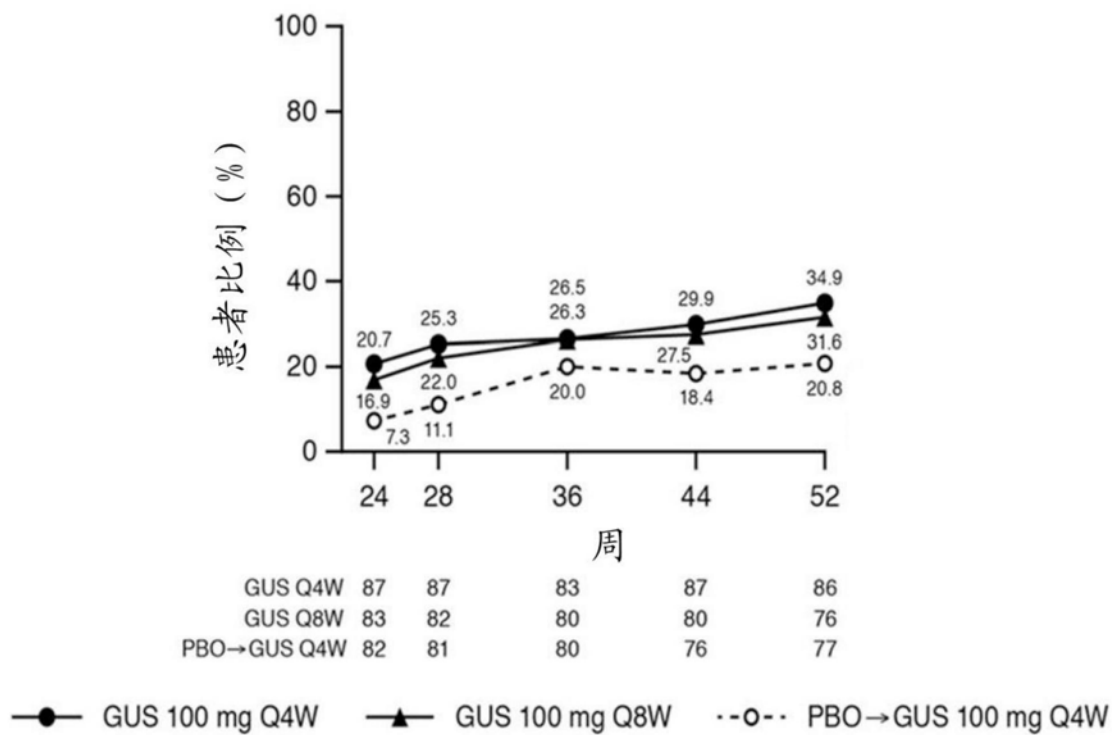


图27B

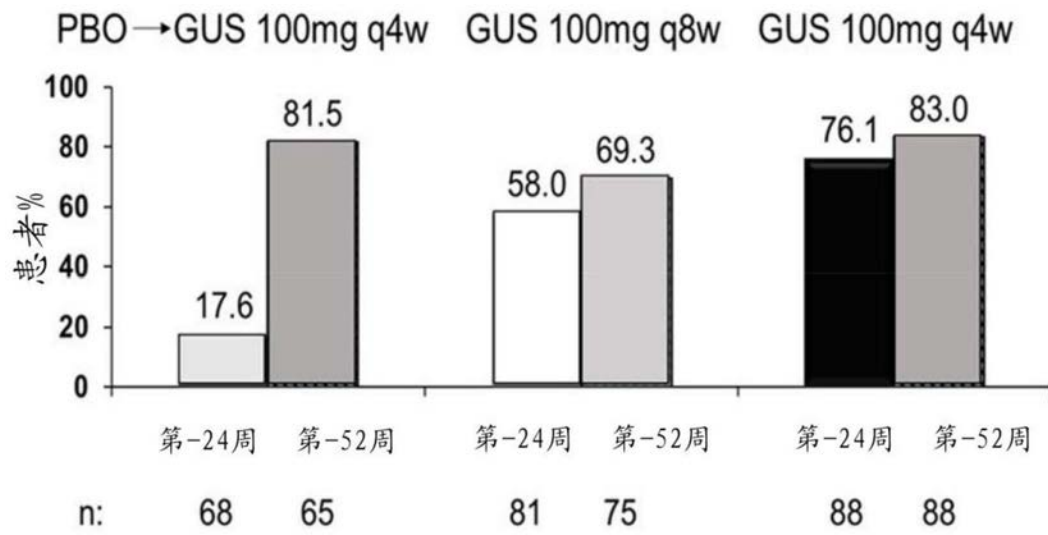


图28

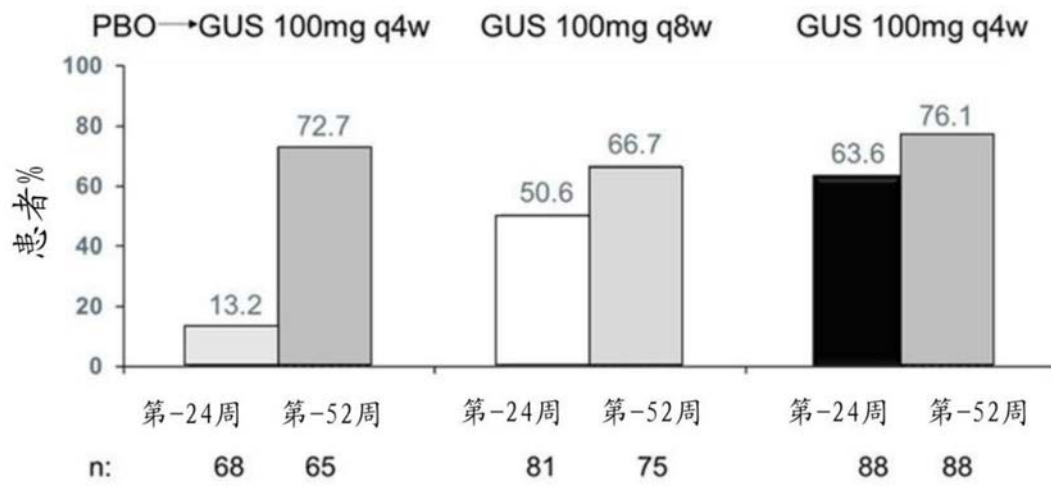


图29

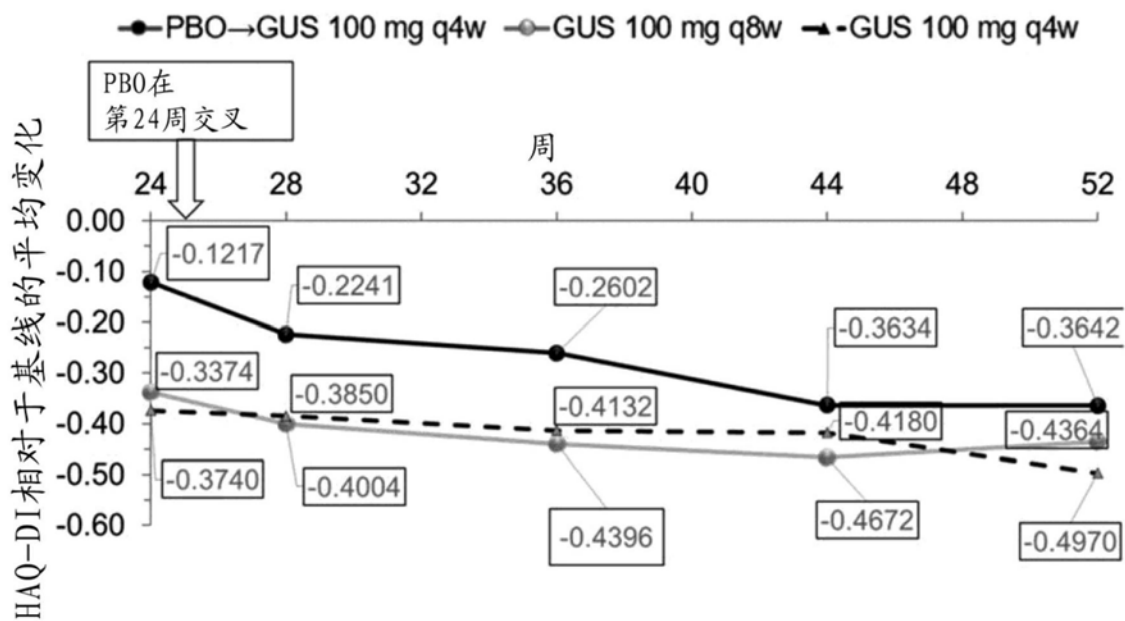


图30

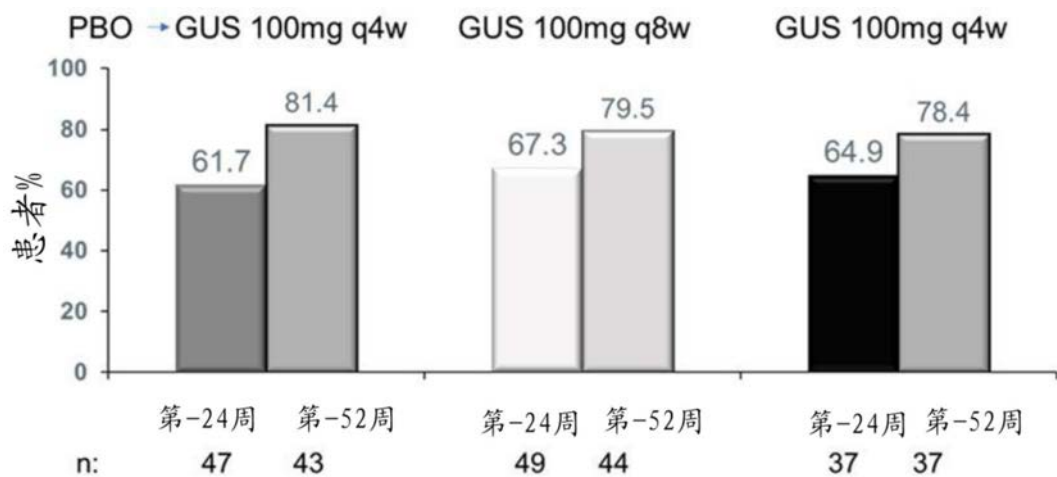


图31

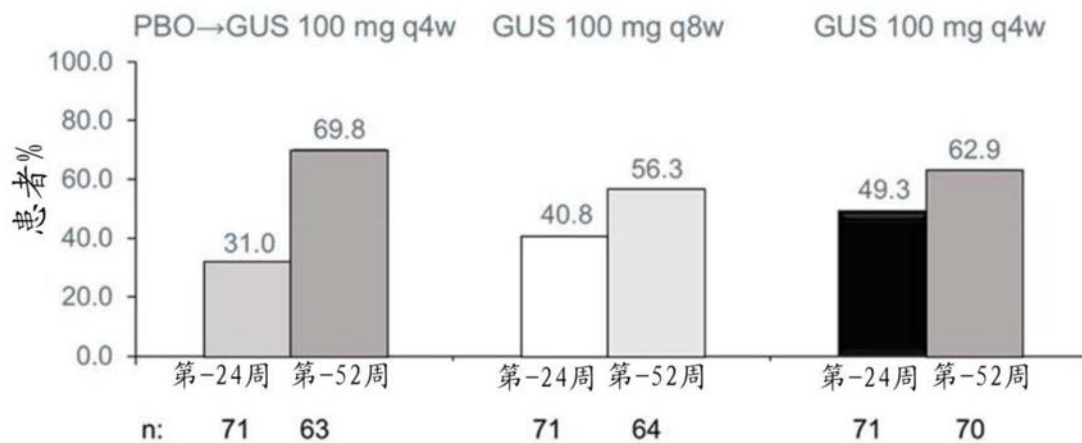


图32

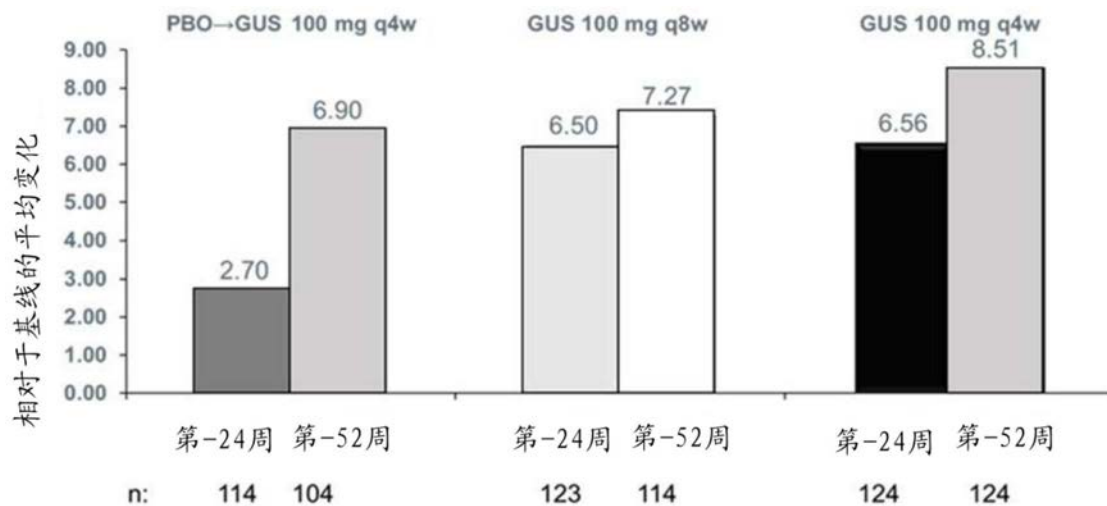


图33

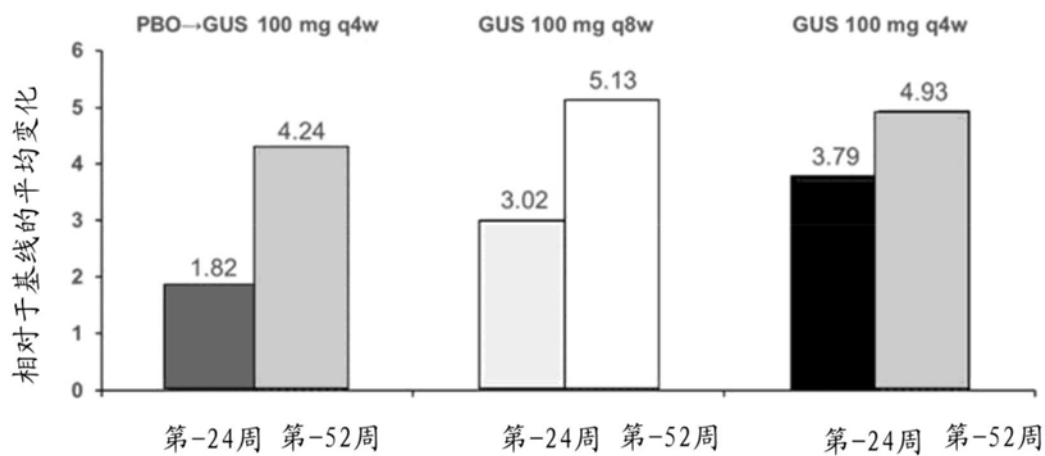


图34